

Az 500 gramm alatti születési súly szerepe az életben tarthatóság határán születő koraszülöttek rövidtávú prognózisában

Doktori értekezés

Dr. Varga Péter

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Romicsné Dr. Görbe Éva Med.Habil., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Ertl Tibor, MTA doktora, egyetemi tanár
Dr. Garami Miklós, Med.Habil., egyetemi docens

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Machay Tamás, Med.Habil., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Hauser Péter, Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Hagymásy László, Ph.D., osztályvezető főorvos

Budapest
2019

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	5
1. Bevezetés	7
1.1. Általános bevezetés:	7
1.2. Koraszülés általános áttekintése	8
1.2.1. Koraszülés definíciója, incidenciája, és jelentősége:	8
1.2.2. A koraszülés okai:	9
1.2.3. A koraszülött-ellátás történetének áttekintése:	10
1.2.4. A koraszülött-ellátás intézményeinek kialakulása és felépítése:	11
1.2.5. A magyarországi koraszülött-ellátás kialakulása és helyzete:	12
1.3. A koraszüléshez társuló betegségek:	13
1.3.1. Respirációs Distressz Szindróma (RDS)	13
1.3.2. Bronhopulmonalis diszplázia (BPD)	15
1.3.3. Nyitott Botallo vezeték (PDA)	17
1.3.4. Intraventriculáris vérzés (IVH)	20
1.3.5. Periventriculáris leukomalácia (PVL)	22
1.3.6. Retinopátia Prematurorum ROP	23
1.3.7. Nekrotizáló Enterokolitisz (NEC)	26
1.4. A koraszülöttek életben tarthatóságának határa	29
1.4.1. Koraszülöttek életben tarthatóságának definíciója	29
1.4.2. A nemzetközi irodalomban megjelent közlemények kiválasztása (1. táblázat):	30
1.4.3. A kiválasztott közlemények összehasonlításának nehézségei	32
1.4.4. A vizsgálatok eredményeinek összehasonlítása	32

1.4.4.1. A koraszülöttek túlélési arányainak összehasonlítása (2. táblázat):.....	32
1.4.4.2. A túlélőknél előforduló szövődmények előfordulásának összehasonlítása (3-7 táblázat):.....	35
1.4.4.3. A koraszülöttek perinatális ellátásának összehasonlítása (8-10 táblázat):	40
1.4.4.4. Az életben tarthatóság határát befolyásoló egyéb tényezők.....	45
1.4.5. Az életben tarthatóság határán születő koraszülöttek ellátásának szabályozása	47
1.4.5.1. Egyes országok gyakorlata	47
1.4.6. Az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttekkel kapcsolatos közlemények.....	49
1.4.6.1. Az antenatális szteroidprofilaxisban részesült, és a császármetszéssel született koraszülöttek aránya az egyes vizsgálatokban (12. táblázat):.....	52
1.4.6.2. A korai szövődmények gyakoriságának összehasonlítása (13. táblázat):	53
1.4.6.3. Perinatális tényezők szerepének vizsgálata a túlélésben	55
1.4.6.3. Az 500 grammnál kisebb születési súlyú szerepe a koraszülöttek életben tarthatóságában	58
2. Célkitűzések	60
3. Módszerek	61
3.1. Intézetünk adatainak elemzése:	61
3.2. Az országos adatok elemzése	63
3.3. Statisztikai módszerek:	65
4. Eredmények	66
4.1. Intézetünk adatainak vizsgálata:	66
4.1.1. A 2006-2010 és a 2011-2015 között született koraszülöttek túlélésének összehasonlítása:.....	66

4.1.2. A 2006-2010 között született és a 2011-2015 között született koraszülöttek perinatális faktorainak összehasonlítása:.....	66
4.1.3. Az túlélő koraszülötteknél kialakuló szövődmények arányainak összehasonlítása a 2006-2010 és 2011-2015 között születetteknél:.....	69
4.1.4. A teljes vizsgált mintában (2006-2015) a túlélő és elhunyt 500 gramm alatti születési súlyú koraszülöttek összehasonlítása.....	72
4.2. Az országos vizsgálat eredményei:.....	76
4.2.1. A 2006-2010 és a 2011-2015 között született koraszülöttek túlélési arányainak összehasonlítása	76
4.2.2. A 2006-2010 és a 2011-2015 között született koraszülöttek perinatális adatainak összehasonlítása	79
4.2.3. A túlélő koraszülötteknél kialakuló szövődmények előfordulási gyakoriságának összehasonlítása a két vizsgált időszakban (2006-2010; 2011-2015):.....	81
4.2.4. A teljes vizsgált mintában (2006-2015) a túlélő és elhunyt 500 gramm alatti születési súlyú koraszülöttek összehasonlítása.....	83
5. Megbeszélés	87
5.1. A vizsgálatok általános áttekintése:.....	87
5.2. Vizsgálataink korlátai	88
5.3. A vizsgálatokban ismertetett túlélési arányok:.....	89
5.4. A vizsgálatokban ismertetett szövődmények előfordulási arányai.....	90
5.5. A vizsgált perinatális faktorok szerepe a koraszülöttek túlélésében:	94
5.6. Ellátási protokollban történt változások szerepe a koraszülöttek túlélésében:....	98
6. Következtetések.....	99
7. Összefoglaló	101
8. Summary.....	102
9. Irodalomjegyzék	103
10. Saját publikációk jegyzéke:	121

10.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények:	121
10.2. A disszertációtól független közlemények:.....	122
11. Köszönetnyilvánítás:	123

Rövidítések jegyzéke

AGA	Appropriate for gestational age
anti-VEGF	Anti-vascular endothelial growth factor
ART	Assisted Reproductive Technology
BPD	Bronchopulmonary Dysplasia
CI	Confidence Interval
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
DIC	Disseminated intravascular coagulation
DUOPAP	Duo positive airway pressure
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
FIP	Focal intestinal perforation
HELLP	Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count
HFNC	High Flow Nasal Cannula
HFO	High-frequency oscillation
IEBR	Időelőtti burokrepedés
IQR	Interquartile Range
IVH	Intraventricular Hemorrhage
KSH	Központi Statisztikai Hivatal
NEC	Necrotizing enterocolitis
NIC	Neonatalis Intenzív Centrum

NIC adatbázis	Magyarországi Neonatális Intenzív Centrumok adatbázisa
NO	Nitrogén-monoxid
pCO ₂	Széndioxid parciális nyomása
PDA	Patent Ductus Arteriosus
PVL	Periventricular leukomalacia
RDS	Respiratory Distress Syndrome
ROP	Retinopathy of prematurity
SGA	Small for Gestational Age
SP-B	Surfactant protein B
SP-C	Surfactant protein C
TANEC	Transfusion-associated Necrotizing Enterocolitis
TGF- β	Transforming growth factor β
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VON	Vermont Oxford Network
WHO	World Health Organization

1. Bevezetés

1.1. Általános bevezetés:

A koraszülöttek életben tarthatóságának határa sokat változott az elmúlt évtizedekben [1]. Az életben tarthatóság határának naprakész ismerete fontos az egyes terápiás döntések meghozatalában, valamint a szülőknek koraszülött gyermekük prognózisával kapcsolatos tájékoztatásakor [2]. A koraszülöttek prognózisát leginkább a megszületéskori érettségük határozza meg [3]. Azonban az esetek egy részében, - különösen ha a várandósnál nem történt a kora terhességben ultrahang vizsgálat - a prenatálisan feltételezett terhességi kor akár több héttel is eltérhet a valóságostól [4, 5]. Az életben tarthatóság határán lévő koraszülöttek esetében a terhességi kor több hetes eltolódása jelentősen megváltoztatja a koraszülöttek prognózisát [1]. A terhességi korról szemben a születési súly a megszületés előtt végzett ultrahang vizsgálatnál viszonylag pontosan meghatározható, megszületését követően pedig objektíven mérhető [4].

Az elmúlt évtizedekben a koraszülöttek túlélésében bekövetkező változások, nem érintették az 500 grammnál alacsonyabb születési súlyú koraszülötteket. A nemzetközi irodalomban megjelent cikkek alapján az 500 grammos születési súly, sokáig az életben tarthatóság egyik határát képezte [6]. A 2000-es évek elejéig az 500 grammnál alacsonyabb születési súlyú koraszülötteknek rendkívül magas volt a mortalitása. A kevés túlélő koraszülött körében nagyon magas volt a koraszülöttséggel kapcsolatos szövődmények előfordulási gyakorisága [7]. Az elmúlt években számos közlemény jelent meg az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek prognózisával kapcsolatban. Egyes közlemények javuló túlélési arányról [8, 9], más közlemények továbbra is magas mortalitásról számolnak be [10, 11]. Az életben tarthatóság határán lévő koraszülöttek prognózisának meghatározásához, a saját populáció, illetve a saját intézmény adataira vonatkozó ismeretek is szükségesek [12]. Dolgozatomban a saját intézetünkben, a Semmelweis Egyetem I Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán, illetve a Magyarországon született 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek adatainak retrospektív vizsgálatát végeztem. Fő célkitűzésem az 500 gramm alatti születési súlyú koraszülöttek rövid távú prognózisának vizsgálata volt.

Dolgozatom bevezetésében elsőként a koraszülöttséggel kapcsolatos általános ismereteket foglaltam össze. A koraszülöttek életkilátása jelentősen különbözik a fejlett

és fejlődő országokban. A bevezetésben röviden összefoglaltam a koraszülött-ellátás történetét, és intézményrendszerét. A magyarországi koraszülött-ellátás történetének és intézményrendszerének rövid bemutatásával, próbáltam Magyarország és intézetünk helyzetét meghatározni a nemzetközi környezetben. A bevezetés második részében a koraszülöttséghez rövid távon társuló szövődményeket ismertetem. A bevezetés harmadik részében az életben tarthatóság határán született koraszülöttekkel kapcsolatos nagyeesetszámú közleményeket elemeztem. Vizsgáltam a tanulmányokban közölt túlélési arányokat és a túlélő koraszülötteknél kialakult szövődmények előfordulási gyakoriságát. A bevezetés következő részében az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttekkel kapcsolatos közleményeket tekintetem át. Az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttekkel kapcsolatosan közölt eredményeket összehasonlítottam az életben tarthatóság határán született koraszülöttekkel kapcsolatban közölt eredményekkel. Mind az életben tarthatóság határán, mind az 500 grammnál kisebb súllyal született koraszülöttekkel kapcsolatos közleményekben elemeztem a koraszülöttek túlélését meghatározó perinatális tényezők szerepére vonatkozó adatokat. A bevezetés lezárásaként néhány országnak az életben tarthatóság határán születő koraszülöttek ellátására vonatkozó szabályozását ismertetem.

1.2. Koraszülés általános áttekintése

1.2.1. Koraszülés definíciója, incidenciája, és jelentősége:

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) definíciója szerint koraszülöttnek nevezünk a betöltött 37. terhességi hétnél korábban élve születetteket. A 32. és 37. hét között születetteket enyhe, a 34. és 37. hét között születetteket késői, a 28. és 32. hét között születetteket valódi, a 28. terhességi hetet megelőzően születetteket pedig extrém koraszülötteknek nevezünk [13]. A koraszülöttek több mint 80%-a késői, 10%-a valódi, és körülbelül 5%-a extrém koraszülött. [14]

A szülések átlagosan 10%-ából, évente körülbelül 15 millió koraszülött születik a világon. A koraszülés gyakorisága országonként eltérő. A WHO adatai alapján gyakorisága 5-18%-a az összes szülésnek. Legmagasabb a koraszülések gyakorisága -15-39 % közötti- az afrikai és ázsiai fejlődő országokban, míg ez az arány a skandináv

országokban az összes szülésnek az 5%-át sem éri el [15]. Magyarországon az összes szülés 8,5-9%-a koraszülés, ami meghaladja az Európai Unió 6% körüli átlagát [16].

A koraszülöttség, illetve a koraszülöttség következtében kialakuló komplikációk minden évben közel 1 millió gyermek haláláért felelősek. Az öt évnél fiatalabb gyerekek halálozásának vezető halál oka a koraszülöttség [17]. A koraszülöttek morbiditása is lényegesen felülmúlja az érett újszülöttekét. Az extrém éretlen koraszülötteknél előforduló rövidtávú szövődmények: a respirációs distressz szindróma (RDS), a bronhopulmonális diszplázia (BPD), az újszülöttkori apnoe, a nyitott Botallo vezeték (PDA), az intraventriculáris vérzések (IVH), az intraventriculáris vérzést követően kialakuló hidrocefália, a periventriculáris leukomalácia (PVL), a koraszülöttek retinopátiája (ROP), valamint a nekrotizáló enterokolitisz (NEC) és a szepszis. A koraszülöttség késői szövődményeképpen kialakulhat növekedési elmaradás, súlyfejlődési elmaradás, mikrocefália, értelmi elmaradás, cerebrális bénulás, gyermekkori epilepszia, látáskárosodás, vakság, miópia, strabizmus, halláskárosodás, asthma bronchiale, visszatérő légúti fertőzések, bronchiolitis, rövidbél szindróma, kolelitiázis, magas vérnyomás, csökkent glükóz tolerancia [18].

1.2.2. A koraszülés okai:

A spontán meginduló koraszülések több mint 50%-ának oka jelenleg ismeretlen [19]. Nagyobb eséllyel végződik a várandósság koraszüléssel, ha az anyai anamnézisben már szerepel koraszülés. Az anyai anamnézisben szereplő korábbi spontán és művi vetélések is növelik a koraszülés kockázatát [20]. Megnö a koraszülés kockázata akkor is, ha az egymást követő terhességek között rövid idő, -kevesebb mint fél év-, telik el [21]. A fiatal és az idős anyai életkor is fokozza a koraszülés kockázatát [22]. Többes terhességekben megnő a koraszülés valószínűsége az egyes terhességekhez képest [23]. A fejlett országokban az idősebb várandósok között, illetve az asszisztált reprodukciós technikával (ART) fogant terhességekben, emelkedett az ikerterhességek aránya. Az asszisztált reprodukciós technika használata önmagában is növeli a koraszülés rizikóját [24].

A fertőzések fontos szerepet játszanak a koraszülések kialakulásában. A várandós nőnél zajló húgyúti fertőzések, bakteriális vaginózis, szifilisz, valamint malária fertőzések jelentősen növelik a koraszülés kockázatát [25]. A felszálló fertőzések okozta gyulladás

a cervikális nyakcsatorna rövidülését okozza, így fontos szerepet játszik a cervikális elégtelenség kialakulásában [26].

Koraszüléshez vezethetnek a várandósság során kialakuló anyai betegségek, magzati veszélyállapotok. Anyai betegségek közül a preeklampszia, hemolízis, emelkedett májfunkciós értékek, alacsony vérlemezke szám (HELLP) szindróma, akut lepény leválás, méh ruptura, kolelitiázis, vezethetnek koraszüléshez. A terhesgondozás során felismert magzati növekedési elmaradás, valamint akut magzati distressz szintén koraszülést okozhat [27]. Az anyai obezitás, magas vérnyomás, cukorbetegség, jelentősen növeli a terhesség során kialakuló preeklampszia valószínűségét, fokozza a koraszülés rizikóját [28].

A várandós által végzett nehéz fizikai munka, a sok állás, a stresszes életvitel, a dohányzás, nagymértékű alkoholfogyasztás és az elhanyagolt fogazat, periodontális gyulladás is növeli a koraszülés rizikóját [20, 25].

1.2.3. A koraszülött-ellátás történetének áttekintése:

A fejlett országokban a modern koraszülött-ellátás kezdetei a XIX. és XX. század fordulóján alakultak ki. 1880-ban a Párizsi Szülészeti Klinikán Tarnier tervei alapján készültek el az első inkubátorok. A koraszülöttek testhőmérsékletének biztosításával, valamint gyomorszondán keresztül megkezdett táplálásukkal a 2000 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek mortalitása, jelentősen, 66%-ról 38%-ra csökkent a Párizsi Szülészeti Klinikán [29].

A 1880-as években Blundel, skót szülészorvos a fel nem síró újszülöttek tracheájába vezetett fémcsövön keresztül, percenként 30 alkalommal, levegőbefújást alkalmazott, amíg az újszülött szívfrekvenciája emelkedni nem kezdett. A XX. század elején a koraszülöttek légzészavarát inkubátorba adott oxigénnel kezelték. Az újszülöttek légzészavarának kezelésére az 1960-as évektől alkalmazzák a pozitív nyomású lélegeztetést [29].

Az 1970-es években a koraszülöttek prognózisát két jelentős felfedezés javította. Gregory 1971-ben megjelent közleményében [30] ismertette a pozitív kilégzésvégi nyomás jelentőségét az RDS-es koraszülöttek kezelésében, valamint Liggins 1972-ben ismerte fel az antenatális szteroidprofilaxis szerepét az RDS megelőzésében [31].

1980-ban Fujiwara először alkalmazott surfactant készítményt újszülötteknél. Az 1990 - es évektől az RDS kezelésében világszerte elterjedt a felületaktív anyaggal történő kezelés. A prenatális szteroidprofilaxis, a folyamatos pozitív légúti nyomást biztosító (CPAP) légzéstámogatás és surfactant kezelés hatására jelentősen csökkent az RDS mortalitása [32].

A 2000-es évek elejétől a terápiás protokollok változtatásában a túlélés további javítása mellett egyre inkább előtérbe került a szövődmények kialakulásának megelőzése. A noninvazív légzéstámogatási technikák előtérbe kerülése [33], valamint a korai koffeinkezelés [34] célja a BPD arányának csökkentése volt. A késői köldökzsinór ellátás után problémamentesebben zajló keringésadaptációtól [35] az intraventrikuláris vérzések és a nekrotizáló enterokolitiszek arányának csökkenése volt várható.

1.2.4. A koraszülött-ellátás intézményeinek kialakulása és felépítése:

A XX század második felében kialakultak a koraszülött-ellátás intézményi keretei. 1967-ben alakul meg első országos szervezetként a Német Perinatológiai Társaság. 1972-ben megjelenik a Journal of Perinatology az első teljesen perinatológiai témájú újság. 1976-ban az Amerikai Egyesült Államokban a neonatológia önálló szakvizsga lett [13].

A fejlett országokban egyre nagyobb számban megalakuló koraszülött központokat az 1976-ban elfogadott elvek szerint 3 szintbe sorolják:

Az I-es szintű központok egészséges újszülöttek és stabil állapotú, legalább 35 hetes érettségű koraszülöttek ellátását végzik. Felkészültek újszülöttek szülőszobai reanimációjára, illetve 35 hetesnél éretlenebb koraszülöttek ellátására, amíg az átszállításuk meg nem történik.

A II-es szintű koraszülött intenzív centrumok képesek ellátni stabil állapotú 32 hetesnél érettebb és 1500 grammnál nagyobb súlyú koraszülötteket. Képesek CPAP légzéstámogatásra, egyes centrumok rövid ideig - kevesebb, mint 24 óráig - alkalmasak gépi lélegeztetést igénylő koraszülöttek ellátására is.

A III-as szintű centrumok képesek ellátni a legéretlenebb, legkisebb súlyú koraszülötteket is. A III. szintű központokat A, B és C kategóriákra osztják:

A III/A kategóriájú osztályok 28 hétnél érettebb és 1000 grammnál nagyobb születési súlyú koraszülötteket látnak el.

A III/B kategóriájú osztályok képesek ellátni az 1000 grammnál kisebb súlyú, 28 hétnél éretlenebb koraszülötteket.

A III/C kategóriába tartozó koraszülött intenzív osztályok rendelkeznek gyermeksebészeti háttérrel, és rendelkezésükre áll extrakorporális membrán oxigenátor (ECMO) [36].

1.2.5. A magyarországi koraszülött-ellátás kialakulása és helyzete:

1976-ban a Magyar Nőorvosok Társaságának és a Magyar Gyermekorvosok Társaságának közös szekciójaként megalakul a Perinatológiai Szekció. 2001-ben a Perinatológiai szekcióból kialakult az önálló, Magyar Perinatológiai Társaság. 1994-ben megalakult a Szülészeti Aneszteziológiai és Perinatális Társaság [13].

Magyarországon 1975-ben alakult meg az első 8 neonatológiai intenzív centrum: a Debreceni Egyetem Gyermekklinikáján, a Miskolci Megyei Kórházban, a Szegedi Egyetem Gyermekklinikáján, a Pécsi Egyetem Gyermekklinikáján, a Szombathelyi Markusovszky Kórházban, valamint a Semmelweis Egyetem II. Számú Gyermekklinikáján, az I. Számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán, és a II. Számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán. Az első 8 centrum megalakulását követően számos további koraszülött osztály alakult. Jelenleg Magyarországon 20 III. szintű koraszülött Intenzív osztály és 10 II. szintű koraszülött intenzív osztály működik [37].

Intézetünk, a Semmelweis Egyetem I. Számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikájának Koraszülött Intenzív Osztálya, Magyarország egyik legrégebben alapított és legnagyobb forgalmú centruma. A magyarországi perinatológiai hálózat kialakulása jelentősen hozzájárult, hogy a magyarországi csecsemőhalálozás 1960-ban 47 ezrelékről, 2015-re ennek tizedére 4,5 ezrelékre csökkent [16].

1.3. A koraszüléshez társuló betegségek:

1.3.1. Respirációs Distressz Szindróma (RDS)

A Respirációs Distressz Szindróma (RDS) a megszületést követően kialakuló akut tüdőbetegség. A betegség kialakulásában a II. típusú pneumocyták elégtelen felületaktív anyag (surfactant) termelése vagy szekréciója áll. A betegség klinikai tünetei, az emelkedett légzésszám és nehézlégzés. A betegség súlyosságától függően eltérő mértékű cianózis alakulhat ki. A mellkas röntgen vizsgálat során a mindkét tüdőben diffúz reticulogranuláris rajzolat alakul ki, aerobronhogrammok jelennek meg. A betegség legsúlyosabb formájában a fehéren ábrázolódó tüdőt nem lehet elkülöníteni a középárnyéktól és rekeszizomtól. Az RDS-re jellemző radiológiai eltérések a megszületést követően fokozatosan, órák alatt alakulnak ki [38].

Az RDS adekvát kezelésével: a szteroidprofilaxis alkalmazásával, a megszületést követően azonnal alkalmazott pozitív légúti nyomást fenntartó légzéstámogatással, valamint a korai surfactant pótlással, az RDS klinikai képe megváltozott. A korai szakszerű kezelés mellett csak ritkán láthatók a korábban a betegség diagnózisának alapjául szolgáló klasszikus radiológiai eltérések. Jelenleg az RDS diagnózisa nem a mellkas röntgen vizsgálat során látható eltéréseken alapul. A betegség diagnózisa a klinikai tüneteken: a nehéz légzés tüneteiben, a megnövekedett légzési munkán, valamint a cél oxigén szaturáció eléréséhez szükséges oxigénigényen alapszik [39].

A betegség előfordulási aránya és súlyossága a koraszülött érettségével és születési súlyával fordítottan arányos. Általában a 32. terhességi hétnél korábban született koraszülötteknél alakul ki. RDS gyakrabban alakul ki gesztációs diabétesszel szövődött terhességből született koraszülötteknél, császármetszéssel születetteknél, kaukázusi rasszba tartozóknál. A fiú koraszülötteknél, az iker terhességből másodikként született koraszülötteknél is gyakoribb az előfordulása [40]. Az RDS előfordulási gyakoriságát csökkenti a prenatálisan adott anyai szteroidprofilaxis [31], valamint az anyai chorioamnitis [41]. A koraszülöttnél kialakuló hipotermia, hipoxia, hiperkapnia és acidózis is csökkenti a felületaktív anyag termelődését, ezáltal kiváltva vagy súlyosbítva a már kialakult RDS-t [42].

Liggins 1972-ben megjelent cikkében elsőként ismertette, hogy fenyegető koraszülés esetén alkalmazott szteroidprofilaxisban a placentán átjutó glükokortikoid fokozza a magzat surfactant termelését [31]. A fokozódó surfactant termelés miatt csökken a koraszülötteknél az RDS kialakulásának valószínűsége, illetve a kialakuló RDS súlyossága. Az anyai szteroidprofilaxis csökkenti a koraszülöttek mortalitását, valamint az IVH, NEC kialakulásának valószínűségét is [43, 44].

Elsőként 1971-ben Gregory ismertette a folyamatos pozitív nyomású légzéstámogatás kedvező hatásait az RDS-el kezelt koraszülötteknél [30]. Az alveolusokban és a légutakban kilégzés során is végig megmaradó disztendáló nyomás megakadályozza az alveolusok és a légutak kollapszusát. A folyamatos pozitív nyomású légzéstámogatás hatására csökken az atelektáziás tüdőterületek nagysága, nő a légzőfelület, javul a gázcsere [45].

Az RDS kezelésének harmadik sarokpontja a surfactant pótlás. Az RDS kezelésében az 1990-es évektől világszerte alkalmazott surfactant készítmények alkalmazását követően csökkent a koraszülöttek oxigénigénye, javultak a légzésfunkciós paramétereik, csökkent a pulmonális intersticiális emfizéma, és a légmellek kialakulásának aránya, javult a koraszülöttek túlélése [46].

A felületaktív anyag alkalmazásának indikációja többször változott. Kezdetben szelektíven, a súlyos légzészavarral rendelkező koraszülöttek, mellkas röntgen vizsgálattal igazolt RDS esetén részesültek surfactant kezelésben. A 1990-es évek végén a szelektív surfactant kezelés alternatívájaként megjelent a profilaktikus surfactant terápia. A 2010-ben kiadott RDS kezelésére vonatkozó Közös Európai Útmutató az igen kissúlyú koraszülötteknél a felületaktív anyag profilaktikus adását javasolta 1500 grammnál kisebb súlyú koraszülötteknek [47]. Az utóbbi időben megjelent nagy esetszámú közlemények nem találtak különbséget a profilaktikus felületaktív anyag kezelés, és a korai szelektív surfactant pótlás között [48, 49]. A 2019-es RDS kezelésére vonatkozó Közös Európai Útmutató a korai szelektív surfactant adást javasolja. Az irányelv alapján jelenleg az éretlen koraszülöttek 30%-ot meghaladó oxigénigénye esetén javasolt felületaktív anyag kezelés [39].

A természetes úton, állati tüdőből előállított felületaktív anyagok alkalmazását követően alacsonyabb volt a koraszülöttek mortalitása, és kisebb arányban alakult ki a

koraszülötteknél légmell, mint a csak foszfolipidet tartalmazó, szintetikus fehérjementes készítmények alkalmazását követően [50]. Az egyes természetes úton előállított surfactant készítmények összehasonlítása során a 200mg/ttkg dózisban adott poractant alfa hatékonyabbnak bizonyult a 100 mg/ttkg dózisban adott beractant-nál, és a szintén 100 mg/ttkg dózisban adott poractant-nál [51]. A surfactant protein B (SP-B) és surfactant protein C (SP-C) tartalmú, szintetikus úton előállított lucinactant hatása összemérhető a természetes úton előállított készítményekkel [52]. A lucinactant az Európai Unióban még nincs törzskönyvezve. Számos vizsgálat folyik újabb felületaktív készítményekkel kapcsolatban. A porlasztott felületaktív anyag, a beadás módját jelentősen egyszerűsítene [53]. A poractant alfa szteroiddal együtt alkalmazva gátolhatja az RDS-es tüdőben meginduló gyulladásos reakciót. A gyulladásos reakció gátlásától a BPD kialakulási arányának csökkenése remélhető [54, 55].

A szteroidprofilaxisnak, a megszületést követően azonnal megkezdett folyamatos pozitív nyomást biztosító noninvazív vagy invazív légzéstámogatásnak köszönhetően, illetve a korai surfactant pótlás hatására az RDS mortalitása drámaian, a korábbi 90% feletti halálozási arányról 10% alá csökkent.

1.3.2. Bronhopulmonalis diszplázia (BPD)

A bronhopulmonalis diszplázia, a pozitív nyomású légzéstámogatásban részesülő koraszülötteknél kialakuló idült tüdőbetegség. A krónikus tüdőbetegséget RDS miatt, géppel lélegeztetett koraszülöttnél, 1967-ben Northway írta le először [56]. Bancalari 1979-ben a klasszikus BPD-t: elhúzódó hetekig tartó gépi lélegeztetést követően, a koraszülöttnél még 28 napos életkorban is fennálló, nehézlégzésben, emelkedett légzésszámban és oxigénigényben, valamint a betegségre jellemző radiológiai eltérésekben definiálta [57]. Avery 1987-ben megjelent cikkében Banacalari meghatározását egyszerűsítve, a 28. életnapon fennálló oxigénigényben határozta meg a BPD definícióját [58]. 1988-ban megjelent cikkében Shennan a 28. életnappal szemben a postkoncepcionális 36. héten fennálló oxigénigénnyel definiálta a BPD kialakulását [59]. 2000-ben az Amerikai Gyermekek Egészségügyi Intézet ajánlása tovább pontosította a BPD meghatározását [60]. A BPD definíciójában a koraszülöttek oxigénigénye központi szerepet játszik. 2004-ben Walsh és munkatársai az oxigénigény pontos

meghatározásához egy tesztvizsgálatot alakítottak ki, evvel tovább finomítva a BPD definícióját [61].

Az anyai szteroidprofilaxis, a korai surfactant adás, a noninvazív légzéstámogatás előtérbe kerülése, valamint a térfogatvezérelt gépi lélegeztetés hatására a 32. hétnél érettebb koraszülötteknél ritkán alakul ki BPD. A betegség főleg az 1250 grammnál kisebb súlyú, a 30. terhességi hétnél korábban született koraszülötteket érinti. BPD-re hajlamosít az éretlenség, az alacsony születési súly, a férfi nem, a koraszülöttnél alkalmazott gépi lélegeztetés, a hiperoxia, valamint az anyai chorioamnitis [62]. A betegség előfordulási arányát növeli a koraszülöttet érintő szepszis [41], ureoplasma fertőzés [63, 64], valamint a koraszülöttnél alkalmazott vörösvértest transzfúzió [65, 66]. Az egyes koraszülött intenzív osztályok között a BPD előfordulási arányában az osztályok légzéstámogatási protokolljainak megfelelően jelentős különbségek találhatóak [67]. A 28. hétnél éretlenebb koraszülöttek körülbelül 40%-nál [3, 68], az 1500 gramm alatti koraszülöttek 22%-ánál alakul ki BPD [69].

A BPD-s koraszülötteknek emelkedett a 2 éves kor alatti halálozásuk, hétszer gyakrabban alakul ki náluk hirtelen csecsemőhalál [70]. Az első évben majdnem 50% -uknál alakul ki kórházi kezelést igénylő betegség [71]. Gyakrabban alakulnak ki légúti fertőzéseik [68]. A 26. hétnél éretlenebb BPD-s koraszülöttek 25%-ánál diagnosztizáltak 11 éves korig asthma bronchiale-t [72]. A BPD-s koraszülöttek körében kialakuló pulmonális hipertenzió, jobb kamra diszfunkcióhoz, korai halálozáshoz vezethet. A BPD-s koraszülötteknél gyakrabban alakul ki növekedési és idegrendszeri fejlődésbeni elmaradás.

A koraszülöttek optimális légzéstámogatása a BPD megelőzésének legfontosabb eszköze. A noninvazív légzéstámogatási technikák használata megelőzi a gépi lélegeztetés okozta tüdőkárosodást. Az antenatális szteroidprofilaxis, a korai surfactant adás, a megszületést követően megkezdett koffeinkezelés mellett az extrém éretlen koraszülöttek jelentős része sem igényel gépi lélegeztetést [33]. Amennyiben a koraszülött gépi lélegeztetést igényel, a térfogatvezérelt gépi lélegeztetés, a nyomásvezérelt gépi lélegeztetéssel szemben csökkentette a BPD és az IVH kialakulásának arányát [73, 74].

Számos nagy esetszámú tanulmány próbálta meghatározni koraszülöttek számára ideális oxigénszaturáció tartományt. Jelenleg az első két hét során 91-95% célszaturáció elérése

tűnik ideálisnak. Magasabb oxigénszaturáció esetén nő a BPD és a ROP előfordulási aránya, alacsonyabb oxigénszaturáció esetén pedig növekszik a mortalitás és a NEC kialakulásának esélye [75].

A megszületést követően megkezdett koffeinkezelés csökkentette a BPD előfordulási arányát és a koraszülötteknél alkalmazott légzéstámogatás hosszát [34]. Az A-vitamin szükséges a tüdő normál fejlődéséhez. Az A-vitamin szintje koraszülöttekben alacsony, pótlása csökkentette a BPD kialakulásának arányát [76].

A prenatális szteroidprofilaxis és a posztnatális felületaktív anyag adása csökkentette az RDS arányát és javította a túlélést, de nem változtatott a túlélőknél kialakuló BPD arányán [44]. Nem csökkentette a BPD kialakulásának arányát a megszületést követően kezdett inhalációs nitrogén-monoxid (NO) kezelés [77, 78]. Különböző légzéstámogatások mellett alkalmazott permisszív hiperkapnia hatására sem csökkent a BPD kialakulási aránya [33, 79, 80].

A neonatológia fejlődésével egyre nagyobb arányban maradnak életben az egyre éretlenebb koraszülöttek. Az extrém éretlen koraszülöttek fejletlen tüdeje sokkal érzékenyebb a tüdőfejlődést megzavaró hatásokra [81]. A gépi lélegeztetési technikák fejlődésével, valamint a noninvazív légzéstámogatás előtérbe kerülésével csökkenthetők a fejlődő tüdőt érő káros hatások. Azonban az életben tarthatóság határának egyre korábbi terhességi korra tolódása miatt, a légzéstámogatási technikák fejlődése ellenére sem csökkent a BPD incidenciája [3].

1.3.3. Nyitott Botallo vezeték (PDA)

A nyitott Botallo vezeték első leírása 1757-ből származik. Az aortát és az arteria pulmonalis-t összekapcsoló eret felismerésekor egy szívfejlődési rendellenességnek tartották [82]. A magzati keringés megismerésekor tisztázódott a szerepe. A magzati életben a pulmonális arteriolák vazokonstrikciónak hatására a tüdő verőérben az aortánál magasabb nyomás alakul ki. A jobb kamrából az arteria pulmonalisba kerülő vér több mint 80%-a a nyitott Botallo vezetéken keresztül az aortába kerül. Megszületést követően érett újszülötteknél a Botallo vezeték általában 72 órán belül záródik [83].

Koraszülöttek egy részében a Botallo vezeték nyitva marad. A megszületést követően csökkenő pulmonális vaszkuláris rezisztencia hatására, az artéria pulmonalisban lévő

nyomás az aortában lévő nyomás alá csökken. A Botallo vezetéken megfordul a shunt keringés. A fokozódó tüdőkeringés miatt elárasztott tüdőnek csökken a compliance, ami fokozott légzési munkát okoz. A tüdő elárasztódása vérzéses tüdőödémához, tüdővérzéshez vezethet [84]. Perzisztáló Botallo vezeték esetén a koraszülöttek nagyobb aránya igényel invazív légzéstámogatást, nagyobb eséllyel alakul ki náluk BPD [85].

A nyitott Botallo vezetéken kialakuló bal-jobb shunt szisztémás hipoperfúziót is okoz. Az instabil szisztémás keringés miatt a nagyobb arányban alakul ki az IVH és a NEC [85, 86]. A kialakuló bal-jobb shunt okozza a nyitott Botallo vezeték klinikai tüneteit: a szisztolés szívzörejt, a kiszélesedő pulzusamplitúdó miatt kialakuló peckelő perifériás pulzusokat, valamint az aktív praecordiumot és a magas pulzusszámot [87].

A perzisztáló Botallo vezeték előfordulási aránya a születési súllyal és az érettséggel fordítottan arányos. A PDA előfordulási aránya a 25. hétnél éretlenebb koraszülötteknél meghaladja a 80%-ot, az 500-700 gramm születési súlyú koraszülötteknél 76%, a 900 gramm feletti születési súlyúaknál 43%. A koraszülötnél kialakuló súlyos fokú RDS növeli a PDA kialakulásának arányát. Súlyos fokú RDS-el kezelt, 30. hétnél éretlenebb koraszülötteknél 65% volt a PDA gyakorisága [3, 69].

A Botallo vezeték zárására többfajta hatékony kezelés létezik. A prosztaglandin-szintézist gátló gyógyszerek közül az indomethacin és az ibuprofen a cyclooxygenase, a paracetamol pedig a peroxydase enzim gátlásán keresztül fejt ki a hatását [88].

A koraszülöttek PDA zárására legkorábban alkalmazott indomethacin, az első élethéten a PDA-s koraszülöttek 75%-ánál zárja a Botallo vezetékét. Az indomethacinkezelés mellékhatásaként vérlemezke funkciózavar, vesefunkció károsodás és bélperforáció alakulhat ki. Az indomethacinkezelés mellett párhuzamosan alkalmazott szteroidkezelés a gasztrointesztinális mellékhatások kialakulásának esélyét növeli [85, 89].

Az intravénásan alkalmazott ibuprofen az összehasonlító tanulmányok szerint az indomethacinhoz hasonló arányban zárta a Botallo vezetékét, viszont alkalmazása során kevesebb mellékhatás alakult ki [90]. Egy tanulmány alapján az orálisan alkalmazott ibuprofen az intravénás ibuprofenkezelésnél nagyobb arányban zárja a Botallo vezetékét [91].

A paracetamolnak az indomethacintól és az ibuprofentől eltér a mellékhatás profilja. Cyclooxygenase gátló kezelés kontraindikációja esetén a paracetamolkezelés a ductus zárásának lehetséges alternatívája. Bár egyes közlemények alapján a paracetamol az indomethacinhoz és az ibuprofenhez hasonló hatékonysággal zárja a Botallo vezetékét, hatékonyságának pontos megítéléséhez további vizsgálatok szükségesek [88]. Egyes közlemények alapján a késői, első élethét utáni ductus zárás során, a paracetamol hatékonyabb a cyclooxygenase gátlóknál [92].

A nyitott Botallo vezeték kezelésének jelenleg három alapvetően eltérő stratégiája létezik a nemzetközi gyakorlatban: a profilaktikus, a szimptomatikus és a preszimptomatikus stratégia [85].

A profilaktikus indomethacinkezelés csökkentette a súlyos III.-IV. stádiumú intraventriculáris vérzések számát, a súlyos fokú tüdővérzések számát, valamint a ductus ligaturák számát [93]. Azonban a ductus spontán záródási tendenciája miatt számos koraszülött fölösleges kezelésével jár, és a profilaktikus indomethacinkezelés nem változtatott a koraszülöttek túlélésén és a késői neurológiai kimenetelükön [94].

A PDA zárás másik stratégiája a szimptomatikus kezelés. Ilyenkor a nyitott Botallo vezetékre utaló tünetek jelentkezésekor ultrahangvizsgálat történik. A ductus zárásáról az echocardiografiás kép és a klinikai tünetek együttese alapján döntenek. Azonban számos közlemény támasztja alá, hogy a ductusra utaló klinikai tünetek nem elég specifikusak és szenzitívek [87].

A PDA kezelésének harmadik megközelítési módja a preszimptomatikus ductus zárás. Ilyenkor nyitott Botallo vezetékre utaló tünetektől függetlenül, egy tervezett időpontban végzett ultrahangvizsgálat alapján döntenek a ductus zárásáról. Az ultrahangvizsgálattal ábrázolt, de klinikai tünetet nem okozó ductus zárása irodalmi adatok alapján ellentmondásos [95]. Kluckow 2014-ben ismertetett tanulmányában a 12 órás életkorban végzett ultrahang vizsgálat során igazolt nyitott ductus esetén adott ibuprofen a placebohoz képest szignifikánsan csökkentette a korai súlyos tüdővérzések számát, és tendenciózusan csökkent az IVH-k és PVL-ek száma, más különbséget (túlélés, NEC, ROP, BPD) nem talált [96].

A Botallo vezeték sebészi úton leköthető. A Botallo vezeték sebészi zárását követően a koraszülötteknél nagyobb arányban alakultak ki később idegrendszeri problémák, valamint a műtét során relatív gyakran következett be a bal hangszalag bénulása. Emiatt a Botallo vezeték sebészi úton történő zárása csak olyan súlyos keringésterheléssel járó nyitott Botallo vezeték esetében javasolt, ahol a gyógyszeres kezelés kontraindikált, vagy több alkalommal sikertelen volt [97].

PDA kezelésében máig nincs elfogadott nemzetközi protokoll. A nyitott Botallo vezeték bizonyítottan rontja a koraszülöttek túlélését, növeli a BPD, NEC, és IVH kialakulásának gyakoriságát. Azonban sem a Botallo vezeték gyógyszeres, sem sebészi zárása nem csökkentette a kialakuló szövődmények gyakoriságát [85].

1.3.4. Intraventriculáris vérzés (IVH)

Az intraventriculáris vérzés a koraszülötteknél kialakuló legfontosabb idegrendszert érintő szövődmény. Az intraventriculáris vérzés általában a periventriculáris germinális mátrixból indul. A germinális mátrixban kialakuló vérzés fokozódásakor a vérzés átszakítja az ependyma-t. Az oldalsó agykamrába kerülő vér okozza az intraventriculáris vérzést. A periventriculáris vérzés az intraventriculáris vérzéstől eltérő módon, a periventriculáris terület vérzéssel infarktusa során alakul ki [98].

Az intraventriculáris vérzés diagnózisa leggyakrabban koponya ultrahangvizsgálata során történik. Az ultrahangvizsgálat során a vérzés kiterjedése szerint az intraventriculáris vérzés négy stádiuma különíthető el (Papile féle stádium beosztás) [99]:

I. stádium: germinális mátrix vérzés, vérzés a subependymalis régióban.

II. stádium: intraventriculáris vérzés, vérzés az oldalsó agykamrákban is látható, jelentős agykamratágulat nélkül.

III. stádium: oldalkamra tágulatot okozó intraventriculáris vérzés.

IV. stádium: vérzés a periventriculáris agyállományban.

Az intraventriculáris vérzések a koraszülötteknél végzett koponya ultrahangvizsgálat során leggyakrabban ábrázolódó eltérések. Az intraventriculáris vérzés kialakulásának valószínűsége a koraszülött éretlenségével és alacsony születési súlyával párhuzamosan

nő. Az intraventriculáris vérzések nagy része az első két életnapon alakul ki. Az intraventriculáris vérzések ritkán alakulnak ki a 32. terhességi hétnél érettebb koraszülötteknél [98].

Az éretlen koraszülötteknél az agyi erek beszűkült autoregulációs képessége miatt vérnyomásfüggő agyi keringés alakulhat ki. A germinális mátrix kapillárisainak fragilitása miatt, az agyi véráramlás fluktuációja növeli az intraventriculáris vérzés kialakulásának valószínűségét. A nyitott Botallo vezeték miatt, vagy szeptikus állapot miatt kialakuló instabil keringési viszonyok növelik az IVH kialakulásának esélyét. A hipoxiát, a hiperkapniát valamint acidozist követő cerebrális perfúzió ingadozás szintén az IVH kialakulására hajlamosít [98]. A tracheatubus leszívása, a nem szinkronizált mechanikus lélegeztetés, a lélegeztetés során használt magas légúti nyomások, a légmell kialakulása, valamint a gyors infúzióban adott bikarbonát pótlás szintén fokozhatja az IVH kialakulásának esélyét [16]. Alacsony vérlemezke szám esetén gyakrabban alakul ki IVH, az IVH kialakulásakor fennálló koagulopátia súlyosbíthatja a betegség lefolyását [98].

Az IVH csökkenti a koraszülöttek túlélési esélyét, a túlélőknél növeli a késői neurológiai problémák előfordulásának gyakoriságát. A súlyos fokú intraventriculáris vérzések mortalitása 27-50% közötti, a IV. stádiumú periventriculáris vérzések mortalitása eléri a 80%-ot. A súlyos IVH-án (III-IV. stádiumú) átesett koraszülötteknél nagy arányban alakul ki hidrocefália, cerebrális bénulás, mentális elmaradás. A súlyos IVH-val kezelt életben maradt koraszülöttek háromnegyede speciális iskolai képzést igényel. Az enyhe IVH-án (I-II. stádium) koraszülötteknél is nagyobb arányban fordulnak elő fejlődésneurológiai problémák [98].

Az IVH patomechanizmusában fontos szerepet játszik a germinális mátrix ereinek fragilitása, valamint a cerebrális perfúzió fluktuációja. A koraszülött keringési paramétereinek, vérgáz értékeinek stabilan tartása, az állapotstabilizálás során a gépi lélegeztetés minimalizálása és a trachea direkt szívásának kerülése csökkenti az agyi véráramlás ingadozását. Az IVH szempontjából legnagyobb kockázattal rendelkező extrém éretlen koraszülöttek kezelése során komoly terápiás nehézséget okoz ezeknek a célkitűzéseknek a megvalósítása [16].

A késői köldökzsinór-lefogás csökkentette a koraszülötteknél a megszületést követően kialakuló vérnyomásesés előfordulási gyakoriságát és csökkentette a koraszülöttek halálozását [100]. Sürgősségi helyzetben a köldökzsinór fejése a késői köldökzsinór-ellátásnak alternatívája volt [101]. Azonban egy tanulmány szerint a köldökzsinór fejése, a késői köldökellátással összehasonlítva, négyszeresére növelte az intraventriculáris vérzések előfordulási arányát 28. hétnél éretlenebb koraszülötteknél [102].

Jelenleg két olyan gyógyszeres kezelés ismert, amely bizonyítottan csökkenti a koraszülötteknél kialakuló IVH arányát. Az antenatális szteroidprofilaxis hatására a germinális mátrixban nő a transzformáló növekedési faktor β (TGF- β) szint. Az emelkedő TGF- β szint hatására az erek fragilitása csökken. Számos nagy esetszámú tanulmány alapján az antenatális szteroidkezelés csökkenti a koraszülötteknél kialakuló IVH arányát [44].

A posztnatálisan alkalmazott indomethacinkezelés hatására csökken az agyi erekben az ischaemia-t követő hiperaemiás fázis. Az indomethacinkezelés csökkenti az agyi vérkeringés fluktuációját [103, 104]. A profilaktikus indomethacinkezelés hatására csökkent a koraszülötteknél kialakuló IVH aránya [93]. Az indomethacinkezelést követően csökkenő IVH arány azonban nem járt együtt a késői neurológiai károsodás mérséklődésével. Tekintettel arra, hogy az indomethacinkezelésben részesült koraszülöttek hosszútávú neurológiai prognózisa nem különbözik az indomethacinkezelésben nem részesültektől [105], a profilaktikus indomethacinkezelés jelenleg nem bizonyítottan előnyös hatású.

A koraszülötteknél fennálló koagulopátia súlyosbíthatja a kialakuló IVH-t [98], de sem K-vitamin, sem friss fagyasztott plazma adásával nem csökkent az IVH kialakulásának aránya [106, 107].

1.3.5. Periventriculáris leukomalácia (PVL)

A periventriculáris leukomalácia a leggyakoribb koraszülötteknél kialakuló nem vérzéses eredetű fehérállományt érintő betegség. A PVL patomechanizmusának két legfontosabb tényezője az ischaemia és a gyulladásos reakció. A betegségben két jellemző szövettani eltérés figyelhető meg. Az első formában fokális nekrozis alakul ki az összes sejtes elem pusztulásával. A másik szövettani formában diffúz, a premyelináló oligodendrociták

pusztulásával, asztrogliosissal valamint mikroglia infiltrációval járó fehérállományi károsodás figyelhető meg. A PVL a képalkotó vizsgálatok során is két külön formában jelenhet meg. A cisztikus PVL során a fokális nekrozis miatt multiplex makroszkóposan is megjelenő ciszták alakulnak ki. A nem cisztás PVL során a fokális nekrozis mikroszkopikus méretű, elsősorban a diffúzan kialakuló glia hegek láthatók [108].

A betegséget 1962-ben Banker írta le elsőként [109]. A betegség főleg a 32. hétnél éretlenebb, 1500 grammnál kisebb súlyú koraszülöttekben alakul ki. Kialakulására hajlamosít az anyai chorioamnitis, a koraszülöttnél zajló szepszis, ikerterhesség, RDS, PDA, NEC, hipotenzió, hipoxia, alacsony artériás széndioxid szint (pCO_2), növekedési elmaradás [108].

A PVL-es koraszülötteknél nagy arányban alakul ki cerebrális bénulás, leggyakrabban spasztikus diplegia, a súlyos PVL quadriplegiával is járhat. A PVL-el diagnosztizált koraszülötteknél nagyobb arányban alakul ki szomato-mentális elmaradás, nystagmus, strabizmus, látáskárosodás, vakság, halláskárosodás. A nemzetközi közlemények alapján a 24–32. terhességi hét között született 1500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülötteknél a PVL 19,8%–34,1%-ban, a cisztikus PVL 2,5%–23%-ban fordul elő [108].

A megelőzés során a PVL rizikófaktorainak elkerülése és közömbösítése a cél. A koraszülöttnél kialakuló vérnyomás-ingadozások, a hipotenzió elkerülése csökkentette a PVL arányát [16]. A koraszülöttek lélegeztetése során a 35 Hgmm alatti pCO_2 szint kialakulásának elkerülése csökkentette a PVL és cerebrális bénulás kialakulásának arányát [110, 111]. Az anyai chorioamnitis felismerése és kezelése is hatékony lehet a PVL megelőzésében [112]. Az anyánál alkalmazott magnéziumkezelés és a koraszülöttnél alacsonyabb arányban kialakuló cerebrális bénulás közötti kapcsolat vitatott. Az anyai magnéziumkezelés és a koraszülöttnél kialakuló PVL között nem találtak összefüggést [113, 114].

1.3.6. Retinopátia Prematurorum (ROP)

A koraszülöttek retinopátiája a szemfenekén kialakuló vazoproliferatív betegség. A megszületést követően megemelkedő parciális oxigénnyomás miatt a retina érfejlődése leáll. Hetekkel a megszületést követően az avaszcularizált retina részeken hipoxia, alakul

ki. A hipoxia hatására a retina sejtjeinek fokozódik a vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) termelése. A megemelkedő VEGF szint okozta vazoproliferáció áll a betegség hátterében [16].

Az éretlenség, az alacsony születési súly, a megszületést követően alkalmazott oxigénkezelés a betegség legfontosabb rizikótényezői. Főleg az 1250 grammnál kisebb születési súlyú koraszülötteket érinti. A 32. hétnél érettebb koraszülötteknél ritkán alakul ki. Műtéti kezelést igénylő ROP főleg a 28. terhességi hétnél korábban született 1000 grammnál kisebb születési súlyú koraszülötteknél fordul elő. A ROP kialakulására hajlamosít az elhúzó gépi lélegeztetés, a hosszú ideig fennálló oxigénigény, a szepszis, a PDA, az IVH, az ismételt transfúziók. A ROP látáskárosodáshoz, vaksághoz, miópiához, strabizmushoz vezethet [115].

A szemfenék vizsgálata során a ROP súlyosságát három tényező határozza meg: a zóna, a stádium és a plusz tünetek megléte.

A retina területeit ereződésük időrendje szerint három területre osztjuk:

Zóna I: A legkorábban ereződő, a retina legbelső, makulát körülvevő területe.

Zóna II: Az első zóna után ereződő terület, a retina középső harmada, mely nazálisan a retina széléig tart.

Zóna III: Az utolsóként ereződő zóna, a temporális oldalon a perifériás retina legnagyobb területe.

A ROP súlyosságát fokozza, ha az elváltozások már az érfejlődés korai szakaszában megjelennek. A ROP során kialakuló elváltozásoknak öt stádiumát különítjük el.

0. stádium: Az éretlen teljesen éretlen retinát a ROP 0. stádiumának is lehet nevezni.

I. stádium: demarkációs vonal alakul ki a retina éretett és éretlen területei között.

II. stádium: a éretett és éretlen retina területek határán egy sánc fejlődik ki, a sánc mögött megjelenhet neovaszkuarizáció.

III. stádium: kialakul az extraretineális neovaszkuarizáció. Az érproliferáció ráterjed a sáncre, illetve az erek benőhetnek az üvegtestbe is.

IV. stádium: részleges retinaleválás.

V. stádium: teljes retinaleválás.

Plusz tünetek: az erek nagyfokú kanyargóságát jelentik.

Pre-plus tünetek: a hátsó pólusban megjelenő kanyargós artériák és a kitágult vénák.

A gyorsan progrediáló plusz tünetekkel járó betegséget Rush betegségnek nevezik. A terápia szükségességét három tényező: a retina ereződésének mértéke, a kialakuló elváltozások súlyossága, és a plusz tünetek megléte alapján határozzák meg [116].

A koraszülöttek artériás oxigénszaturációjának monitorizálása és céltartományban tartása a ROP megelőzésében kulcsfontosságú [16]. Számos kutatás próbálta meghatározni a koraszülöttek túlélését még biztosító, emellett a ROP kialakulási arányát minimalizáló, a koraszülöttek számára optimális oxigénszaturáció tartományt. Az elmúlt években végzett kutatások a 85-90%-os célszaturáció tartományt hasonlították össze a 91-95%-os célszaturáció tartománnyal. Az amerikai SUPPORT [117], a kanadai COT [118], valamint az Egyesült Királyságban, Ausztráliában, és Új Zélandon folytatott BOOST II [119] vizsgálatok meta-analizését végző, 2016-os, NeOProm tanulmány az alacsony célszaturációjú csoportban magasabb halálozást talált, magasabb volt az alacsony célszaturációjú csoportban a sebészeti ellátást igénylő NEC-ek aránya, illetve a NEC-hez kapcsolódó mortalitás. A két csoport között nem volt különbség a BPD, illetve a komoly látáskárosodás kialakulási arányában sem [120]. Jelenleg a koraszülöttek kezelésben az oxigénszaturáció 90-94% között tartása javasolt [39].

A STOP-ROP vizsgálat során felmerült, hogy a ROP második fázisában a retinán kialakuló hipoxiát, a koraszülöttek kezelésében alkalmazott magasabb céloxigénszaturáció értékekkel lehetne kompenzálni. A magasabb céloxigénszaturáció értékek nem csökkentették egyértelműen a ROP kialakulási arányát, viszont növelték a BPD előfordulási arányát [121].

Az első négy hét csökkent kalóriabevitele növeli a ROP rizikóját [122], a parenterális táplálás gyors felépítése, a koraszülöttek táplálása során az adekvát kalóriabevitel fontos a ROP megelőzése szempontjából.

A ROP felismerésének és kezelésének alapja a rizikócsoportnál szűrő jelleggel rendszeresen végzett szemfenéki vizsgálat. A 31 hetes, vagy ennél éretlenebb, vagy 1500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek szűrése javasolt. A vazoproliferáció

megindulásának idejét a koraszülöttek posztmenstruális kora jobban jelzi, mint a megszületésük óta eltelt idő. Az Amerikai Gyermekgyógyászati Társaság ajánlása szerint, 27 hetes vagy annál éretlenebb koraszülöttek első szűrő vizsgálatát a posztkoncepcionális 31. héten kell végezni. A 28 hetes vagy ennél érettebb koraszülöttek első vizsgálata négy hetes korban javasolt. A szűrővizsgálatok folytatása szükséges, amíg a retina ereződése be nem fejeződik.

Beavatkozás szükséges plusz tünetektől függetlenül, ha a Zóna I-ben III. stádiumú ROP látható. Szintén beavatkozásra szorul a koraszülött, ha plusz tünetek mellett a Zona II-ben II. vagy III. stádiumú ROP látható. Ha a Zóna I-ben gyorsan progrediáló plusz tünetek láthatók, ezek a betegség gyors lefolyására utalnak, ilyenkor azonnali kezelés javasolt. Kontroll vizsgálat és várakozás javasolt, ha a Zóna I-ben plusz tünetek nélkül I. vagy II. stádiumú ROP látható, illetve, ha a Zóna II -ben plusz tünetek nélkül III. stádiumú ROP van.

Az avaszkuláris retina területek ablálása transzpupilláris lézerkezeléssel megszünteti az avaszkuláris területek fokozott VEGF termelését, és leállítja a kóros neovaszkularizációt. A negyedik stádiumú ROP esetén a szemlencse megtartása mellett végzett üvegtest-eltávolítás, vitrektómia megfontolandó. Részleges retinaleválás esetén a vitrektómia során megpróbálható a retina visszafektetése a szemfenékre (reattachment). A teljes retinaleválás esetén a retina visszafektetése nagyon kis arányban sikeres [16].

A Zóna I-ben gyorsan progrediáló betegség esetén intravitrektomiális VEGF elleni antitest (anti-VEGF) bevacizumab (AVASTIN) kezelés jöhet szóba [123]. A bevacizumab (AVASTIN) jelenleg nincs törzskönyvezve Európában.

1.3.7. Nekrotizáló Enterokolitisz (NEC)

A nekrotizáló enterokolitisz a koraszülöttek leggyakoribb sebészeti ellátást igénylő bélbetegsége. Leggyakrabban a terminális ileum és a colon ascendens területén alakul ki. Az akut gyulladás változatos: a mucosa sérüléstől, a teljes bélfal nekrozisig és perforációig terjedő bélfal sérülést okoz. A multifaktoriális eredetű betegség patomechanizmusa jelenleg nem ismert [124].

Tipikusan az extrém kissúlyú, tápszerrel táplált koraszülötteknél alakul ki, ritkán érett újszülötteknél is megjelenhet [125]. A koraszülötteknél a nekrotizáló enterokolitisz

jellemzően a második-harmadik élethéten alakul ki, ritkán egy hónapos életkorban is megjelenhet. Az érett újszülöttek nekrotizáló enterokolitisze az első életnapokban jelentkezik [124].

A NEC kialakulását nagyobb arányban figyelték meg intrauterin, vagy posztnatális hipoxián átesett koraszülötteknél [124]. Az indomethacinkezelésben részesült koraszülötteknél alkalmazott posztnatális szteroidkezelés után nagyobb arányban alakult ki bélperforáció, de a NEC előfordulásának aránya nem nőtt [126]. Transzfúziókat követően is kialakulhat nekrotizáló enterokolitisz. A Transzfúzió Asszociált Nekrotizáló Enterokolitisz (TANEC) általában a kissúlyú éretlen koraszülötteket érinti, a NEC egyéb formáinál későbbi életkorban alakul ki, a betegség lefolyása és mortalitása nem különbözik a NEC többi altípusától [127].

A belek diszbakteriózisa is hozzájárulhat a NEC kialakulásához. Jelenleg nincs olyan baktériumtörzs, amely bizonyítottan NEC-et okozna. A NEC kialakulását megelőzően a bélbaktérium flóra diverzitásának csökkenését lehetett megfigyelni [128-131]. A diszbakteriózis kialakulásában fontos szerepet játszik a koraszülöttek antibiotikumkezelése és az anyatejes táplálás hiánya. Az anyatejes táplálás hiánya a NEC jelenleg egyik legfontosabb rizikófaktorának tűnik [125, 132, 133].

A nekrotizáló enterokolitisz klasszikus tünetei a haspuffadás, véres széklet és a bélfalakban megjelenő pneumatózis. NEC kialakulását jelezheti hányás, csökkent gyomorürülés, apnoe, lethargia, ileus. A betegség súlyos stádiumában ascites, peritoneális izgalmi tünetek, hipovolémiás sokk, valamint disszeminált intravaszkuláris koagulopátia (DIC) miatt vérzéses tünetek alakulhatnak ki. A NEC mortalitása a betegség súlyosságától függően 10-50% között van. A NEC szövődményeképpen kialakulhat rövidbél szindróma, bélelzáródás, bélösszenövés miatti bélmotilitás zavar. A NEC miatt elhúzódó parenterális táplálás kolelitiázist okozhat. A NEC-en átesett koraszülötteknél nagyobb arányban fordul elő növekedési elmaradás, fejlődésneurológiai probléma [124].

A NEC súlyosságának megítélésére a Bell-féle stádiumbeosztást használjuk [134].

I. A stádium: nem specifikus, általános tünetek: haspuffadás, apnoe, bradikardia, letargia.

I. B stádium: véres székletürítés jelentkezik.

II. A stádium: a tünetek progrediálnak, a haspuffadás fokozódik, a képalkotó vizsgálatok során intestinalis pneumatosis jelenik meg.

II. B stádium: a koraszülött állapota tovább romlik, metabolikus acidózis, alacsony vérelemezke szám alakulhat ki, a hasfal bőre elszíneződik, peritoneális folyadék jelenik meg.

III. A stádium: a klinikai állapot tovább romlik a metabolikus acidózis mélyül, neutropénia, esetenként diszeminált intravaszkuláris koagulopátia (DIC) alakul ki, megjelennek a generalizált peritonitis tünetei, kifejezett ascites alakul ki.

III. B stádium: bélperforáció következik be.

A NEC diagnózisát nehezíti, hogy a betegség enyhe formájában jelentkező általános tünetek a koraszülötteknél kialakuló egyéb betegségekben is gyakran megfigyelhetők. A NEC enyhe formája nehezen különíthető el a koraszülötteknél gyakran kialakuló táplálási zavar okozta haspuffadástól.

A bélperforációval járó súlyos NEC-hez nagyon hasonló tüneteket okoz a szintén koraszülötteknél kialakuló Fokális Intesztinális Perforáció (FIP). A FIP általában az ileumot érintő betegség. A betegség során az érintett bélszakaszon egy, vagy több helyen perforáció alakul ki. Az eltávolított bélszakasz szövettani vizsgálata során az érintett területeken sem nekrozis, sem neutrofil invázió nem látható, csak vérzés és limfocita infiltráció. FIP-ben a NEC-el szemben ritkán fordul elő intesztinális pneumatózis. A FIP általában a NEC-nél korábban, az első két élethéten alakul ki. Bár a FIP-re még jellemzőbb, hogy extrém éretlen és extrém kissúlyú koraszülötteket érint, mortalitása a NEC-nél mégis alacsonyabb [135].

A necrotizáló enterocolitis megelőzésének egyik legfontosabb eszköze a korai anyatejes táplálás. Nagy számú randomizált vizsgálat bizonyítja, hogy az anyatejes táplálás csökkenti a NEC kialakulásának valószínűségét [125, 132, 133]. A NEC profilaxisának másik bizonyítottan hatékony tényezője az antenatális szteroidprofilaxis [44]. Egyes vizsgálatok szerint a korai trófikus táplálás csökkenti a NEC kialakulásának kockázatát, más vizsgálatok nem igazolták ezt a hatást [136-138]. Több nagy esetszámú tanulmány szerint a probiotikumok alkalmazása biztonságos, és csökkenti a NEC kialakulásának valószínűségét [139, 140]. Más közlemény szerint a probiotikumok alkalmazása nem volt

hatással sem a koraszülöttek súlygyarapodásra, sem a hosszútávú neurológiai kimenetelükre [141].

A kialakult NEC tradicionális kezelése az enterális táplálás felfüggesztése, teljes parenterális táplálás indítása, a bélrendszer gyomorszondán keresztüli tehermentesítése, valamint a széles spektrumú antibiotikumkezelés. A nekrotizáló enterokolitiszben alkalmazott intravénás pentoxiphyllinkezelés hatékony lehet [142]. Bélf perforáció kialakulása esetén sebészeti ellátás szükséges. A nekrotikus terület rezekcióját követően enterosztómák kialakítása szükséges. A műtét során primer bélanasztomózis képzése általában nem javasolt. A bélanasztomózis kialakítása általában az első műtétet követően 1-2 hónappal végzett második beavatkozás során történik. Azoknál a koraszülötteknél, akik a laparotómia elvégzéséhez nincsenek elég stabil állapotban, a hasüreg drainálása Penrose drain behelyezésével történik [124].

1.4. A koraszülöttek életben tarthatóságának határa

1.4.1. Koraszülöttek életben tarthatóságának definíciója

A koraszülöttek életben tarthatóságának definíciója: az a magzati fejlettségi állapot, ahol a magzat világra kerülését követően alkalmazott leghatékonyabb neonatológiai ellátás mellett a koraszülöttnak van esélye a túlélésre [143]. Ez a definíció nem veszi figyelembe sem a túlélési esélyeket, sem a túlélő koraszülöttek életminőségét. Az életben tarthatóság vizsgálatakor fontos megismerni azt a határt is, ahol a koraszülöttnak nagy esélye van a komoly neurológiai károsodás nélküli túlélésre [6]. Az életben tarthatóság definíciójával szemben ez a második megközelítés azonban több kérdést is felvet: Mit jelent a nagy esély? Meg lehet adni egy konkrét százalékot? Mit értünk komoly neurológiai károsodáson? Jelenleg nincsenek széles körben elfogadott válaszok ezekre a kérdésekre. A kétfajta megközelítési mód között húzódik az életben tarthatóság szempontjából „szürke zóna”. A szürke zónában születő koraszülöttek perinatális ellátása komoly morális és etikai kihívást jelent az egészségügyi ellátó személyzet számára [5, 144].

Az életben tarthatóság határán születő koraszülöttek prognózisának vizsgálatára az elmúlt két évtizedben több nagy esetszámú, populáció bázisú vizsgálatot végeztek (1. táblázat). Ezek a tanulmányok több száz, illetve több ezer extrém éretlen koraszülött adatainak vizsgálata során határozták meg az életben tarthatóság határát. Több közlemény

ismertette a túlélőknél kialakuló szövődmények gyakoriságát, illetve elemezte egyes perinatális tényezők és a túlélés kapcsolatát.

1.4.2. A nemzetközi irodalomban megjelent közlemények kiválasztása (1. táblázat):

A 22-26. hét között született koraszülöttek prognózisát ismertető, 2000 óta megjelent, nagy esetszámú, több száz koraszülött adatait feldolgozó, lehetőleg populáció alapú közleményeket elemeztem. A publikációk közül azokat vizsgáltam, amelyek terhességi hetekre lebontva ismertették a koraszülöttek túlélési arányait. Ha egy populációval kapcsolatban több közleményt is találtam a nemzetközi irodalomban, előnyben részesítettem azokat a közleményeket, amelyek a túlélési arányok mellett, terhességi hetekre lebontva ismertették a túlélő koraszülötteknél kialakuló szövődmények arányait is. Az izraeli koraszülöttekkel kapcsolatos két közlemény közül ezért Bader és munkatársainak publikációja [145] helyett Kugelman és munkatársaiét [146], a Taiwanon született koraszülöttekkel kapcsolatban pedig Su és munkatársainak publikációja [147] helyett Chang és munkatársaiét [148] vizsgáltam. Az európai országokban végzett populáció alapú vizsgálatok közül a belga EPIBEL vizsgálatot [149], a Norvégiában végzett NEPS1 [150] és NEPS2 [151] vizsgálatokat, az angliai EPICURE [152], a francia EPIPAGE2 [153] vizsgálatot, a svéd EXPRESS [154], a spanyol EPI-SEN [155] vizsgálatokat, valamint Fischer és munkatársai Svájcban született koraszülöttekkel kapcsolatos közleményét [156] elemeztem. Az Amerikai Egyesült Államokban született koraszülöttekkel kapcsolatban Stoll és munkatársainak közleményét [3], valamint Anderson és munkatársainak a kaliforniai populáció adatait feldolgozó közleményét [157] vizsgáltam. Ishii és munkatársainak a japán [158], Agarwal és munkatársainak a szingapúri [159] és Doyle és munkatársainak pedig ausztráliai Viktória régióban született koraszülöttekkel kapcsolatos [160] közleményeit elemeztem. Összehasonlítottam az egyes cikkekben közölt, túlélésre és a túlélő koraszülötteknél kialakult szövődményekre vonatkozó adatokat. Számos publikáció a túlélő és meghalt koraszülöttek adatainak összevetésével, a perinatális faktorok és a túlélés kapcsolatát is elemezte. A vizsgált publikációkban összegyűjtöttem a túléléssel kapcsolatba hozott egyes anyai, szülészeti és neonatológiai tényezőket.

1. táblázat: Az életben tarthatóság határán lévő koraszülöttekkel kapcsolatos nagy esetszámú vizsgálatok összefoglalása

Vizsgálat név / Szerző neve	Állam	Idő (év)	Érettség (terhességi hét)	Összes koraszülött (fő)	Intenzíven kezelt (fő)
EPIBEL ^[149]	Belgium	1999-2000	22-26	525	303
NEPS1 ^[150]	Norvégia	1999-2000	22-27	636	464
NEPS2 ^[151]	Norvégia	2013-2014	22-26	275	251
Kugelman ^[146]	Izrael	1995-2008	23-26	4408	-
Agarwal ^[159]	Szingapúr	2000-2009	23-28	-	887
EPIASURE ^[152]	Anglia	2006	22-26	3133	1686
EXPRESS ^[154]	Svédország	2004-2007	22-26	-	707
Ishii ^[158]	Japán	2003-2005	22-25	-	1057
Doyle ^[160]	Victoria (Ausztrália)	2005	22-27	-	270
Chang ^[148]	Taiwan	2007-2011	23-28	-	1098
EPIPAGE2 ^[153]	Francia- ország	2011	22-26	-	1054
Stoll ^[3]	USA	2008-2012	22-28	-	8877
Anderson ^[157]	Kalifornia	2007-2011	22-28	6009	5340
EPI-SEN ^[155]	Spanyol- ország	2007-2011	22-26	2937	2734
Fischer ^[156]	Svájc	2000-2004	22-25	516	-

1.4.3. A kiválasztott közlemények összehasonlításának nehézségei

A vizsgálatok eredményeinek összehasonlítása több nehézségbe ütközik [161]. Az egyes vizsgálatok során eltérő volt a denominátor. Néhány közlemény az összes élve született koraszülött, más közlemények az aktívan ellátott koraszülöttek, megint más közlemények pedig az intenzív osztályra felvett koraszülöttek arányában adták meg a túlélését. A szövődmények kialakulását a legtöbb vizsgálat a túlélő koraszülöttek arányában ismertette.

Jelentősen különbözött az egyes közleményekben az életben tarthatóság szempontjából „szürke zónában” lévő koraszülöttek perinatális ellátása. Vizsgálatonként különbözött az antenatális szteroidkezelés, a magzati okból végzett császármetszés, valamint a megszületést követően megkezdett aktív neonatológiai ellátás szabályozása.

Szintén eltérőek voltak az egyes közlemények definíciói. Több tanulmány csak a teljes, más tanulmányok a parciális szteroidkezelésben részesült koraszülötteket is antenatális szteroidprofilaxisban részesültnak tekintették. Különbözött az egyes szövődmények definíciója is. A BPD esetében legtöbbször a posztkonpcionális 36. heti oxigénigényt, IVH szempontjából főként a Papile féle stádium beosztást, PVL esetében a főleg a betegség ultrahang vizsgálattal diagnosztizálható cisztikus formáját vizsgálták. Egyes közlemények a sebészeti ellátást igénylő súlyos NEC arányt adták meg, más közlemények azonban a Bell-féle stádium beosztás alapján ismertették a NEC előfordulási arányát. A ROP esetében szintén, egyes közlemények a lézer koagulációt igénylő súlyos ROP-ok arányát, más közlemények pedig a stádiumbeosztás alapján ismertették a ROP előfordulási arányát.

1.4.4. A vizsgálatok eredményeinek összehasonlítása

1.4.4.1. A koraszülöttek túlélési arányainak összehasonlítása (2. táblázat):

Az egyes vizsgálatok túlélési arányainak összehasonlítását nehezíti, hogy öt vizsgálat csak az összes koraszülött [146, 149, 153, 156, 157], hét vizsgálat viszont csak az intenzíven kezelt koraszülöttek arányában ismertette a túlélők arányát [3, 148, 154, 155, 158-160]. Három vizsgálat az összes koraszülött és az intenzíven kezelt koraszülöttek arányában is megadta a túlélést [150-152]. Ezekben a vizsgálatokban, főleg a 24. hétnél

éretlenebb koraszülöttek esetében tért el egymástól jelentősen a kétféleképpen meghatározott túlélési arány (2. táblázat).

A 22. terhességi héten született koraszülöttek adatait két tanulmányban nem vizsgálták [146, 159], négy tanulmányban vizsgálták, de nem találtak közöttük túlélő koraszülöttet [149, 150, 153, 156]. Öt tanulmány 10%-nál alacsonyabb [3, 148, 154, 157, 160], négy tanulmány pedig 10%-nál magasabb [151, 152, 155, 158] túlélési arányt ismertetett a 22. terhességi héten született koraszülöttekkel kapcsolatban. A 10%-nál nagyobb túlélési arányt publikáló vizsgálatok a túlélést - egy vizsgálat kivételével - az intenzíven kezelt koraszülöttek arányában vizsgálták.

A 23. héten született koraszülöttek adatainak elemzése során kilenc vizsgálat 30% alatti [146, 148, 149, 153, 155-157, 159, 160], hat vizsgálat pedig 30% feletti túlélési arányt ismertetett [3, 150-152, 154, 158]. A 30% feletti túlélési arányt ismertető vizsgálatok a túlélést mind az intenzíven kezelt koraszülöttek arányában vizsgálták.

A 24. terhességi héten születetteknél nyolc vizsgálat talált legalább 50%-os túlélési arányt [3, 150, 151, 154, 157-160], hét vizsgálatban a 24 hetes koraszülöttek túlélése nem érte el az 50%-ot [146, 148, 149, 152, 153, 155, 156].

A 25. terhességi hétre született koraszülötteknél egy kivételével [146] az összes vizsgálat 50%-ot elérő, sőt hét vizsgálat a 75%-ot is meghaladó túlélési arányt ismertetett [3, 150, 151, 154, 157-159]. A 26 hetes koraszülötteknél az összes vizsgálat 70% feletti túlélési arányt talált, hét vizsgálatban a túlélési arány meghaladta a 80%-ot [3, 150, 151, 154, 157, 159, 160]. A 27 hetes koraszülöttek adatait elemző öt vizsgálat [3, 150, 157, 159, 160] mindegyike 85% feletti túlélési arányt publikált. A 28 hetesek túlélését ismertető három vizsgálat mindegyike 90% feletti túlélési arányt közölt [3, 157, 159].

Az ismertetett vizsgálatok alapján a 24. hétnél éretlenebb koraszülöttek túlélése jelentősen alacsonyabb a 24. hétnél érettebb koraszülöttekhez képest (2. táblázat).

2. táblázat: Az életben tarthatóság határán született koraszülöttekkel kapcsolatos vizsgálatokban közölt túlélési arányok

Vizsgálat név / Szerző neve	Összes/ Int. kezelt	Terhességi hét						
		22. (%)	23. (%)	24. (%)	25. (%)	26. (%)	27. (%)	28. (%)
EPIBEL ^[149]	Összes	0	5,5	29,2	55,5	71,4	-	-
NEPS1 ^[150]	Összes	0	16	44	66	72	82	-
NEPS1 ^[150]	Intenzív	0	39	60	80	84	93	-
NEPS2 ^[151]	Összes	18	29	56	84	90	-	-
NEPS2 ^[151]	Intenzív	60	35	58	86	92	-	-
EPIASURE ^[152]	Összes	2	19	40	66	77	-	-
EPIASURE ^[152]	Intenzív	15,8	30,4	46,4	69,4	78,4	-	-
Kugelman ^[146]	Összes	-	6,2	26,5	47,4	70,1	-	-
Agarwal ^[159]	Intenzív	-	19	57	79	86	91	93
EXPRESS ^[154]	Intenzív	9,8	53	67	82	85	-	-
Ishii ^[158]	Intenzív	36	62,9	77,1	85,2	-	-	-
Doyle ^[160]	Intenzív	5	22	51	67	82	89	-
Chang ^[148]	Intenzív	8	25	46,8	67	76,8	-	-
EPIPAGE2 ^[153]	Összes	0	1	31,2	59,1	75,3	-	-
Stoll ^[3]	Intenzív	7	32	62	77	85	90	94
Anderson ^[157]	Összes	6,4	26,9	59,8	78	85,9	90,8	94
EPI-SEN ^[155]	Intenzív	14,3	19,9	35,9	58,7	73,3	-	-
Fischer ^[156]	Összes	0	5	30	50	-	-	-

1.4.4.2. A túlélőknél előforduló szövődmények előfordulásának összehasonlítása (3-7. táblázat):

A koraszülöttek megszületéskori érettsége nem csak a túlélésben, hanem a szövődmények kialakulásában is jelentős szerepet játszik. Az egyes vizsgálatok különböző érettségű koraszülött populációk adatait elemezték, ezért a szövődmények előfordulási gyakoriságának összehasonlításakor a terhességi hetekre lebontott szövődmény arányokat hasonlítottuk össze.

A szövődmények előfordulási arányát szinte minden közlemény a túlélő koraszülöttek arányában adta meg, kivéve a Japán populáció adatait ismertető közleményt. Ishii tanulmányában nem a túlélő, hanem az összes koraszülött arányában adta meg a szövődmények előfordulási gyakoriságát [158]. A többi vizsgálatól eltérő arányszámítási mód miatt a japán közlemény eredményei a többi közleményével nem voltak összevethetőek.

A BPD előfordulási arányát terhességi hetekre lebontva tíz közlemény ismertette (3. táblázat). Kilenc közlemény a BPD definíciójaként a posztkonceptcionális 36. héten fennálló oxigénigényt használta [148, 150-155, 157, 159]. Az izraeli populáció adatainak elemzése során Kugelman a BPD definíciójaként a 40. posztkonceptcionális héten fennálló oxigénigényt használta [146]. A 24. terhességi hétnél éretlenebb koraszülötteknél az EXPRESS vizsgálat, valamint az izraeli populáció vizsgálata talált 50%-nál alacsonyabb BPD arányt [146, 154]. A másik nyolc közlemény 50%-ot meghaladó, sőt öt közlemény 80% feletti BPD arányt is ismertetett [148, 152, 153, 155, 159]. A 24 hetes koraszülöttek esetében három tanulmány 50% alatti [146, 153, 154], három tanulmány 50% körüli [150, 151, 157], és négy tanulmány 60%-ot is meghaladó [148, 152, 155, 159] BPD arányt közölt. A 24. hétnél érettebb koraszülötteknél két tanulmány talált 50%-ot jelentősen meghaladó BPD arányt [148, 152], azonban három közleményben a BPD aránya nem érte el a 30%-ot sem [146, 153, 154].

3. táblázat: Az életben tarthatóság határán született koraszülöttekkel kapcsolatos vizsgálatokban a túlélő koraszülötteknél közölt BPD arányok összehasonlítása

Vizsgálat név / Szerző neve	BPD O ₂ igény	Terhességi hét					
		22. (%)	23. (%)	24. (%)	25. (%)	26. (%)	27. (%)
NEPS1 ^[150]	36. hét	-	67	54	47	32	26
NEPS2 ^[151]	36. hét	66,7	58,3	57,1	33,9	38,2	-
Kugelman ^[146]	40. hét	-	45	23,6	18,22	10,5	-
Agarwal ^[159]	36. hét	-	83	68	50,5	32	17
EPICURE ^[152]	36. hét	100	86	80	67	61	-
EXPRESS ^[154]	36. hét	40	26	31	29	17	-
EPIPAGE2 ^[153]	36. hét	-	100	37,3	28	21,9	-
Anderson ^[157]	36. hét	65,5	58	53,1	45,7	37,3	29,6
Chang ^[148]	36. hét	100	92,6	82,9	73,5	67,4	-
EPI-SEN ^[155]	36. hét	100	65,6	60,2	52,0	44,4	-

A súlyos IVH terhességi hetekre lebontott előfordulási arányát kilenc közlemény ismertette (4. táblázat). Hét közlemény a III. és IV. stádiumú IVH-k arányát adta meg [148, 150, 151, 153, 154, 157, 159]. Az izraeli populáció adatait feldolgozó közlemény csak a legsúlyosabb IV. stádiumú IVH-k arányát [146], az EPICURE vizsgálat pedig a súlyos IVH-k aránya helyett, a koponya ultrahang vizsgálat során ábrázolódó súlyos eltérések arányát közölte [152]. A 22 hetes koraszülötteknél kialakuló súlyos fokú IVH-k arányát öt közlemény ismertette, két közlemény 20%-ot [148, 154] szintén két közlemény pedig 30%-ot is meghaladó [152, 157] súlyos IVH arányt publikált. A 23. héten és a 24. héten született koraszülötteknél négy közlemény 15% feletti [148, 153, 154, 159], öt közlemény pedig 15% alatti [146, 150-152, 157], súlyos IVH arányt talált. A 25. terhességi hétre született koraszülöttekkel kapcsolatban hét közlemény 10 és 15% közötti [148, 151-154, 157, 159], két közlemény pedig 10% alatti [146, 150] súlyos IVH arányt ismertetett. A 26 hetes koraszülötteknél három közlemény 10%-ot meghaladó [152, 153, 159], hat közlemény pedig 10% alatti [146, 148, 150, 151, 154, 157] súlyos IVH arányt

publikált. A 27 hetes koraszülöttek adatait ismertető mindhárom közleményben a súlyos IVH-k aránya 10% alatti volt [150, 157, 159].

4. táblázat: Az életben tarthatóság határán született koraszülöttekkel kapcsolatos vizsgálatokban a túlélő koraszülötteknél közölt súlyos fokú IVH arányok összehasonlítása

Vizsgálat név / Szerző neve	Koponya UH	Terhességi hét					
		22. (%)	23. (%)	24. (%)	25. (%)	26. (%)	27. (%)
Kugelmann ^[146]	IVH IV. st.	-	10	8,7	7,2	7,0	-
EPICURE ^[149]	súlyos eltérés	33	6	15	15	12	-
NEPS1 ^[149]	IVH III-IV. st.	-	11	14	9	4	5
NEPS2 ^[151]	IVH III-IV. st.	0	0	14,3	10,2	3,9	-
Agarwal ^[159]	IVH III-IV. st.	-	26	24	14	13,2	9
EXPRESS ^[154]	IVH III-IV. st.	20	19	10	12	5,2	-
EPIPAGE2 ^[153]	IVH III-IV. st.	-	0	22,4	14,4	10,3	-
Anderson ^[157]	IVH III-IV. st.	37,9	16,1	13,1	11,6	8,1	5,4
Chang ^[148]	IVH III-IV. st.	25	22,2	16,2	13,3	9,7	-

A periventrikuláris leukomaláciák előfordulási arányát hét közlemény ismertette terhességi hetekre lebontva [146, 148, 151, 153, 154, 157, 159] (5. táblázat). A periventrikuláris leukomalácia előfordulási aránya a többi szövödményhez képest alacsony. Az izraeli populációt vizsgáló közlemény kivételével [146] egyik tanulmányban sem éri el a 10%-ot. A 24 hetesnél éretlenebb túlélő koraszülöttek alacsony száma miatt, a PVL előfordulási aránya a 22 és 23 hetes koraszülötteknél nagyon hullámzó, 0 és 10% közötti az egyes vizsgálatokban. A legalább 24 hetes koraszülötteknél a PVL cisztikus formájának kialakulási aránya, az izraeli tanulmány adatait leszámítva 1,8-9,2% közötti, két közleményben [153, 157] nem éri el a 3%-ot, három közlemény [151, 154, 159] 5% körüli arányokat publikált.

5. táblázat: Az életben tarthatóság határán született koraszülöttekkel kapcsolatos vizsgálatokban a túlélő koraszülötteknél közölt PVL arányok összehasonlítása

Vizsgálat név / Szerző neve	Terhességi hét					
	22. (%)	23. (%)	24. (%)	25. (%)	26. (%)	27. (%)
Agarwal ^[159]	-	0	1	5	2	4
Kugelman ^[146]	-	10,5	14,7	10,6	10,9	-
EXPRESS ^[154]	0	9,4	6,2	5,4	4,5	-
EPIPAGE2 ^[153]	-	0	1,7	2,2	2,6	-
Anderson ^[157]	6,9	6,2	3,3	2,9	2,3	1,8
NEPS2 ^[151]	0	0	0	5,1	9,2	-
Chang ^[148]	0	7,4	4,3	9,0	8,0	-

A ROP arányt terhességi hetekre lebontva hét közlemény ismerteti (6. táblázat). Két közlemény [152, 157] a lézerkoagulációt igénylő ROP-ok arányát, öt közlemény [148, 151, 153, 154, 159] a legalább III. stádiumú ROP-ok arányát vizsgálta. A lézerkoagulációt igénylő ROP-ok aránya 24. hétnél éretlenebb koraszülötteknél eléri, sőt meghaladja a 30%-ot, a 24 heteseknél 20 és 30% közötti, a 25 heteseknél nem éri el a 20%-ot, a 26 heteseknél 10% alatti, valamint a 27 hetes koraszülötteknél nem éri el az 5%-ot sem [152, 157]. Az EPIPAGE 2 vizsgálat egyetlen 24 hetesnél éretlenebb túlélő koraszülöttjénél sem alakult ki legalább III. stádiumú ROP [153]. A NEPS2 vizsgálatban az öt túlélő 22 hetes koraszülött közül egyikénél sem alakult ki súlyos ROP [151]. Azonban az EXPRESS vizsgálat a taiwani és a szingapúri vizsgálat során a 24. hétnél éretlenebb koraszülötteknél kialakuló súlyos ROP aránya 60% feletti, sőt több csoportban 80% feletti volt [148, 154, 159]. A 24 hetes koraszülöttek esetében három tanulmányban [151, 153, 154] a súlyos ROP kialakulási aránya nem érte el, kettőben pedig meghaladta [148, 159] az 50%-ot. A 25 hetes koraszülötteknél két tanulmány ismertet 30% alatti [151, 153], három pedig 30% feletti [148, 154, 159] ROP arányt. A 26 hetes koraszülötteknél pedig szintén két tanulmány 10% alatti [151, 153], míg három tanulmány 10% feletti [148, 154, 159] súlyos ROP arányt publikált.

6. táblázat: Az életben tarthatóság határán született koraszülöttekkel kapcsolatos vizsgálatokban a túlélő koraszülötteknél közölt ROP arányok összehasonlítása

Vizsgálat név / Szerző neve	Súlyos ROP	Terhességi hét					
		22. (%)	23. (%)	24. (%)	25. (%)	26. (%)	27. (%)
EIPAGE2 ^[153]	>2 st	-	0	17,2	9,4	1,9	-
Agarwal ^[159]	>2 st	-	83,4	62	42	18	11
EXPRESS ^[154]	>2 st	80	62	48	32	19	-
NEPS2 ^[151]	>2 st	0	33,3	34,3	18,6	6,6	-
Chang ^[146]	>2 st	75	66,7	53	46,5	32,3	-
EPICURE ^[152]	lézer	0	33	27	7	9	-
Anderson ^[157]	lézer	27,6	35,8	26,4	18	9,6	3,5

A NEC kialakulási arányát terhességi hetekre lebontva szintén hét közlemény ismertette. (7. táblázat). Az EPICURE vizsgálat [152] a sebészeti ellátást igénylő NEC-ek, a másik hat közlemény [148, 151, 153, 154, 157, 159] a legalább II. stádiumú NEC-ek arányát adta meg. Az EPICURE vizsgálatban szereplő három 22 hetes túlélő koraszülött közül egynél alakult ki sebészeti ellátást igénylő NEC. A legalább 23 hetes koraszülöttek körében a sebészeti ellátást igénylő NEC-ek aránya 6-11% közötti volt [152].

Anderson vizsgálatában a 26. hétnél éretlenebb koraszülöttek körében a legalább II. stádiumú NEC előfordulási aránya 10-20% közötti volt [157]. Az EIPAGE-2 vizsgálat egyetlen 23 hetes túlélő koraszülöttjénél kialakult NEC [153]. A NEPS2 vizsgálatban a 23 hetes koraszülöttek 16,7%-ában alakult ki NEC [151]. A taiwani vizsgálat négy 22 hetes túlélő koraszülöttje közül egynél alakult ki NEC [148]. A többi vizsgálatban a legalább II. stádiumú NEC előfordulási gyakorisága a különböző terhességi hetekben 12% alatti, jellemzően 5% körüli volt.

7. táblázat: Az életben tarthatóság határán született koraszülöttekkel kapcsolatos vizsgálatokban a túlélő koraszülötteknél közölt NEC arányok összehasonlítása

Vizsgálat név / Szerző neve	Sebészi II-III. st.	Terhességi hét						
		22. (%)	23. (%)	24. (%)	25. (%)	26. (%)	27. (%)	28. (%)
EPICURE ^[152]	sebészi	33	6	11	7	6	-	-
EXPRESS ^[154]	II-III. st	0	1,9	9,4	6,0	5,1	-	-
Agarwal ^[159]	II-III. st	0	9	8,6	9,6	4,4	3,6	5,8
EPIPAGE2 ^[153]	II-III. st	-	100	5,3	5,5	4,5	-	-
Anderson ^[157]	II-III. st	13,8	18,5	13,8	11,3	10,9	8,9	6,7
NEPS2 ^[151]	II-III. st	0	16,7	5,7	8,5	1,3	-	-
Chang ^[148]	II-III. st	25	11,1	6,8	7,6	6,9	-	-

Összefoglalva megállapítható, hogy a vizsgálatok nagy részében a 24. hétnél korábban született túlélő koraszülöttek esetében a korai szövődmények előfordulási gyakorisága jelentősen meghaladta a 24. hétnél érettebbeknél publikált arányokat.

I.4.4.3. A koraszülöttek perinatális ellátásának összehasonlítása (8-10. táblázat):

A koraszülöttek túlélésében és túlélő koraszülötteknél a szövődmények kialakulásában fontos szerepet játszik a koraszülöttek perinatális ellátása. Az életben tarthatóság határán zajló koraszülések során a perinatális ellátás három legfontosabb terápiás beavatkozása: az antenatális szteroidprofilaxis alkalmazása, a szülésvezetés módjának meghatározása és a koraszülöttnél a szülőszobán megkezdett aktív ellátás [162].

A 22 és 25 hetes koraszülötteknél alkalmazott antenatális szteroidprofilaxissal kapcsolatban két nagy esetszámú vizsgálatot publikáltak [163, 164]. Mindkét vizsgálat igazolta, hogy a 23. és 25. terhességi hét között született koraszülöttek között az antenatális szteroidprofilaxisban részesült koraszülötteknek alacsonyabb volt a mortalitása, és magasabb volt közöttük a komoly neurológiai károsodás nélküli túlélők aránya. A 22. terhességi héten született koraszülötteknél Carlo és munkatársai nem találtak különbséget az antenatális szteroidprofilaxisban részesült és nem részesült

koraszülöttek mortalitása és neurológiai kimenetele között [163]. Ehret és munkatársai azonban a 22. terhességi héten született és antenatális szteroidprofilaxisban részesült koraszülöttek esetében is alacsonyabb mortalitást és kedvezőbb neurológiai kimenetelt találtak, mint az antenatális szteroidprofilaxisban nem részesült koraszülötteknél [164].

Az életben tarthatóság határán lévő koraszülöttekkel kapcsolatos publikációk közül nyolc közlemény hasonlította össze a túlélő és meghalt koraszülöttek körében az antenatális szteroidprofilaxisban részesültek arányát. Hat közleményben magasabb volt az antenatális szteroidprofilaxisban részesültek aránya a túlélő koraszülöttek között [145, 146, 148, 151, 152, 154], míg két közlemény nem talált különbséget az antenatális szteroidprofilaxisban részesültek arányában a túlélő és meghalt koraszülöttek között [150, 159].

Nyolc vizsgálat ismertette az antenatális szteroidprofilaxisban részesült koraszülöttek arányát terhességi hetekre lebontva [146, 150-154, 158, 159] (8. táblázat). A 22 hetes koraszülöttek esetében az antenatális szteroidprofilaxisban részesültek aránya 1,8-40% között volt. A 23 hetes koraszülötteknél négy közlemény ismertetett 40% alatti [146, 153, 158, 159] és szintén négy közlemény pedig 40% feletti arányt [150-152, 154]. A legalább 24 hetes koraszülöttek körében a Japán közlemény [158] kivételével az összes többi tanulmányban 50% feletti volt az antenatális szteroidprofilaxisban részesült koraszülöttek aránya, három közleményben az antenatális szteroidprofilaxis aránya meghaladta a 80%-ot is [150, 152, 154]. Az életben tarthatóság határán lévő koraszülöttekkel kapcsolatos vizsgálatok során a 24. hétnél éretlenebb koraszülöttek jelentősen alacsonyabb arányban részesültek antenatális szteroidprofilaxisban, mint a 24. terhességi hétnél érettebbek.

8. táblázat: Az életben tarthatóság határán született koraszülöttekkel kapcsolatos vizsgálatokban az antenatális szteroidprofilaxisban részesült koraszülöttek aránya

Vizsgálat név / Szerző neve	Teljes/ Összes (Parciális és Teljes)	Terhességi hét				
		22. (%)	23. (%)	24. (%)	25. (%)	26. (%)
Kugelman ^[149]	Összes	-	25	51	61	66
Agarwal ^[159]	Teljes	-	38	67	72	80
EPICURE ^[152]	Teljes	14	58	84	88	86
EXPRESS ^[154]	Teljes	40	85	95	89	93
Ishii ^[158]	Összes	21,3	32,2	41,3	43,7	-
EIPAGE2 ^[153]	Teljes	1,8	12,3	56,7	75,5	80,6
NEPS1 ^[150]	Összes	35,3	85,7	93,5	90	90,5
NEPS2 ^[151]	Teljes	0	59,5	61,3	61,4	72,6

A szülésvezetés módjával kapcsolatban Reddy és munkatársai 2012-ben publikált nagy esetszámú vizsgálata nem talált alacsonyabb mortalitást a császármetszéssel született koraszülöttek között, mint a hüvelyi úton születetteknél [165]. Alfirevic és munkatársainak 2012-ben megjelent meta-analízise sem igazolta, hogy a császármetszés csökkentené a koraszülöttek mortalitását [166].

Az életben tarthatóság határán született koraszülöttekkel kapcsolatos nagy esetszámú vizsgálatok közül nyolc közlemény vizsgálta a császármetszéssel született koraszülöttek arányát a túlélő és a meghalt koraszülöttek körében. Három közleményben magasabb [149, 150, 159], egy közleményben pedig alacsonyabb [152] volt a császármetszéssel született koraszülöttek aránya a túlélők között. Három közlemény nem talált különbséget a császármetszéssel született koraszülöttek arányában a túlélő és meghalt koraszülöttek között [148, 151, 154]. Egy közlemény a 22. és a 24. hét között született túlélő koraszülöttek körében nagyobb arányban talált császármetszéssel születetteket, míg a 25. és 28. hét között született túlélő koraszülöttek esetében alacsonyabb volt a császármetszéssel születettek aránya [157].

Kilenc közlemény ismertette terhességi hétre lebontva a császármetszéssel született koraszülöttek arányát [146, 151-155, 157-159] (9. táblázat). A 22. és 23. héten született koraszülöttek esetében két közleményben volt 20% feletti [157, 158], három közleményben pedig a 10%-ot sem érte el a császármetszéssel születettek aránya [152, 153, 159]. A 24. héten minden közleményben 10% feletti, hat közleményben 30% feletti [146, 151, 154, 155, 157, 158], két közleményben pedig 60% feletti a császármetszésből születettek aránya [157, 158]. A 25. héten a közlemények többségben, a 26. terhességi héten pedig egy kivételével [152] az összes közleményben 50% feletti volt a császármetszésből született koraszülöttek aránya. Az életben tarthatóság határán lévő koraszülöttekkel kapcsolatos vizsgálatokban a 24. terhességi hétnél éretlenebb koraszülöttek körében lényegesen alacsonyabb volt a császármetszéssel születettek aránya, mint a legalább 24. terhességi héten született koraszülötteknél.

9. táblázat: Az életben tarthatóság határán született koraszülöttekkel kapcsolatos vizsgálatokban a császármetszéssel világra jött koraszülöttek aránya

Vizsgálat név / Szerző neve	Terhességi hét					
	22. (%)	23. (%)	24. (%)	25. (%)	26. (%)	27. (%)
Kugelman ^[146]	-	17	37	54	65	-
Agarwal ^[159]	-	2	30	35	60	-
EPICURE ^[152]	5	6	14	31	44	-
EXPRESS ^[154]	6	16	46	62	68	-
Ishii ^[158]	24	42,4	65,7	73,3	-	-
EPIPAGE2 ^[153]	8,8	4,6	13,5	34	59,9	-
Anderson ^[157]	13,6	38,4	65	67,2	68,4	70,2
NEPS2 ^[151]	11,8	11,9	32,3	50	61,9	-
EPI-SEN ^[155]	13,0	15,6	32,3	41,5	54,8	-

Az extrém éretlen koraszülöttek aktív kezelés nélkül nem maradnak életben. Az életben tarthatóság határán születő koraszülöttekkel kapcsolatos nagy esetszámú vizsgálatok

közül hat közlemény ismerteti terhességi hétre lebontva a koraszülött intenzív osztályra felvett [149-154], három közlemény pedig a szülőszobán aktívan ellátott koraszülöttek arányát [146, 157, 159] (10. táblázat). A 22. terhességi héten született koraszülöttek 5-50%-t látták el aktívan vagy kezelték intenzív osztályon, a 23. terhességi héten született koraszülöttek esetében ez az arány 42-81% közötti volt. A 24. terhességi héten született koraszülötteknek minden vizsgálatban több mint 60%-át, kilencből hét vizsgálatban pedig több mint 80%-át aktívan látták el a szülőszobán vagy intenzív osztályon kezelték [146, 149, 151, 152, 154, 157, 159], a 24. hétnél érettebb koraszülöttek esetében ez az arány minden vizsgálatban meghaladta a 80%-ot, a vizsgálatok többségében pedig 90% fölötti volt. Az életben tarthatóság határán lévő koraszülöttekkel kapcsolatos vizsgálatok során a 24. terhességi hétnél éretlenebb koraszülötteknek, a legalább 24. terhességi héten születettekkel szemben, jelentősen kisebb részét látták el aktívan a szülőszobán, vagy kezelték intenzív osztályon.

10. táblázat: Az életben tarthatóság határán született koraszülöttekkel kapcsolatos vizsgálatokban az intenzív kezelésben részesült koraszülöttek aránya

Vizsgálat név / Szerző neve	Aktívan NIC-en kezelt	22. hét (%)	23. hét (%)	24. hét (%)	25. hét (%)	26. hét (%)	27. hét (%)
EPIBEL ^[149]	NIC	50	72,2	83	100	98,7	-
NEPS1 ^[150]	NIC	5	42	73	83	86	88
NEPS2 ^[151]	NIC	29,4	81	96,8	98,6	98,8	-
Kugelman ^[146]	aktívan	-	61	83	85	81	-
Agarwal ^[159]	aktívan	-	49	90	98,5	98	-
EPICURE ^[152]	NIC	13	64	86	96	98	-
EXPRESS ^[154]	NIC	38	81	93	98	100	-
Anderson ^[157]	aktívan	20,7	64	92,8	97,4	99,5	99,3
EPIPAGE2 ^[153]	NIC	6,1		60,8	91,9	98,9	-

Az életben tarthatóság határán lévő koraszülöttekkel kapcsolatos nagy esetszámú közlemények alapján a 24. terhességi hétnél éretlenebb koraszülöttek mortalitása jelentősen alacsonyabb, illetve a túlélő koraszülötteknél kialakuló szövődmények aránya jelentősen magasabb, mint a 24. terhességi hétnél érettebb koraszülötteknél. Azonban a két csoport prognózisa közötti különbség értelmezését nehezíti, hogy a 24. terhességi hétnél éretlenebb koraszülöttek perinatális ellátása kevésbé zajlik aktívan, mint a 24. terhességi hétnél érettebbeké. A 24. hétnél éretlenebb koraszülöttek jelentősen alacsonyabb arányban részesülnek antenatális szteroidprofilaxisban, születnek császármetszéssel, részesülnek aktív szülőszobai ellátásban és kerülnek koraszülött intenzív osztályos felvételre.

1.4.4.4. Az életben tarthatóság határát befolyásoló egyéb tényezők

Tyson és munkatársai 2008-ban megjelent közleményében 26. hétnél éretlenebb koraszülöttek adatait elemezte [167]. Vizsgálata során a nagyobb születési súly, a női nem és az antenatális szteroidprofilaxis csökkentette a koraszülöttek mortalitását, a többes terhességből született koraszülötteknek magasabb volt a mortalitása.

Az életben tarthatóság határán születő koraszülöttekkel foglalkozó nagy esetszámú közlemények közül több is összehasonlította a túlélő és meghalt koraszülöttek perinatális adatait. Az egyes közlemények vizsgálták: az asszisztált reprodukciós technikák alkalmazásának, az anyai életkornak, az anyai hipertóniának, az időelőtti burokpedéssel megindult koraszülésnek, III. szintű koraszülött intenzív osztállyal rendelkező központban szülésnek, a többes terhességnek, női nemnek, a születési súlynak, a méhen belüli súlyfejlődési elmaradásnak (SGA), és a 5 perces Apgar értékeknek, a koraszülött intenzív osztályos felvételekor a koraszülöttnél észlelt hipotermiának az előfordulási arányát a túlélő és meghalt koraszülöttek között.

Az anyai tényezők vizsgálata során:

Két közlemény vizsgálta az asszisztált reprodukciós technikák alkalmazásával fogant várandósságok gyakoriságát a túlélő és meghalt koraszülöttek között. Az egyik közlemény szerint ritkább volt az asszisztált reprodukciós technikával fogantak aránya a túlélők között [148], a másik közlemény nem talált különbséget a két csoport között [149].

Anderson és munkatársai közleménye alapján, a túlélő koraszülöttek körében az anyai anamnézisben gyakrabban fordult elő a 34 év feletti anyai életkor. Szintén az anyai anamnézist vizsgálva nem különbözött a terhességi magas vérnyomás előfordulási aránya a túlélő és meghalt koraszülötteknél [157].

Szülészeti tényezők vizsgálata során:

Három vizsgálatban az időelőtti burokpedéssel megindult koraszülésből született koraszülöttek aránya alacsonyabb volt a túlélők között [148, 150, 152]. Három másik vizsgálat azonban nem talált különbséget az időelőtti burokpedéssel megindult koraszülésből születettek arányában a túlélő és meghalt koraszülöttek között [149, 157, 159].

Nyolc közlemény vizsgálta a többes terhességből született koraszülöttek arányát a túlélő és meghalt koraszülöttek között. Négy közleményben a túlélő koraszülöttek között alacsonyabb volt a többes terhességből születettek aránya [145, 146, 148, 154], másik négy közlemény nem talált különbséget a két csoport között [149-151, 159].

Hét közlemény elemezte a születési súly különbségét a túlélő és meghalt koraszülöttek között, egy kivételével [149] az összes vizsgálatban a túlélők születési súlya magasabb volt, mint a meghalt koraszülötteké [145, 146, 148, 156, 157, 159].

A méhen belüli súlyfejlődési elmaradással született (SGA) koraszülöttek arányát három közlemény vizsgálta a túlélő és meghalt koraszülöttek között. Egy közleményben a túlélők között alacsonyabb volt az SGA koraszülöttek aránya [157], a másik két közlemény nem talált eltérést az SGA koraszülöttek arányában a túlélő és meghalt koraszülöttek között [151, 159].

Tíz közlemény vizsgálta a leány koraszülöttek arányát a túlélő és meghalt koraszülöttek között. Három közleményben a túlélő koraszülöttek körében gyakoribb volt a leány koraszülöttek aránya [152, 157, 159]. Az izraeli vizsgálat csak a 25 és 26 hetes túlélők körében tudta kimutatni a leány koraszülöttek nagyobb arányát [146]. Hat közlemény pedig nem talált különbséget a leányok arányában a túlélő és a meghalt koraszülöttek között [145, 148-151, 154].

Négy közlemény vizsgálta a III. szintű koraszülött intenzív osztállyal rendelkező centrumban születettek arányát a túlélő és meghalt koraszülöttek között. Egy vizsgálat

során magasabb volt a túlélők körében a III. szintű neonatológiai osztállyal rendelkező centrumban születettek aránya [157], a másik három közlemény nem talált eltérést a központban születettek arányában a két csoport között [148, 149, 154].

Neonatális tényezők vizsgálata során:

Két közlemény vizsgálta a 6 alatti öt perces Apgar értékeket kapott koraszülöttek arányát a túlélő és meghalt koraszülöttek között, egy közlemény szerint alacsonyabb volt a 6 alatti öt perces Apgar értéket kapott koraszülöttek száma a túlélők között [148], a másik közlemény nem talált különbséget a két csoport között [159].

Két közlemény vizsgálta az intenzív osztályos felvételkor hipotermiás koraszülöttek arányát a túlélő és meghalt koraszülöttek között, mindkét vizsgálatban alacsonyabb volt az intenzív osztályos felvételkor hipotermiás koraszülöttek aránya a túlélő koraszülöttek között [148].

1.4.5. Az életben tarthatóság határán születő koraszülöttek ellátásának szabályozása

Az életben tarthatóság határán lévő koraszülöttekkel kapcsolatos nagy esetszámú vizsgálatokban 22. hétnél éretlenebb koraszülött nem maradt életben. Jelenleg a 22. hét tűnik az életben tarthatóság szempontjából abszolút határnak. A fejlett országokban jelenleg a 24-25. héten húzódik az a határ, ahol a koraszülöttek legalább 50%-a életben tartható, és a 24. hétnél érettebb koraszülötteknél a kialakuló szövődmények aránya is jelentősen alacsonyabb, mint a 24. hétnél éretlenebbeknél. A koraszülött-ellátás szürke zónáját képezi a 22. és a 25. terhességi hetek közti terület.

Az életben tarthatóság szempontjából szürke zónában lévő koraszülöttek ellátása komoly morális és etikai problémát okoz a fejlett országok perinatológusainak számára. Különböző kultúrájú és fejlettségű országok eltérően szabályozzák a 22. és 24. hét közötti koraszülésekkel kapcsolatos orvosi tevékenységet.

1.4.5.1. Egyes országok gyakorlata

Hollandia: Hollandiában a 22-26 hét közötti koraszülésekre vonatkozó ajánlás szerint: A 23. terhességi hét 4. napját követően meginduló koraszülés esetén a várandós áthelyezése

szükséges koraszülött intenzív centrummal rendelkező, koraszülésekre specializált főleg egyetemi szülészeti centrumba. A 23. terhességi hét 5. napjától alkalmaznak antenatális szteroidprofilaxist. Magzati distressz tünetei esetén csak a betöltött 24. hét után végeznek császármetszést. A 24. terhességi hét 0. napjától megszülető koraszülöttnél szükség esetén teljes reanimációt kezdenek, és a koraszülött teljes életfenntartó intenzív ellátásban részesül, függetlenül a születési súlyától és egyéb perinatális tényezőktől [144].

Kanada: Kanadában jelenleg a 22-24. hét minősül az életben tarthatóság határának. A 22-24. terhességi hét között zajló koraszüléseknél a szülész és a neonatológus, a koraszülés előtt tájékoztatja a szülőket a születendő magzat életkilátásairól. A koraszülött kezelése a szülők teljes tájékoztatásával és beleegyezésével zajlik [144].

Svédország: Svédországban az életben tarthatóság határán születő koraszülötteknél az életfenntartó kezelés megkezdésével kapcsolatos döntésekbe rutinszerűen bevonják a családtagokat. Szülőszobai intubálás a 22 hetes koraszülöttek 59%-ánál történik, szemben a 23 hetesek 81%-ával. A 22 hetes koraszülöttek 38%-ával szemben, a 23 hetes koraszülöttek 81%-a kerül koraszülött intenzív osztályra. A 22 hetes koraszülöttek halálának 57%-ban az intenzív kezelés megvonása az oka [144].

Izrael: Izraelben, a saját populációjuk vizsgálata alapján a 22 hetes koraszülöttek között nincsenek túlélők. A 22 hetes koraszülés esetén a koraszülötteknél nem alkalmaznak intenzív kezelést, a szülés során csak az anyai érdekeket veszik figyelembe. A 23 hetes koraszülések esetén a szülőkkal történt megbeszélés alapján tervezi meg a neonatológus a koraszülött ellátását, ami a comfort care-től a teljes invazív ellátásig bármi lehet. A 24 hetes vagy érettebb koraszülöttek ellátásában a teljes invazivitás kötelező [144].

Magyarország: Magyarországon a 24. terhességi hétnél érettebb, vagy 500 grammnál nagyobb születési súlyú, vagy érettségtől és születési súlytól függetlenül életjelenséget mutató koraszülött élve szülésnek minősül. Magyarországon életfenntartó kezelés visszautasítására vagy megszakítására nincs jogi lehetőség. A magyarországi törvények (1997. évi CLIV. törvény) alapján minden élve született koraszülöttnél intenzív kezelést kezdünk.

1.4.6. Az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttekkel kapcsolatos közlemények

Az élveszülés magyarországi meghatározásában szereplő 500 grammos születési súlyhatárt sokáig széles körben használták a koraszülöttek életben tarthatóságának megítélésére [6].

A nemzetközi irodalom áttekintése során három nagy esetszámú 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttel kapcsolatos közleményt találtam. A Vermont Oxford Network (VON) centrumaiban 1996 és 2000 között született 4172, 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülött közül 1986 koraszülöttet láttak el aktívan. Az aktívan ellátott koraszülöttek túlélési aránya 36% volt [168]. A Kaliforniában 2005 és 2012 között született 1824, 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttnak 51%-a intenzív osztályra történt felvétele előtt meghalt, a vizsgálatba került összes koraszülött 20,6%-a élt túl. [10]. A japán koraszülött intenzív osztályokon 2003 és 2012 között 1473 olyan koraszülöttet ápoltak, akinek a születési súlya nem érte el az 500 grammot, a koraszülöttek túlélése 55%-os volt [8].

A három nagy esetszámú közlemény mellett két populáció alapú, de alacsony esetszámú közleményt publikáltak. Gillone és munkatársai 1998 és 2012 között az Egyesült Királyság North Umbria és North East régiójában született 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek adatait dolgozták fel. A vizsgálatba került 104 koraszülött közül 49 koraszülöttet kezeltek intenzív osztályon, az intenzíven kezelt koraszülöttek 22%-a élt túl [11]. A másik vizsgálatban, Bashir és munkatársai Kanadában a Brit-Kolumbiai régióban 1993 és 2012 között született 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek adatait elemezték. A vizsgált időszakban született 218, 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülött közül 38 koraszülöttet kezeltek intenzív osztályon. Az intenzíven kezelt koraszülöttek 55%-a maradt életben [169].

További öt közlemény ismertette egy, vagy néhány centrumban született 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek adatait. Rieger Fackeldey és munkatársai három németországi centrumban, 1998 és 2001 között született 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek adatait elemezték. A vizsgálatba került 107 koraszülött közül 48 koraszülöttet láttak el aktívan, és az aktívan ellátottak 60%-a maradt életben [9]. Keir és munkatársai vizsgálatukban a 2005 és 2010 között Adelaide-i kórházban született legalább

22 hetes, 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek adatait dolgozták fel. A vizsgálatba került 36 koraszülött közül 26 koraszülöttet kezeltek intenzív osztályon, az intenzív osztályon kezeltek 54%-a maradt életben [170]. Pedley és munkatársai a Portsmouth-i kórházban 2004 és 2013 között kezelt 500 grammnál kisebb súlyú koraszülöttek adatait elemezték. A vizsgálatba került 26 koraszülött közül 4 intézetén kívül született, vagy fejlődési rendellenességgel világra jött koraszülöttet kizártak a vizsgálatból. A vizsgálatba került koraszülöttek 64%-a maradt életben [172]. Upadhyay és munkatársai 1989 és 2008 között, a Memphisi Kórházban, 500 grammnál kisebb születési súllyal világra jött koraszülöttek adatait elemezték. A vizsgált időszakban született 273 koraszülött közül 212-en részesültek intenzív ellátásban. Az intenzíven ellátottak 28,7%-a maradt életben [4]. Hsieh és munkatársai a Taiwani Egyetemi Kórházban 1997 és 2004 között született 500 gramm alatti születési súlyú koraszülöttek adatait elemezték. A vizsgálat ideje alatt 168, 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülött született. A vizsgálatba kerültek közül 22 koraszülöttet láttak el aktívan, 17 koraszülöttet kezeltek intenzív osztályon, és az intenzív osztályon kezeltek 22,7%-a maradt életben [171].

11. táblázat: Az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttekkel kapcsolatban megjelent tanulmányok összefoglalása

Vizsgálat név / Szerző neve	Intézet/ Régió	Vizsgálat fajtája	Vizsgálat ideje (év)	Kora-szülött (fő)	Intenzíven kezelt (fő)	Túlélés (%)
Lucey ^[168]	VON	multi-centrikus	1999-2000	4172	1253	36
Rieger-F. ^[9]	Németország	3 centrum	1998-2001	107	48	60
Keir ^[170]	Ausztrália	1 centrum	2005-2010	36	26	54
Pedley ^[172]	Anglia	1 centrum	2004-2010	26	22	64
Upadhyay ^[4]	USA	1 centrum	1989-2009	273	212	28,7
Gillone ^[11]	Anglia	populáció	1998-2012	104	49	22
Inoune ^[8]	Japán	populáció	2003-2012	-	1473	55
Griffin ^[10]	Kalifornia	populáció	2005-2012	1824	-	20,6
Bashir ^[169]	Kanada	1 centrum	1993-2012	218	38	55
Hsieh ^[171]	Taiwan	1 centrum	1997-2004	168	22	22,7

1.4.6.1. Az antenatális szteroidprofilaxisban részesült, és a császármetszéssel született koraszülöttek aránya az egyes vizsgálatokban (12. táblázat):

A VON vizsgálatában a koraszülöttek 35%-a részesült antenatális szteroidprofilaxisban és 29%-uk született császármetszéssel [168]. A kaliforniai vizsgálatban a koraszülöttek 43,1%-a részesült antenatális szteroidprofilaxisban és 42,4%-uk született császármetszéssel [10]. A japán populációban az antenatális szteroidprofilaxis aránya 44,7%, a császármetszéssel világra jött koraszülöttek aránya pedig 71,6%-os volt [8] (12. táblázat). A három nagy esetszámú vizsgálat során a japán populáció vizsgálata során volt legmagasabb az antenatális szteroidprofilaxisban részesült koraszülöttek és a császármetszéssel született koraszülöttek aránya. A három vizsgálat közül a japán vizsgálat publikálta a legmagasabb túlélési arányokat is. A japán populáció tízéves vizsgálata során a vizsgálat második öt évében, mind az antenatális szteroidprofilaxisban részesült, mind a császármetszéssel világra jött koraszülöttek aránya magasabb volt, mint a vizsgálat első ötéves időperiódusában. A vizsgálat második öt évében a koraszülöttek túlélési aránya is magasabb volt [8].

Az 500 gramm alatti születési súlyú koraszülöttekkel kapcsolatos hét alacsony esetszámú vizsgálat közül négy vizsgálat 50% feletti [9, 169, 170, 172], három vizsgálat pedig 50% alatti túlélési arányt ismertetett [4, 11, 171]. Az ötven százalék feletti túlélést publikáló, alacsony esetszámú vizsgálatokban, az antenatális szteroidprofilaxisban részesült koraszülöttek aránya meghaladta az 70%-ot, a császármetszéssel világra jött koraszülöttek aránya is magasabb volt 50%-nál [9, 169, 170, 172] (12. táblázat).

12. táblázat: Az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttekkel kapcsolatban megjelent tanulmányokban a koraszülöttek perinatális ellátásának összehasonlítása

Vizsgálat név / Szerző neve	Kora- szülött (fő)	Intenzíven ellátott (fő)	Császármetszés aránya (%)	Antenatális szteroid aránya (%)	Túlélés (%)
Lucey ^[168]	4172	1253	29	35	36
Rieger-F. ^[9]	107	48	81	83	60
Keir ^[170]	36	26	55	77	54
Pedley ^[172]	26	22	73	91	64
Upadhyay ^[4]	273	212	-	47,1	28,7
Gillone ^[11]	104	49	-	-	22
Inoune ^[8]	-	1473	71,6	44,7	55
Griffin ^[10]	1824	-	42,4	43,1	20,6
Bashir ^[169]	218	38	73,6	87	55
Hsieh ^[171]	168	22	60,1	-	22,7

1.4.6.2. A korai szövődmények gyakoriságának összehasonlítása (13. táblázat):

Mind a tíz 500 gramm alatti születési súlyúakkal kapcsolatos közlemény ismerteti a túlélő koraszülötteknél kialakult BPD arányát. A BPD kialakulási aránya az összes közleményben meghaladta az 50%-ot. Hét közlemény 70% feletti [4, 9, 168-172], négy közlemény pedig legalább 80%-os BPD arányt publikált [4, 169, 171, 172] (13. táblázat). Az életben tarthatóság határán lévő koraszülöttekkel kapcsolatos közlemények ilyen magas BPD arányt csak a 24. hétnél éretlenebb koraszülöttekkel kapcsolatban publikáltak.

A bármilyen stádiumú IVH arányt öt közlemény ismerteti, közülük négy közlemény 20% és 30% közötti IVH arányt publikált [4, 168, 170, 172], egy alacsony esetszámú vizsgálatban az IVH arány mindössze 3%-os volt [9]. A súlyos, III-IV. stádiumú IVH-k arányát hat közlemény ismertette. A vizsgálatokban a túlélő koraszülötteknél kialakuló

súlyos IVH-k aránya 7,5-20,5% között volt [4, 8, 10, 11, 168, 170]. A három nagy esetszámú vizsgálatban: a japán populáció vizsgálata 7,5%-os [8], a VON vizsgálata 8%-os [168], míg a kaliforniai vizsgálat 20,5%-os [10] súlyos IVH arányt publikált. Bashir közleményében összevonva ismertette a súlyos fokú IVH és a PVL előfordulási arányát, ezért a vizsgálatának eredményeit nem tudtuk a többi közleményhez hasonlítani [169] (13. táblázat).

A PVL arányát öt közlemény ismertette, gyakorisága 0-9% közötti volt [8, 10, 11, 170, 171]. A két nagy esetszámú vizsgálat közül a japán populációban 3,8%-os [8], a kaliforniai populációban 3,2%-os [10] volt a PVL előfordulási aránya a túlélő koraszülöttek körében (13. táblázat).

A ROP arányát kilenc közlemény ismertette. Öt közlemény a lézerkoagulációt igénylő ROP-ok arányát [8-11, 169], szintén öt közlemény pedig a legalább III. stádiumú ROP-ok arányát [4, 10, 168, 170, 171] publikálta. A lézerkoagulációt igénylő ROP-ok aránya 28-47% között volt. A nagy esetszámú vizsgálatok közül a japán populáció adatait ismertető vizsgálat 47%-os [8], a kaliforniai populáció vizsgálata pedig 33,8%-os [10] lézerkoagulációt igénylő ROP arányt publikált. A súlyos, legalább III. stádiumú ROP-ok aránya 40-90% közötti volt. (13. táblázat) A ROP aránya az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek körében kiugróan magas volt az életben tarthatóság határán született koraszülöttek vizsgálataiban ismertetett arányokhoz képest. Az életben tarthatóság határán lévő koraszülöttekkel kapcsolatos közlemények még a 24. hétnél éretlenebb koraszülöttekkel kapcsolatban sem ismertettek ilyen magas arányokat. A vizsgálatok áttekintése alapján az 500 grammnál alacsonyabb születési súly ROP szempontjából egy komoly rizikó faktornak tűnik.

A legalább II. stádiumú NEC arányát öt közlemény ismertette [4, 8, 10, 169, 170], gyakorisága 0-14,3% közötti volt. A nagy esetszámú japán populáció adatait ismertető közlemény 8%-os [8], a kaliforniai populáció vizsgálata pedig 8,7%-os [10] NEC arányt publikált a túlélő koraszülöttek körében (13. táblázat).

13. táblázat: Az 500 grammnál kisebb koraszülöttekkel kapcsolatban megjelent tanulmányokban a túlélő koraszülötteknél kialakuló szövődmények arányának összehasonlítása

Vizsgálat név / Szerző neve	BPD (%)	IVH (%)	IVH III-IV. st. (%)	PVL (%)	ROP lézer (%)	ROP III-IV. st. (%)	NEC II-III. st. (%)
Lucey ^[168]	74	26	8	-	-	40	-
Rieger- F. ^[9]	79	3	-	-	28	-	-
Keir ^[170]	71	28,6	14,3	7,1	-	71	14,3
Pedley ^[172]	86	21	-	-	-	-	-
Upadhyay ^[4]	100	30	16	-	-	90	4,9
Gillone ^[11]	55	-	9	9	45	-	-
Inoune ^[8]	56	-	7,5	3,8	47	-	8
Griffin ^[10]	66,1		20,5	3,2	33,8	40	8,7
Hsieh ^[171]	80	-	-	0	-	80	-
Bashir ^[169]	91	-	22		41	-	0

1.4.6.3. Perinatális tényezők szerepének vizsgálata a túlélésben

Az 500 grammos koraszülöttek prognózisát vizsgáló közlemények közül nyolc tanulmány a túlélő és meghalt koraszülöttek adatainak összevetésével kereste a koraszülöttek túlélését befolyásoló tényezőket. A vizsgált perinatális faktorok a következők voltak: anyai magas vérnyomás a terhesség során, időelőtti burokrepedéssel megindult koraszülés, antenatális szteroidprofilaxis, szülésvezetés módja, többes terhesség szerepe, koraszülött érettsége, születési súlya, méhen belüli súlyfejlődési elmaradása, koraszülött neme, 1 és 5 perces Apgar értékek, koraszülött testhőmérséklete az intenzív osztályos felvételekor.

Anyai tényezők:

A japán populáció vizsgálata során a túlélő koraszülöttek körében magasabb volt a várandóság alatti anyai magas vérnyomás, illetve alacsonyabb volt azoknak a koraszülötteknek az aránya, akik időelőtti burokrepedéssel megindult koraszülésből születtek [8].

Szülészeti tényezők:

Az életben tarthatóság határán lévő koraszülöttekkel kapcsolatos közleményekhez hasonlóan, két kis esetszámú közlemény [169, 170] kivételével, az összes 500 gramm alatti születési súlyú koraszülöttekkel kapcsolatos közleményben a túlélő koraszülöttek érettebbek voltak a meghalt koraszülöttekhez képest [4, 8-11, 168].

Az 500 gramm alatti koraszülöttekkel kapcsolatos közleményekben az 500 grammos felső súlyhatár jelentősen korlátozta a születési súly szerepének vizsgálatát. A születési súly szerepét vizsgálta mind a három nagy esetszámú közlemény. A japán és a kaliforniai populáció adatait elemző közleményekben magasabb volt a túlélő koraszülöttek átlagos születési súlya, mint a meghalt koraszülötteké [8, 10]. A VON adatbázis vizsgálata nem talált különbséget a túlélő és meghalt koraszülöttek átlagos születési súlya között [168]. Az öt kis esetszámú közlemény közül csak egy közlemény ismertetett magasabb születési súlyt a túlélő koraszülöttek körében [11]. A születési súly és a túlélés kapcsolata az 500 grammnál kisebb koraszülöttek adatainak vizsgálata során kevésbé tűnik egyértelműnek, mint az életben tarthatóság határán lévő koraszülöttekkel kapcsolatos közleményekben.

A SGA koraszülöttek arányát a túlélő és meghalt koraszülöttek körében négy 500 gramm alatti születési súlyú koraszülöttekkel kapcsolatos közlemény vizsgálta. A vizsgálatba került koraszülöttek között, a vizsgálatba kerülés 500 grammos felső súlyhatára miatt, az SGA koraszülöttek érettebbek voltak, mint az 500 gramm alatti születési súlyú, terhességi koruknak megfelelő születési súlyú (AGA) koraszülöttek. Mind a négy 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttekkel kapcsolatos közlemény a túlélő koraszülöttek körében magasabbnak találta a SGA koraszülöttek arányát [8, 11, 168, 170]. Az életben tarthatóság határán lévő koraszülöttekkel kapcsolatos vizsgálatokkal ellentétben, ahol az SGA egy negatív prognosztikai faktor, az 500 grammnál kisebb születési súlyú

koraszülöttekkel kapcsolatos közleményekben az SGA koraszülöttek aránya magasabb volt a túlélő koraszülöttek körében.

Mindhárom nagy esetszámú 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttekkel kapcsolatos közleményben a túlélő koraszülöttek körében magasabb volt a császármetszéssel világra jött koraszülöttek aránya [8, 10, 168]. Egy kis esetszámú közlemény nem talált különbséget a császármetszésből született koraszülöttek arányában a túlélő és meghalt koraszülöttek között [169]. Az 500 gramm alatti születési súlyú koraszülöttek esetében a császármetszés kedvező hatására hívhatja fel a figyelmet, hogy mind a három nagy esetszámú közlemény egységesen magasabbnak találta a császármetszéssel született koraszülöttek arányát a túlélő koraszülöttek körében.

Két nagy esetszámú [10, 168] és négy kis esetszámú [4, 9, 169, 170] 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttekkel kapcsolatos közlemény vizsgálta a többes terhességek arányát a túlélő és meghalt koraszülöttek között. A kaliforniai populáció vizsgálata során alacsonyabb volt a többes terhességből születettek aránya a túlélők között [10], a VON adatainak elemzése nem talált különbséget a többes terhességek arányában a két csoport között [168]. A négy kis esetszámú vizsgálat közül egy közlemény sem talált különbséget a többes terhességből születettek arányában a túlélő és a meghalt 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek között. Egy közlemény ismertetett magasabb súlyos IVH arányt a többes terhességből született koraszülötteknél [4].

A leány koraszülöttek arányát a túlélő és meghalt koraszülöttek között mindhárom nagy esetszámú [8, 10, 168] és öt kis esetszámú [4, 9, 11, 169, 170] 500 gramm alatti születési súlyú koraszülöttekkel kapcsolatos közlemény vizsgálta. A VON adatainak elemzése során a túlélők körében magasabb volt a leányok aránya [168], a japán és a kaliforniai populációk vizsgálata nem talált különbséget a leány koraszülöttek arányában a két csoport között [8, 10]. Az öt kis esetszámú vizsgálat közül két vizsgálatban magasabb volt a leányok aránya a túlélők között [4, 11], a másik három vizsgálat nem talált különbséget a leány koraszülöttek arányában a túlélő és meghalt koraszülöttek között [9, 169, 170].

Neonatólogiai tényezők:

Mind a három nagy esetszámú 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttekkel kapcsolatos közleményben a túlélő koraszülöttek körében magasabb volt az antenatális szteroidprofilaxisban részesültek aránya [8, 10, 168]. Négy alacsony esetszámú közlemény hasonlította össze az antenatális szteroidprofilaxisban részesültek arányát a túlélő és meghalt koraszülöttek között. Közülük egy vizsgálatban a túlélők között magasabb volt az antenatális szteroidprofilaxisban részesültek aránya [4], a másik három alacsony esetszámú vizsgálat nem talált különbséget a két csoportban az antenatális szteroidprofilaxisban részesültek arányában [9, 169, 170]. Az életben tarthatóság határán lévő koraszülöttekkel kapcsolatos közleményekhez hasonlóan, az 500 gramm alatti koraszülöttekkel kapcsolatos közlemények többsége is a túlélő koraszülöttek körében magasabbnak találta az antenatális szteroidprofilaxisban részesült koraszülöttek arányát.

A perinatális ellátás fontosságát hangsúlyozhatja, hogy a VON adatainak elemzése során a 4-nél kisebb 1 perces Apgar értéket kapott koraszülöttek aránya [168], a japán populáció adatainak vizsgálata során pedig a 6 -nál kisebb 5 perces Apgar értéket kapott koraszülöttek aránya alacsonyabb volt a túlélő koraszülöttek között [168]. A kanadai kis esetszámú vizsgálat során nem különbözött az 5 perces Apgar értékek átlaga a túlélő és meghalt koraszülöttek között [169].

Rieger Fackladey és munkatársai vizsgálatában a koraszülött intenzív osztályra hipotermiásan felvett koraszülöttek aránya alacsonyabb volt a túlélő koraszülöttek körében [9].

1.4.6.3. Az 500 grammnál kisebb születési súlyú szerepe a koraszülöttek életben tarthatóságában

Az 500 gramm alatti születési súlyú koraszülöttek prognózisát ismertető közlemények a túléléssel kapcsolatban ellentmondásos eredményeket publikáltak. Azonban az 500 grammnál kisebb születési súlyú túlélő koraszülöttek körében az összes közlemény kissé eltérő mértékben ugyan, de egységesen a szövődmények igen magas arányáról számolt be. A vizsgált közlemények közül a japán populáció vizsgálata során publikálták a legkedvezőbb szövődmény előfordulási arányokat, azonban még ebben a tanulmányban is a túlélő koraszülöttek mindössze 17%-a volt szövődménymentes [8]. Az életben

tarthatóság határán lévő koraszülöttekkel kapcsolatos közlemények csak a 24. hétnél éretlenebb koraszülötteknél ismertettek olyan magas BPD arányokat, mint amiket az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek adatait vizsgáló közlemények publikáltak. Még a 24. hétnél éretlenebb koraszülöttek esetében sem ismertettek olyan magas ROP arányokat, mint amiket az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek adatait vizsgáló közlemények publikáltak. A túlélő koraszülötteknél magas arányban kialakuló szövődmények miatt, a néhány 50%-ot is meghaladó túlélési arányt ismétető közlemény ellenére, az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek jelenleg is az életben tarthatóság szempontjából szürke zónába tartoznak.

Az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttekkel kapcsolatos irdalom áttekintése során nem találtam sem a magyarországi populációval kapcsolatos, sem magyarországi centrum eredményeit ismertető közleményt. A Kelet-Közép-Európai régió országaiból sem publikáltak populáció alapú, vagy centrum adatait ismertető közleményt az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttekkel kapcsolatban.

2. Célkitűzések

Vizsgálatunk célja volt elsőként felmérni az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek túlélési esélyeit egy magyarországi centrumban. Vizsgálni kívántuk a túlélő koraszülöttek körében kialakuló korai szövődmények előfordulási arányát. Célunk volt felmérni, hogy a vizsgált tízéves időszak alatt történt-e változás az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek túlélésében, illetve a túlélő koraszülötteknél kialakuló szövődmények előfordulási gyakoriságában.

Célunk volt elsőként megvizsgálni a teljes magyarországi populációban született 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek túlélését és a túlélő koraszülötteknél előforduló szövődmények gyakoriságát. Célunk volt felmérni, hogy a vizsgált időszaka során történt-e változás a Magyarországon született 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek mortalitásában, illetve a túlélő koraszülötteknél előforduló szövődmények gyakoriságában.

Célunk volt a két vizsgálat eredményeit összehasonlítani: intézetünk adatait a teljes magyar populáció adataihoz viszonyítani. Elemezni kívántuk a két vizsgálat eredményei között esetlegesen előforduló különbségeket. További célunk volt mind a saját intézetünk eredményeit, mind a magyarországi populáció vizsgálatának eredményeit összehasonlítani a nemzetközi irodalomban közölt adatokkal.

Célunk volt elsőként megvizsgálni az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek perinatális: anyai, szülészeti és neonatológiai tényezőinek és a koraszülöttek túlélésének a kapcsolatát, mind az intézetünkben születettek körében, mind a teljes magyarországi populációban. Célunk volt a vizsgálataink alapján a koraszülöttek túlélését befolyásoló tényezők összehasonlítása a nemzetközi irodalom alapján a koraszülöttek túlélését befolyásoló tényezőkkel. Vizsgálni kívántuk, hogy a koraszülöttek prognózisában észlelt esetleges változások milyen posztnatális kezelési protokollváltozásokkal hozhatók összefüggésbe.

Vizsgálatunk fő célja az 500 grammnál alacsonyabb születési súlyhatár szerepének vizsgálata a koraszülöttek életben tarthatóságában.

3. Módszerek

3.1. Intézetünk adatainak elemzése:

2006. január 1. és 2015. december 31. közötti tízéves időszakban, a Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán született, és Neonatális Intenzív Centrumában kezelt, hatvanhat 500 gramm alatti születési súlyú koraszülött adatainak retrospektív vizsgálatát végeztük.

A vizsgálat tíz éve alatt nem változott a Klinika ellátási területe. Koraszülött intenzív osztályunk főleg a saját klinikánkon született koraszülöttek ellátását végzi. Más intézetben született koraszülött nem került a vizsgálatba. Az adatok elemzése során a 2006-2010 között világra jött 39 koraszülött kapcsán nyert információkat vetettük össze a 2011-2015 között világra jött 27 koraszülött adataival. Összehasonlítottuk a vizsgálatba került összes túlélő és elhunyt koraszülött adatait. A vizsgált paraméterek az alábbiak voltak:

Anyai tényezők: az anyai életkor, a korábbi terhességek száma, a korábbi szülések száma, az asszisztált reprodukciós technika (ART) alkalmazása, a terhesség alatti anyai betegségek előfordulása, és várandóság során az anyai dohányzás.

Szülészeti tényezők: a koraszülés oka, a szülés módja, többes terhesség, születéskori gesztációs kor, születési súly, illetve a koraszülött neme.

Neonatális tényezők: az antenatális szteroidprofilaxis, az 1 és 5 perces Apgar-értékek, a felületaktív anyag alkalmazása, a felületaktív anyag dózisa, az invazív (konvencionális és nagyfrekvenciás (HFO) gépi lélegeztetési napok száma, noninvazív (kétfázisú CPAP (DUOPAP) és CPAP) légzéstámogatási napok száma. A koraszülötnél kialakuló korai szövődmények közül: a perzisztáló Botallo vezeték (PDA), az intraventrális vérzés (IVH), a periventrális leukomalácia (PVL), a retinopátia (ROP), valamint a nekrotizáló enterokolitisz (NEC), illetve a patológiás csonttörések.

Antenatális szteroidprofilaxisnak tekintettük a koraszülés előtt bármely időpontban alkalmazott szteroidkezelést. Túlélőnek tekintettük azokat a klinikailag stabil állapotú, 1000 gramm feletti súlyú, jól táplálható, legfeljebb orrszonda légzéstámogatást igénylő koraszülötteket, akiket a területileg illetékes II. szintű koraszülött intenzív osztályra

helyeztünk át. A koraszülöttek áthelyezése általában a posztkonpcionális 36. hét előtt bekövetkezett, ezért a posztkonpcionális 36. héten fennálló oxigénigényről kevés koraszülöttnél rendelkezünk információval. A BPD arány helyett ezért az invazív és noninvazív légzéstámogatás hosszát vizsgáltuk részletesen.

Perzisztáló Botallo vezetéknek tekintettük a gyógyszeres vagy sebészi zárást igénylő Botallo vezetéket. Az intraventrikuláris vérzést diagnózisához és stádium besorolásához a legadekvátabb ultrahang vizsgálatot használtuk. Enyhe intraventrikuláris vérzésnek tekintettük a Papile féle stádium beosztás szerinti I. és II. stádiumúakat, súlyos vérzésnek pedig a III. és IV. stádiumúakat. Periventrikuláris leukomaláciának csak az ultrahang vizsgálattal diagnosztizálható cisztikus formáját vizsgáltuk. A ROP vizsgálata során a lézerkoagulációt igénylő ROP-ok arányát, a NEC vizsgálata során a sebészeti ellátást igénylő NEC-ek arányát elemeztük.

A vizsgálat tízéves periódusa során az osztályunkon kezelt koraszülöttek ellátási protokolljaiban számos változás történt. A szülőszobai állapotstabilizálás során nagyobb figyelmet fordítunk a kihülés és folyadékvesztés megelőzésére. 2012-től a megszületett koraszülötteket műanyag zacskóba helyezünk, 2014-től a koraszülöttek szülőszobai állapotstabilizálása új szülőszobai nyitott inkubátoron (Atom Sunflower Warmer) történik. 2014-től a szülőszobai állapotstabilizálás során használt maszkos ballonos lélegeztetést felváltotta a T elemes reszuscitátor (NeoPuff) használata.

Osztályunkon 2014-ig Viasys BearCub 750-es és Sensor Medics HFO lélegeztető gépeket használtunk. A kielégítő spontán légzéssel rendelkező koraszülöttek bubble CPAP légzéstámogatásban részesültek. 2014-től a gépi lélegeztetésre és a noninvazív (bifázisos CPAP (DUOPAP)/CPAP/nagyáramlású orrszonda (HFNC)) légzéstámogatásra is az Acutronic Fabian+nCPAP és Acutronic Fabian+HFO lélegeztető gépet és noninvazív légzéstámogató gépeket használjuk. Két Sensor Medics HFO lélegeztető gép továbbra is használatban maradt. 2009-től a megszületést követő első két órában minden extrém kisműlyű koraszülött 20 mg/kg/nap telítő dózisú koffeinkezelésben részesült, melyet 2x5 mg/kg-os fenntartó dózisban folytatunk.

A vizsgálat első öt éves időperiódusában, a 2006 és 2010 között, született koraszülöttek szelektíven, RDS-re utaló klinikai tünetek, emelkedett oxigénigény esetén kaptak felületaktív anyagot. A vizsgálat második öt éves periódusában, 2011 és 2015 között,

áttértünk a profilaktikus felületaktív anyag adásra. Változott a poractant alfa dózisa is, a vizsgálat első öt évében 100 mg/kg-os dózist alkalmaztunk, szemben a vizsgálat második öt éves időszakában alkalmazott 200 mg/kg-os dózissal. A koraszülött légzéstámogatása során 30%-ot meghaladó oxigénigény esetén a felületaktív anyag adását 100mg/kg-os dózissal ismételtük.

A Botallo vezeték zárásának indikációjára 2014-ig a szimptomatikus zárási protokollt használtuk. PDA-ra utaló klinikai tünetek esetén ultrahang vizsgálatot végeztünk. Az ultrahang vizsgálat során látható, spontán záródási tendenciát nem mutató, keringésterhelést okozó, bal-jobb shunt-ös Botallo vezeték esetén, gyógyszeres zárást kezdtünk. 2014-től áttértünk a preszimptomatikus zárási protokollra. Minden extrém kissúlyú koraszülöttnél 24 órás korban ultrahang vizsgálatot végzünk, bal-jobb shunt-ös Botallo vezeték esetén, gyógyszeres zárást kezdünk.

A Botallo vezeték gyógyszeres zárására 2010-ig indomethacint alkalmaztunk 0,2 mg/kg dózisban, melyet az első dózis beadását követő 12, majd 36 órával ismételtünk. 2011 és 2014 között gyógyszeres PDA zárásra intravénás ibuprofent alkalmaztunk 10 mg/kg telítő, majd az első dózis beadását követően 24, majd 48 órával később 5 mg/kg-os fenntartó dózissal folytattuk. 2015-ben az intravénás ibuprofen alkalmazásáról áttértünk az orális kezelésre.

2012-től a koraszülöttekkel rendszeresen foglalkozik gyógytornász, aki a koraszülöttek fizikoterápiájába bevonja a szülőket is.

3.2. Az országos adatok elemzése

A magyarországi Neonatális Intenzív Centrumok adatbázisába (NIC adatbázis) évente feltöltésre kerülnek mind a 21 magyarországi III. szintű Perinatális Intenzív Centrumban (PIC) kezelt koraszülöttek adatai.

Második vizsgálatunk során a NIC adatbázisban szereplő, 2006-2015 között született, 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek adatait elemeztük. Adatainkat összevetettük a magyarországi Központi Statisztikai Hivatalnak (KSH) a vizsgálatunk éveire vonatkozó születési és csecsemőhalálzási, jelentéseivel. Az extrauterin transzportban részesült koraszülötteket, valamint a súlyos fejlődési rendellenességgel született koraszülötteket kizártuk a további vizsgálatokból.

Intézetünk adatainak elemzéséhez hasonlóan összehasonlítottuk a vizsgálat első öt éves időperiódusában 2006 és 2010 között, illetve a vizsgálat második öt éves időperiódusában 2011-2015 között született koraszülöttek túlélését, valamint a túlélő koraszülötteknél előforduló szövődmények gyakoriságát. Az adatok elemzése során összehasonlítottuk a túlélő és meghalt koraszülöttek perinatális adatait is. A vizsgált paraméterek a következők voltak:

Anyai tényezők: az anyai életkor, a korábbi szülések száma, a korábbi terhességek száma, a korábbi művi terhességmegszakítások száma, a korábbi spontán vetélések száma, az asszisztált reprodukciós technika alkalmazása.

Szülészeti tényezők: a szülés módja, a többes terhesség, a születéskori gesztációs kor, a születési súly, a méhen belüli súlyfejlődésbeli elmaradás, illetve a koraszülött neme.

Neonatólis tényezők: az antenatólis szteroidprofilaxis, az 1 és 5 perces Apgar érték, a felületaktív anyag alkalmazása, az invazív (konvencionális és HFO) gépi lélegeztetési napok száma, a noninvazív (DUOPAP-CPAP-HFNC) légzéstámogatási napok száma. A koraszülötnél kialakuló szövődmények közül: a bronhopulmonalis diszplázia (BPD), az intraventrális vérzés (IVH), valamint az intraventrális vérzést követően kialakuló hidrokefália, és a periventrális leukomalácia (PVL), valamint a retinopátia (ROP), és a nekrotizáló enterokolitisz (NEC).

A méhenbelüli súlyfejlődési elmaradást a Fenton-féle növekedési görbe 10 percentilis értéke alatti születési súlyként definiáltuk. Egységesen antenatólis szteroidprofilaxisként határoztuk meg mind a teljes, mind a parciális antenatólis szteroidprofilaxist. A BPD elemzésekor vizsgáltuk mind a 28. élet napi oxigénigény szerint, mind a posztkoncepcionális 36. terhességi heti oxigénigény szerint definiált BPD gyakoriságát. Az intraventrális vérzések Papile beosztás szerinti I. és II. stádiumát enyhe fokú IVH-nak, a III. és IV stádiumát súlyos fokú IVH-nak tekintettük.

A NIC adatbázisnak azokat a paramétereit vizsgáltuk, amiknél a vizsgált időszakban az adatbázis kitöltöttsége elérte a 80%-ot. A vizsgálat 2006-2010 közötti időperiódusában a lézerkezelést igénylő ROP-ra, valamint a PVL-re vonatkozó adatok kitöltöttsége nem érte el az 50%-t, így ezek arányát csak a vizsgálat második, 2011-2015 közötti időperiódusában adtuk meg.

A NIC adatbázis a 2014-es módosítását követően az adatbázisba kerülő koraszülöttekre vonatkozóan több adatot tartalmaz. A NIC adatbázis a vizsgálat teljes időtartama alatt 80% feletti kitöltöttségben tartalmaz adatot arról, hogy a koraszülöttnél kialakult-e nekrotizáló enterokolitisz. A NEC legenyhébb, I. stádiumának elkülönítésére, nincsen világszerte elfogadott diagnosztikus kritérium rendszer. A legtöbb nemzetközi vizsgálat ezért a legalább II. stádiumú nekrotizáló enterokolitisz gyakoriságát vizsgálja. A NIC adatbázis csak a 2014-es módosításától tartalmaz nagy mennyiségben adatot a NEC stádium beosztásáról, illetve a nekrotizáló enterokolitiszek miatt végzett sebészeti beavatkozásokról. A 2014 előtti időszakot vizsgálva az esetek többségében nem ismert a nekrotizáló enterokolitiszek stádium beosztása.

3.3. Statisztikai módszerek:

Az ordinális skálán mért változók: 1 perces és 5 perces Apgar értékek esetén a medián értéket és az interkvartilis tartományt (IQR) adtuk meg. A kategorikus változók esetében a gyakoriságot és a hozzátartozó 95% konfidencia intervallumot (95%CI) tüntettük fel. A folytonos változókat pedig az átlaggal és az átlag 95% konfidencia intervallumával jellemeztük.

A csoportok összehasonlítására statisztikai tesztek helyett a csoportok közötti különbségeket és a különbség 95% konfidencia intervallumát használtuk.

Amennyiben a két csoport különbségének a 95%-os konfidencia intervalluma nem tartalmazza a 0-t, akkor a két csoport közötti különbség statisztikailag jelentős. A könnyebb átláthatóság kedvéért a statisztikailag jelentős különbségeket és a 0-t nem tartalmazó konfidencia intervallumokat félkövér betűvel jelöltük.

Az ordinális skálán mért változók esetében, a medián értékek különbségének vizsgálatakor a Hodges-Lehmann konfidencia intervallumot használtuk. A kategorikus változók esetében a gyakoriságok közötti különbségekre Wald konfidencia intervallumot számoltunk. A folytonos változók esetében pedig az átlagok közötti különbségeket a független két mintás t-teszt során számolt 95%-os konfidencia intervallummal jellemeztük.

A statisztikai elemzéseket a SAS szoftver ingyenes University Edition verziójával végeztük.

4. Eredmények

4.1. Intézetünk adatainak vizsgálata:

4.1.1. A 2006-2010 és a 2011-2015 között született koraszülöttek túlélésének összehasonlítása:

A vizsgálat első öt évében, 2006 és 2010 között a Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján született 18952 újszülött közül 39 (0,2%) koraszülött született 500 gramm alatti születési súllyal. A 39 koraszülött közül 27 (69,2%) a születést követően meghalt, míg 12 (30,8%) életben maradt. A vizsgálat második ötéves periódusában, 2011-2015 között született 15762 újszülött közül 27 (0,17%) koraszülött született 500 gramm alatti születési súllyal. A 27 koraszülött közül 8 (29,6%) a szülést követően meghalt, 19 (70,4%) koraszülött életben maradt. Az életben maradt koraszülöttek aránya közötti különbség szignifikánsnak bizonyult (30,8 (95%CI: 17,0; 47,6) % vs. 70,4 (95%CI: 49,8; 86,3) %, **gyakoriság különbsége: -39,6 (95%CI: -62,1; -17,1) %**).

4.1.2. A 2006-2010 között született és a 2011-2015 között született koraszülöttek perinatális faktorainak összehasonlítása:

A 2006-2010 között, valamint a 2011-2015 között született koraszülöttek perinatális tényezőinek összehasonlítása során nem különbözött a két csoportba tartozó koraszülöttek átlagos születési súlya (születési súly₂₀₀₆₋₂₀₁₀: 420,6 (95%CI: 402,2; 438,8) gramm vs. születési súly₂₀₁₁₋₂₀₁₅: 440 (95%CI: 415,7; 462,1) gramm, különbség: -18,4 (95%CI:-47,1; 10,3) gramm), megszületéskori átlagos érettsége (gesztációs kor₂₀₀₆₋₂₀₁₀: 24,71(95%CI: 24,1; 25,3) hét vs. gesztációs kor₂₀₁₁₋₂₀₁₅: 24,74 (95%CI: 24,1; 25,4) hét, különbség: -0,02 (95%CI:-0,92; 0,87) hét). Nem különbözött a két csoportban a többes terhességek aránya (többes terhesség₂₀₀₆₋₂₀₁₀: 23,1 (95%CI: 9,9; 36,3)% vs. többes terhesség₂₀₁₁₋₂₀₁₅: 22,2 (95%CI: 6,5; 37,9)%), gyakoriságok különbsége: 0,9 (95%CI: -19,6; 21,4)%), az antenatális szteroidprofilaxisban részesültek aránya (szteroidprofilaxis₂₀₀₆₋₂₀₁₀: 64,1 (95%CI: 49,1; 79,2)% vs. szteroidprofilaxis₂₀₁₁₋₂₀₁₅:70,4 (95%CI: 53,2; 87,6)%), a gyakoriság különbsége: -6,3 (95%CI:-29,1; 16,6)%), a császármetszéssel világra jöttek aránya (császármetszés₂₀₀₆₋₂₀₁₀: 87,2 (95%CI: 76,7; 97,7)% vs. császármetszés₂₀₁₁₋₂₀₁₅: 92,6 (82,7; 100)%), gyakoriság különbsége: -5,4

(95%CI: -19,8; 9,0%), valamint a leány koraszülöttek aránya (leányok aránya₂₀₀₆₋₂₀₁₀:74,4 (95%CI: 60,7; 88,1)% vs. leányok aránya₂₀₁₁₋₂₀₁₅:59,3 (95%CI:40,7; 77,8)%, gyakoriság különbsége:15,1 (95%CI: -8,0; 38,2)%). Az 1 perces Apgar értékek medián értéke szignifikánsan magasabb volt a 2011-2015-ös csoportban (1 perces Apgar₂₀₀₆₋₂₀₁₀: 5 (IQR: 3; 6) vs. 1 perces Apgar₂₀₁₁₋₂₀₁₅: 7 (IQR: 5; 7), **különbség: 2 (95%CI: 1; 3)**). Az 5 perces Apgar értékek tekintetében nem találtunk szignifikáns eltérést a két csoport között (5 perces Apgar₂₀₀₆₋₂₀₁₀: 7 (IQR: 5; 8) vs. 5 perces Apgar₂₀₁₁₋₂₀₁₅: 8 (IQR:7; 9), különbség: 1 (95%CI: 0; 2)) (14. táblázat).

14. táblázat: A 2006-2010 és a 2011-2015 között született koraszülöttek perinatális tényezőinek összehasonlítása saját intézetünk adatainak vizsgálata során

(A szignifikáns eredményt jelző konfidencia tartományokat félkövér betűvel jelöltük)

¹Ordinális skálán mért változók esetén a medián értéket és interquartilis terjedelmet adtuk meg

	2006-2010 (n=39) átlag/arány/medián (95% CI)/(IQR)¹	2011-2015 (n=27) átlag/arány/medián (95% CI)/(IQR)¹	Különbség (95% CI)
Túlélő koraszülöttek aránya (%)	30,8 (17,0; 47,6)	70,4 (49,8; 86,3)	-39,6 (-62,1; -17,1)
Születési súly átlaga (gramm)	420,6 (402,2; 438,8)	439 (415,7; 462,1)	-18,4 (-47,1; 10,3)
Terhességi kor átlaga (hét)	24,71 (24,12; 25,32)	24,74 (24,07; 25,41)	-0,02 (-0,92; 0,87)
Leány koraszülöttek aránya (%)	74,4 (60,7; 88,1)	59,3 (40,7; 77,8)	15,1 (-8,0; 38,2)
Antenatális szteroidkezelés aránya (%)	64,1 (49,1; 79,2)	70,4 (53,2; 87,6)	-6,3 (-29,1; 16,6)
Császármetszés aránya (%)	87,2 (76,7; 97,7)	92,6 (82,7; 100)	-5,4 (-19,8; 9,0)
Többes terhességek aránya (%)	23,1 (9,9; 36,3)	22,2 (6,5; 37,9)	0,9 (-19,6; 21,4)
1 perces Apgar medián	5 (3; 6)	7 (5; 7)	2 (1; 3)
5 perces Apgar medián	7 (5; 8)	8 (7; 9)	1 (0; 2)

4.1.3. A túlélő koraszülötteknél kialakuló szövődmények arányainak összehasonlítása a 2006-2010 és 2011-2015 között születetteknél:

A 2006-2010 illetve a 2011-2015 között világra jött 500 grammnál kisebb születési súlyú túlélő koraszülöttek között sem az invazív gépi lélegeztetés (konvencionális és HFO-lélegeztetés) hosszában (konvencionális-HFO lélegeztetés₂₀₀₆₋₂₀₁₀: 44,2 (95%CI: 28,1; 60,3) nap vs. konvencionális-HFO lélegeztetés₂₀₁₁₋₂₀₁₅: 35,9 (95%CI: 31,6; 40,2) nap, különbség: 8,3 (95%CI: -8,2; 24,7) nap), sem a noninvazív légzéstámogatás hosszában (DUOPAP-CPAP légzéstámogatás₂₀₀₆₋₂₀₁₀: 18,9 (95%CI: 6,8; 30,9) nap vs. DUOPAP-CPAP légzéstámogatás₂₀₁₁₋₂₀₁₅: 14,6 (95%CI: 9,3; 19,8) nap, különbség: 4,4 (95%CI: -8,4; 17,2) nap), külön-külön szignifikáns különbség nem igazolódott. Az invazív gépi lélegeztetés és noninvazív légzéstámogatás együttes hosszúságát vizsgálva, a 2011-2015 között világra jött koraszülöttek szignifikánsan rövidebb ideig igényeltek légzéstámogatást (Összes légzéstámogatás₂₀₀₆₋₂₀₁₀: 63,1 (95%CI: 48,9; 77,3) nap vs. Összes légzéstámogatás₂₀₁₁₋₂₀₁₅: 47,8 (95%CI: 39,2; 56,4) nap, **különbség: 15,3 (95%CI: 0,4; 30,2) nap**) (15. táblázat).

15. táblázat: A 2006-2010 és a 2011-2015 között született túlélő koraszülötteknél alkalmazott invazív és noninvazív légzéstámogatások hosszának összehasonlítása saját intézetünk adatainak vizsgálata során

(A szignifikáns eredményt jelző konfidencia tartományokat félkövér betűvel jelöltük)

	2006-2010 (n=12) átlag (95% CI)	2011-2015 (n=19) átlag (95% CI)	Különbség (95% CI)
Invazív légzéstámogatás átlagos hossza (nap)	44,2 (28,1; 60,28)	35,9 (31,6; 40,2)	8,3 (-8,2; 24,7)
Noninvazív légzéstámogatás átlagos hossza (nap)	18,9 (6,8; 30,9)	14,6 (9,3; 19,8)	4,4 (-8,4; 17,2)
Invazív és noninvazív légzéstámogatás átlagos hossza (nap)	63,1 (48,9; 77,3)	47,8 (39,2; 56,4)	15,3 (0,4; 30,2)

Perzisztáló nyitott Botallo vezeték (PDA) miatt a 2006-2010 között született koraszülöttek közül 1/12 koraszülöttet (8,3 (95%CI: 0; 24,0) %), míg a 2011-2015 születettek közül 5/19 koraszülöttet (26,3 (95%CI: 6,5; 24,0) %) kezeltünk (gyakoriság különbsége: 18 (95%CI: -43,2; 7,2) %). Intraventriculáris vérzés (IVH) az első csoportba tartozó koraszülöttek közül 4/12 esetben (33,3 (95%CI: 6,7; 60) %), míg a 2011-2015 között született koraszülöttek közül 10/19 esetben (52,6 (95%CI: 30,2; 75,1) %) fordult elő (gyakoriság különbsége: -19,3 (95%CI: -54,2; 15,6) %). Az enyhe fokú IVH (Papile I-II. stádium) az első csoportba tartozó koraszülöttek közül 4/12 esetben (33,3 (95%CI: 6,7; 60) %), míg a 2011-2015 között született koraszülöttek közül 8/19 esetben (42,1 (95%CI: 19,9; 64,3) %) fordult elő (gyakoriság különbsége: -8,8 (95%CI: -43,5; 25,9) %). Súlyos fokú IVH (Papile III-IV. stádium) az első csoportba tartozó koraszülöttek között nem alakult ki, míg a 2011-2015 között született koraszülöttek közül 2/19 esetben (10,5 (95%CI: 0; 24,3) %) fordult elő (gyakoriság különbsége: -10,5 (95%CI: -24,3; 3,3) %). A periventriculáris PVL tekintetében sem igazoltunk szignifikáns különbséget a két vizsgált csoport között (PVL₂₀₀₆₋₂₀₁₀: 1/12 koraszülött; 8,3 (95%CI: 0; 24,0) % - PVL₂₀₁₁₋₂₀₁₅: 3/19 koraszülött 15,8 (95%CI: 0; 32,2) %, gyakoriságok különbsége: 7,5 (95%CI: -30,1; 15,2) %). A ROP miatt végzett lézer koaguláció gyakorisága a két vizsgált csoportban nem mutatott szignifikáns különbséget (ROP-lézer₂₀₀₆₋₂₀₁₀: 8/12 koraszülött; 66,6 (95%CI: 40; 93,3) % - ROP-lézer₂₀₁₁₋₂₀₁₅: 14/19 koraszülött; 73,7 (95%CI: 53,9; 93,5) %, gyakoriságok különbsége: -7,0 (95%CI: -40,1; 26,2) %), ahogyan a sebészeti beavatkozást igényélő NEC aránya sem (NEC-sebészeti beavatkozás₂₀₀₆₋₂₀₁₀: 0/12 koraszülött; 0% - NEC-sebészeti beavatkozás₂₀₁₁₋₂₀₁₅: 3/19 koraszülött; 15,8 (95%CI: 0; 32,2) %, gyakoriságok különbsége: -15,8 (95%CI: -32,2; 0,6) %). Az intenzív osztályos ápolás során bekövetkező patológiás csonttörés a 2006-2010 között világra jött 500 gramm alatti koraszülöttek között 4/12 esetben (33,3 (95%CI: 6,7; 60,0) %), míg 2011-2015 között 3/19 esetben (15,8 (95%CI: 0; 32,2) %) fordult elő (gyakoriságok különbsége: 17,5 (95%CI: -13,8; 48,9) %) (16. táblázat).

16. táblázat: A 2006-2010 és a 2011-2015 között született, túlélő koraszülötteknél kialakuló szövődmények arányainak összehasonlítása saját intézetünk adatainak vizsgálata során

¹PDA: nyitott Botallo vezeték, ²IVH: intraventriculáris vérzés, ³PVL: periventriculáris leukomalácia, ⁴ROP: koraszülöttek retinopátiája, ⁵NEC: nekrotizáló enterokolitisz

	2006-2010 (n=12) arány (%) (95% CI)	2011-2015 (n=19) arány (%) (95% CI)	Különbség (95% CI)
PDA ¹	1/12 (8,3%) (0%; 24,0%)	5/19 (26,3%) (6,5%; 24,0%)	-18,0% (-43,2%; 7,25%)
IVH ² I-II	4/12 (33,3%) (6,7%; 60,0%)	8/19 (42,1%) (19,9%; 64,3%)	-8,8% (-43,5%; 25,9%)
IVH ² III-IV	0/12 (0%)	2/19 (10,5%) (0%; 24,3%)	-10,5% (-24,3%; 3,3%)
IVH ² I-IV	4/12 (33,3%) (6,7%; 60,0%)	10/19 (52,6%) (30,2%; 75,1%)	-19,3% (-54,2%; 15,6%)
PVL ³	1/12 (8,3%) (0%; 24,0%)	3/19 (15,8%) (0%; 32,2%)	-7,5% (-30,1%; 15,2%)
ROP ⁴	8/12 (66,7%) (40,0%; 93,3%)	14/19 (73,7) (53,9%; 93,5%)	-7,0% (-40,2%; 26,2%)
NEC ⁵	0/12 (0%)	3/19 (15,8%) (0%; 32,2%)	-15,8% (-32,2%; 0,6%)
Csonttörés	4/12 (33,3%) (6,7%; 60,0%)	3/19 (15,8%) (0%; 32,2%)	17,5% (-13,8%; 48,9%)

4.1.4. A teljes vizsgált mintában (2006-2015) a túlélő és elhunyt 500 gramm alatti születési súlyú koraszülöttek összehasonlítása

Anyai tényezők vizsgálata:

Az elhunyt koraszülötteknél az anyai életkor (32,4 (95%CI: 30,5; 32,4) év) nem volt szignifikánsan magasabb, mint az életben maradt koraszülötteknél (31,1 (95%CI: 29,1; 33,2) év) (különbség: 1,3 (95%CI: -1,5; 4,0) év). Nem különbözött az életben maradt és meghalt koraszülöttek esetében sem az anya korábbi terhességeinek ($G_{\text{élő}}$: 1,9 (95%CI: 1,3; 2,5) vs. G_{elhunyt} : 2,0 (95%CI: 1,6; 2,4)) (különbség: 0,1 (95%CI: -0,6; 0,7)), sem a korábbi szüléseinek ($P_{\text{élő}}$: 1,3 (95%CI: 1,0; 1,5) vs. P_{elhunyt} : 1,4 (95%CI: 1,2; 1,6)) (különbség: 0,1 (95%CI: -0,2; 0,5)) száma, sem a várandósság alatt rendszeresen dohányzó anyák aránya ($D_{\text{élő}}$: 19,4 (95%CI: 5,5; 33,3) % vs. D_{elhunyt} : 14,3 (95%CI: 2,7; 25,9) %) (gyakoriságok különbsége: -5,1 (95%CI: -23,2; 13,0)). Az életben maradt 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek közül 3/31-en (9,7 (95%CI: 0; 20,1) %), míg az elhunytak közül 5/35-en (14,3 (95%CI: 2,7; 25,9) %) asszisztált reprodukciós technika segítségével fogantak (gyakoriság különbsége: 4,6 (95%CI: -11,0; 20,2) %) (17. táblázat).

17. táblázat: A túlélő és meghalt koraszülöttek anyai és szülészeti tényezőinek összehasonlítása saját intézetünk adatainak vizsgálata során

(A szignifikáns eredményt jelző konfidencia tartományokat félkövér betűvel jelöltük)

¹ ART: asszisztált reprodukciós technika

² IEBR: időelőtti burokpedéssel megindult koraszülés

	Túlélő (n=31) átlag/arány/medián (95% CI)	Meghalt (n=35) átlag/arány/medián (95% CI)	Különbség (95% CI)
Anyai életkor átlaga (év)	31,1 (29,1; 33,2)	32,4 (30,5; 34,3)	1,3 (-1,5; 4,0)
Korábbi terhességek átlaga (szülés)	1,9 (1,3; 2,5)	2,0 (1,6; 2,4)	0,1 (-0,6; 0,7)
Korábbi szülések átlaga (szülés)	1,3 (1,0; 1,5)	1,4 (1,2; 1,6)	0,1 (-0,2; 0,5)
ART ¹ -vel fogantak aránya (%)	9,7 (0; 20,1)	14,3 (2,7; 25,9)	4,6 (-11,0; 20,2)
Dohányzó anyák aránya (%)	19,4 (5,5; 33,3)	14,3 (2,7; 25,9)	-5,1 (-23,2; 13,0)
Terhességi kor átlaga (hét)	25,4 (24,8; 25,9)	24,2 (23,5; 24,8)	-1,2 (-2,0; -0,4)
Születési súly átlaga (gramm)	437,1 (417,8; 456,4)	420,0 (399,0; 441,1)	-17,1 (-45,4; 11,2)
Leány koraszülöttek aránya (%)	64,5 (47,7; 81,4)	71,4 (56,5; 86,4)	6,9 (-15,6; 29,4)
Többes terhességek aránya (%)	9,7 (0; 20,1)	34,3 (18,6; 50,0)	24,6 (5,8; 43,5)
Császármetszéssel születettek aránya (%)	100%	80,0 (66,8; 93,3)	-20,0 (-33,3; -6,8)
IEBR ² aránya (%)	3,2 (0; 9,5)	22,8 (9; 36,8)	19,6 (4,4; 34,9)

Szülészeti tényezők vizsgálata:

A születéskori gesztációs kor vonatkozásában a két csoport között szignifikáns különbség volt igazolható (gesztációs kor_{elő}: 25,4 (95%CI: 24,8; 25,9) hét vs. gesztációs kor_{elhunyt}: 24,2 (95%CI: 23,5; 24,8) hét) (**különbség: -1,2 (95%CI: -2,0; -0,4)**). A többes terhesség előfordulása az elhunyt 500 gramm alatti koraszülöttek között szignifikánsan gyakoribbnak bizonyult 12/35; (34,3 (95%CI: 18,6; 50,0) %), mint az életben maradtak között 3/31; (9,7 (95%CI: 0; 20,1) %) (a **gyakoriságok különbsége: 24,6 (95%CI: 5,8; 43,5) %**). Az életben maradt 500 gramm alatti koraszülöttek minden esetben (31/31) császármetszéssel jöttek világra, míg az elhunyt koraszülöttek közül 28/35 koraszülött; (80 (95%CI: 66,8; 93,3) %) született császármetszéssel (a **gyakoriságok különbsége: -20 (95%CI: -33,3; -6,8) %**). A két csoport közötti különbség szignifikánsnak bizonyult (17. táblázat).

A koraszülés okait vizsgálva az elhunyt koraszülöttek között szignifikánsan gyakoribbnak bizonyult az idő előtti burokrepedéssel megindult koraszülés IEBR_{elhunyt}: 22,8 (95%CI: 9; 36,8) % vs. IEBR_{elő}: 3,2 (95%CI: 0, 9,5) %, (**gyakoriság különbsége: 19,6 (4,4; 34,9)**) (17-18. táblázat).

18. táblázat: A koraszülés okának összehasonlítása a túlélő és az elhunyt koraszülöttek körében, saját intézetünk adatainak vizsgálata során.

Koraszülés oka	Túlélő koraszülöttek (n=31)	Meghalt koraszülöttek (n=35)
Lepényleválás	0 (0%)	3 (8,6%)
Anyai hipertónia	15 (48,4%)	9 (25,7%)
Időelőtti burokrepedés	1 (3,2%)	8 (22,8%)
Fenyegető méhen belüli elhalás	13 (41,9%)	6 (17,1%)
Spontán koraszülés	2 (6,4%)	8 (22,8%)
Koraszülés-indukció	0 (0%)	1 (2,8%)

A születési súly tekintetében nem volt igazolható szignifikáns különbség a túlélő és elhunyt koraszülöttek között (születési súly_{elő}: 437,1 (95%CI: 417,8; 456,4) gramm -

születési súly_{elhunyt}: 420 (95%CI: 399; 441) gramm) (különbség: -17,1 (95%CI: -45,4; 11,2)). A leány koraszülöttek aránya a két csoportban szintén nem mutatott szignifikáns különbséget (leány_{élő}:64,5 (95%CI: 47,7; 81,4) % vs. leány_{elhunyt}:71,4 (95%CI: 56,5; 86,4) %) (gyakoriságok különbsége: 6,9 (95%CI: 15,6; 29,4) %) (17. táblázat).

Neonatólis tényezők vizsgálata:

Antenatólis szteroidprofilaxisra az életben maradt koraszülöttek közül 24/31 (77,4 (95%CI: 62,7; 92,1) %) esetben, míg az elhunytak közül 20/35 (57,1 (95%CI: 40,8; 73,5%) %) esetben került sor (a különbsége: -20,3 (95%CI: -42,3; 1,7) %). Az életben maradt 500 gramm alatti születési súlyú koraszülöttek esetében mind az 1 mind az 5 perces Apgar értékek szignifikánsan magasabbnak bizonyultak, mint az elhunyt koraszülöttek között (medián 1 perces Apgar_{élő}: 7 (IQR: 5; 7) vs. medián 1 perces Apgar_{elhunyt}: 4 (IQR: 3; 6) **(különbség: 3 (95%CI: 1;3))** (medián 5 perces Apgar_{élő}:8 (IQR: 8; 9) vs. 5 perces Apgar_{elhunyt}:6 (IQR: 5; 8)) **(különbség:2 (95%CI: 1; 3))**). Az életben maradt 500 gramm alatti koraszülöttek 90,3%-a (95%CI: 80; 100) (28/31) részesült surfactant kezelésben, míg ugyanez az arány az elhunyt koraszülöttek között 65,7% (95%CI: 50; 81,4) volt (23/35) **(a gyakoriság különbsége: -24,6 (95%CI: -43,5; -5,8))**, a különbség szignifikánsnak bizonyult. Az életben maradt koraszülöttek esetében az alkalmazott surfactant dózisa szignifikánsan magasabb volt (163,1 (95%CI: 143; 189) mg), mint az elhunyt koraszülöttek esetében alkalmazott dózis (96,6 (95%CI: 69,8; 123,3) mg) **(különbség: -69,5 (95%CI: -104,7; -34))** (19. táblázat).

19. táblázat: A túlélő és meghalt koraszülöttek neonatális tényezőinek összehasonlítása saját intézetünk adatainak vizsgálata során

(A szignifikáns eredményt jelző konfidencia tartományokat félkövér betűvel jelöltük)

¹ordinális skálán mért változók esetén a medián értéket és interquartilis terjedelmet adtuk meg

	Túlélő (n=31) átlag/arány/medián (95% CI) / (IQR) ¹	Meghalt (n=35) átlag/arány/medián (95% CI) / (IQR) ¹	Különbség (95% CI)
Antenatális szteroidprofilaxis aránya (%)	77,4 (62,7; 92,1)	57,1 (40,8; 73,5)	-20,3 (-42,3; 1,7)
Surfactant kezelés aránya (%)	90,3% (80,0; 100)	65,7% (50,0; 81,4)	-24,6 (-43,5; -5,8)
Surfactant dózis átlaga (mg/kg)	166,1 (143; 189,2)	96,6 (69,8; 123,3)	-69,5 (-104,7; -34)
1 perces Apgar érték medián	7 (5; 7)	4 (3; 6)	2 (1; 3)
5 perces Apgar érték medián	8 (8; 9)	6 (5; 8)	2 (1;3)

4.2. Az országos vizsgálat eredményei:

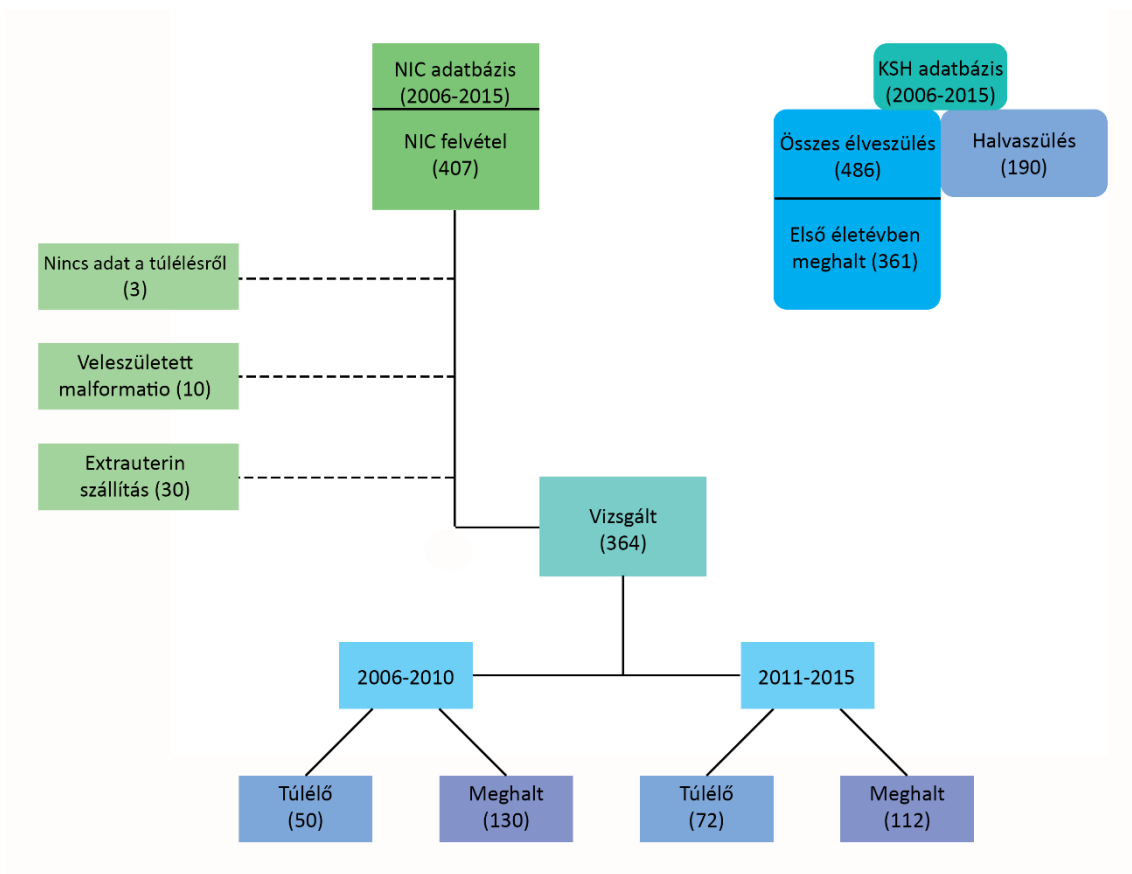
4.2.1. A 2006-2010 és a 2011-2015 között született koraszülöttek túlélési arányainak összehasonlítása

A vizsgálat 10 éve alatt a Központi Statisztikai Hivatal adatai alapján 933617 szülésből 486 koraszülött született 500 grammnál kisebb súllyal Magyarországon. Az 500 grammnál kisebb születési súly gyakorisága 0,052% volt szülésenként. Hazánkban a vizsgált időszakban az 500 grammnál kisebb születési súlyú halvaszülések száma 190 volt. A KSH csecsemő halálozási adatai alapján 2006-15 között 361, 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülött halt meg Magyarországon (20. táblázat). A fenti adatok

alapján az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek mortalitása meghaladta a 70%-ot.

20. táblázat: A KSH éves jelentéseiben és a NIC adatbázisban szereplő 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek esetszámai

2006-2015	Összes	Túlélő túlélés (%)	Meghalt	Ismeretlen
KSH	486	125 (25,7%)	361	-
NIC adatbázis	407	123 (30,2%)	281	3



1. ábra: A magyarországi vizsgálat folyamatábrája. Bal oldalon a NIC adatbázisba került koraszülöttek vizsgálata. Szaggatott vonal jelöli a kizárásokat. Jobb oldalon a KSH adatbázisából származó adatok

A NIC adatbázisba a vizsgált időszakban 407, 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülött került. Közülük 281 koraszülött meghalt, 123 túlélte (túlélés: 30,2%), 3 koraszülött sorsa ismeretlen, őket kizártuk a további vizsgálatból (21. táblázat). Az adatbázisba került koraszülöttek közül 30-an kerültek extrauterin transzporttal III. szintű koraszülött intenzív osztályra. A 30 extrauterin transzporton átesett koraszülött közül mindössze egy koraszülött maradt életben (túlélés: 3,3%). Az extrauterin transzporton átesett koraszülötteket is kizártuk a további vizsgálatokból. A vizsgálatba került koraszülöttek közül tíznél fordult elő súlyos fejlődési rendellenesség, őket szintén kizártuk a további vizsgálatokból. A kizárások után vizsgálatunkban 364 koraszülött maradt, közülük 122 volt a túlélők száma (túlélés:33,5%) (1. ábra).

21. táblázat: A NIC adatbázisban szereplő, fejlődési rendellenesség miatt kizárt koraszülöttek összesítése

Kizárás oka	kizárt koraszülöttek száma	közülük túlélő
Kromoszóma rendellenesség	3	0
Meningocele	2	0
Komplex központi idegrendszeri fejlődési rendellenesség	1	0
Aortaív hypoplasia	1	0
Fallot-tetralógia	1	0
Több szervrendszert érintő komplex fejlődési rendellenesség	2	0
Összes fejlődési rendellenesség	10	0

A 2006-2010 között született 180 koraszülöttből 50 koraszülött maradt életben (túlélés: 28 (95%CI: 21; 31) %) szemben a 2011-2015 közötti időszakban született 184 koraszülöttel, akik között 72 túlélő volt (túlélés: 39 (95%CI: 32; 46) %) **(a gyakoriság különbsége: 11 (95%CI: 2; 21))**. A 2011-2015 között született koraszülöttek túlélése szignifikánsan magasabb volt a 2006-2010 között születettek koraszülöttekénél (22. táblázat).

4.2.2. A 2006-2010 és a 2011-2015 között született koraszülöttek perinatális adatainak összehasonlítása

A 2006-2010 között, valamint a 2011-2015 között született koraszülöttek perinatális tényezőinek összehasonlítása során nem különbözött a két csoportba tartozó koraszülöttek átlagos születési súlya (születési súly₂₀₀₆₋₂₀₁₀: 443,9 (95%CI: 436,6; 451,3) gramm vs. születési súly₂₀₁₁₋₂₀₁₅: 449,7 (95%CI: 442,5; 457) gramm) (különbség: 5,8 (95%CI: -4,5; 16,1) gramm), megszületéskori átlagos érettsége (gestációs kor₂₀₀₆₋₂₀₁₀: 24,0 (95%CI: 23,8; 24,3) hét vs. gestációs kor₂₀₁₁₋₂₀₁₅: 24,3 (95%CI: 24,1; 24,6) hét) (különbség: 0,31 (95%CI: -0,02; 0,6) hét). Szintén nem különbözött a két csoportba tartozó koraszülöttek között a méhen belüli súlyfejlődési elmaradással született (SGA) koraszülöttek aránya (SGA₂₀₀₆₋₂₀₁₀: 73,3 (95%CI: 66,9; 79,8) % vs. SGA₂₀₁₁₋₂₀₁₅: 78,8 (95%CI: 72,9; 84,7) %) (különbség: 5,5 (95%CI: -3,3; 14,2) %). A 2011-2015 között született koraszülöttek körében magasabb volt az antenatális szteroidprofilaxisban részesült koraszülöttek aránya (szteroidprofilaxis₂₀₀₆₋₂₀₁₀: 44,0 (95%CI: 35,6; 52,4) % vs. szteroidprofilaxis₂₀₁₁₋₂₀₁₅: 67,5 (95%CI: 60,3; 74,7) %) **(a gyakoriság különbsége: 23,5 (95%CI: 12,4; 34,5) %)**, szintén magasabb volt a császármetszéssel világra jöttek aránya (császármetszés₂₀₀₆₋₂₀₁₀: 70,5 (95%CI: 63,9; 77,2) % vs. császármetszés₂₀₁₁₋₂₀₁₅: 80,4 (95%CI: 74,7; 86,2) %) **(a gyakoriság különbsége: 9,9 (95%CI: 1,1; 18,7))**, valamint alacsonyabb volt a többes terhességből születettek aránya (többes terhesség₂₀₀₆₋₂₀₁₀: 32,2 (95%CI: 25,4; 39,1) % vs. többes terhesség₂₀₁₁₋₂₀₁₅: 22,9 (95%CI: 16,9; 29,0) %) **(a gyakoriság különbsége: -9,3 (95%CI: -18,4; -0,1) %)**. Nem különbözött a két csoportban a leány koraszülöttek aránya (leányok aránya₂₀₀₆₋₂₀₁₀: 59,4 (95%CI: 52,3; 66,6) % vs. leányok aránya₂₀₁₁₋₂₀₁₅: 53,8 (95%CI: 46,6; 61,0) %) (gyakoriság különbsége: -5,6 (95%CI: -15,8; 4,5) %). A 2011-2015-ös csoportban szignifikánsan magasabb volt a surfactant kezelésben részesült koraszülöttek aránya (surfactant₂₀₀₆₋₂₀₁₀: 83,4 (95%CI: 77,8; 89,0) % vs. surfactant₂₀₁₁₋₂₀₁₅: 92,3 (95%CI: 88,5; 96,2) %) **(gyakoriság különbsége: 8,9 (95%CI: 2,1; 15,7))**. Nem találtunk eltérést a két csoportba tartozó koraszülöttek 1 perces és 5 perces Apgar értékei között (medián 1 perces Apgar₂₀₀₆₋₂₀₁₀: 4 (IQR: 2; 6) vs. medián 1 perces Apgar₂₀₁₁₋₂₀₁₅: 5 (IQR: 2; 6)) (különbség: 0 (95%CI: -1; 0)), (medián 5 perces Apgar₂₀₀₆₋₂₀₁₀: 6 (IQR: 4; 8) vs. medián 5 perces Apgar₂₀₁₁₋₂₀₁₅: 7 (IQR: 4; 8)) (különbség: 0 (95%CI: -1; 0)) (22. táblázat).

22. táblázat: A 2006-2010 és a 2011-2015 között született koraszülöttek perinatális tényezőinek összehasonlítása a magyarországi adatok vizsgálata során. (A szignifikáns eredményt jelző konfidencia tartományokat félkövér betűvel jelöltük)

¹ordinális skálán mért változók esetén medián értéket és interquartilis terjedelmet adtunk meg

²SGA: méhen belüli súlyfejlődésében elmaradt

	2006-2010 (n=180) átlag/arány/medián (95% CI)/(IQR)¹	2011-2015 (n=184) átlag/arány/medián (95% CI)/(IQR)¹	Különbség (95% CI)
Túlélő koraszülöttek aránya (%)	28 (21; 31)	39 (32; 46)	11 (2; 21)
Születési súly átlaga (gramm)	443,9 (436,6; 451,3)	449,7 (442,5; 457,0)	5,8 (-4,5; 16,1)
Terhességi kor átlaga (hét)	24,0 (23,8; 24,3)	24,3 (24,1; 24,6)	0,31 (-0,02; 0,6)
SGA ² koraszülöttek aránya (%)	73,3 (66,9; 79,8)	78,8 (72,9; 84,7)	5,5 (-3,3; 14,2)
Leány koraszülöttek aránya (%)	59,4 (52,3; 66,6)	53,8 (46,6; 61,0)	-5,6 (-15,8; 4,5)
Antenatális szteroid kezelés aránya (%)	44,0 (35,6; 52,4)	67,5 (60,3; 74,7)	23,5 (12,4; 34,5)
Császármetszés aránya (%)	70,5 (63,9; 77,2)	80,4 (74,7; 86,2)	9,9 (1,1; 18,7)
Többes terhességek aránya (%)	32,2 (25,4; 39,1)	22,9 (16,9; 29,0)	-9,3 (-18,4; -0,1)
Surfactant kezelés aránya (%)	83,4 (77,8; 89,0)	92,3 (88,5; 96,2)	8,9 (2,1; 15,7)
1 perces Apgar median érték	4 (2; 6)	5 (2; 6)	0 (-1; 0)
5 perces Apgar median érték	6 (4; 8)	7 (4; 8)	0 (-1; 0)

4.2.3. A túlélő koraszülötteknél kialakuló szövődmények előfordulási gyakoriságának összehasonlítása a két vizsgált időszakban (2006-2010; 2011-2015):

A bronhopulmonáris diszplázia kialakulási arányában sem a 28. élet napi oxigénigény alapján (28. napos O_2 igény₂₀₀₆₋₂₀₁₀: 96 (95%CI: 90; 100) % vs. 28. napos O_2 igény₂₀₁₁₋₂₀₁₅: 90 (95%CI: 83;97) %) (különbség: -6 (95%CI: -15; 3)), sem a posztkonceptcionális 36. heti oxigénigény alapján (posztkonceptcionális O_2 igény₂₀₀₆₋₂₀₁₀: 67 (95%CI: 51; 83) % vs. posztkonceptcionális O_2 igény₂₀₁₁₋₂₀₁₅: 65 (95%CI: 54; 77) % (különbség: -2 (95%CI: -21; 18) %) nem találtunk különbséget a két csoport között. Nem különbözött szignifikánsan a 2006-2010 és a 2011-2015 között született túlélő koraszülöttek invazív légzéstámogatásának (konvencionális és HFO lélegeztetés) átlagos ideje (konvencionális-HFO₂₀₀₆₋₂₀₁₀: 42 (95%CI: 34; 49) nap vs. konvencionális-HFO₂₀₁₁₋₂₀₁₅: 39 (95%CI: 34; 44) nap (különbség: -3 (95%CI: -11; 6) nap). A noninvazív DUOPAP-CPAP-HFNC légzéstámogatási napok átlaga viszont szignifikánsan alacsonyabb volt a 2006-2010 között született túlélő koraszülötteknél (DUOPAP-CPAP-HFNC légzéstámogatás₂₀₀₆₋₂₀₁₀: 19 (95%CI: 15; 23) nap vs. DUOPAP-CPAP_HFNC légzéstámogatás₂₀₁₁₋₂₀₁₅: 27 (95%CI: 23; 32) nap) **(különbség: 8 (95%CI: 2; 14))**. Az idegrendszert érintő szövődményeket vizsgálva a két csoport túlélői között nem különbözött szignifikáns mértékben sem az enyhe fokú (Papile I-II. stádiumú) intraventrális vérzések, (IVH enyhe₂₀₀₆₋₂₀₁₀: 14 (95%CI: 5; 24) % vs. IVH enyhe₂₀₁₁₋₂₀₁₅: 28 (95%CI: 17; 38) % (gyakoriság különbsége: 13 (95%CI: -1; 28) %) sem a súlyos fokú (Papile III-IV. stádiumú) intraventrális vérzések (IVH súlyos₂₀₀₆₋₂₀₁₀: 8 (95%CI: 1; 16) % vs. IVH súlyos₂₀₁₁₋₂₀₁₅: 16 (95%CI: 7; 25) % (gyakoriság különbsége: 8 (95%CI: -4; 19) %), sem az intraventrális vérzést követő hidrokefália (Hidrokefália₂₀₀₆₋₂₀₁₀: 4 (95%CI: 0; 10) % vs. Hidrokefália₂₀₁₁₋₂₀₁₅: 10 (95%CI: 3; 18) %) (gyakoriság különbsége: 6 (95%CI: -3; 15)) kialakulási aránya. A 2011-2015 között született 500 grammnál kisebb születési súlyú túlélő koraszülöttek 25%-ában alakult ki PVL, valamint 64%-uk részesült ROP miatti lézer koagulációban. A gasztrointesztinális szövődményeket vizsgálva a 2006-2010-es csoportban a szignifikancia szint határán, kisebb arányban fordult elő NEC Bell (I-IV. stádium) (NEC₂₀₀₆₋₂₀₁₀: 16 (95%CI: 6; 27) % vs. NEC₂₀₁₁₋₂₀₁₅: 32 (95%CI: 22; 43) %) **(a gyakoriság különbsége: 16 (95%CI: 1; 31) %)** (23. táblázat).

23. táblázat: A 2006-2010 és a 2011-2015 között született túlélő koraszülötteknél kialakuló szövődmények arányainak összehasonlítása a magyarországi adatok vizsgálata során

(A szignifikáns eredményt jelző konfidencia tartományokat félkövér betűvel jelöltük)

¹IVH: intraventriculáris vérzés, ²NEC: nekrotizáló enterokolitisz, ³ROP: koraszülöttek retinopátiája, ⁴PVL: periventriculáris leukomalácia,

	2006-2010 (n=50) átlag/arány (95% CI)	2011-2015 (n=72) átlag/arány (95% CI)	Különbség (95% CI)
Invazív légzéstartamogatás átlagos hossza (nap)	42 (34; 49)	39 (34; 44)	-3 (-11; 6)
Noninvazív légzéstartamogatás átlagos hossza (nap)	19 (15; 23)	27 (23; 32)	8 (2; 14)
28. életnapon oxigénigény aránya (%)	96 (90; 100)	90 (83; 97)	-6 (-15; 3)
Posztkonceptcionális 36. heti oxigénigény aránya (%)	67 (51, 83)	65 (54, 77)	-2 (-21, 18)
Enyhe IVH ¹ (Papile I-II. st.) aránya (%)	14 (5, 24)	28 (17, 38)	13 (-1, 28)
Súlyos IVH ¹ (Papile III-IV. st.) aránya (%)	8 (1, 16)	16 (7, 25)	8 (-4, 19)
Hidrokefália aránya (%)	4 (0, 10)	10 (3, 18)	6 (-3, 15)
NEC ² (Bell I-IV. st.) aránya (%)	16 (6, 27)	32 (22, 43)	16 (1, 31)
ROP ³ miatti lézerkoaguláció aránya (%)	-	64	-
PVL ⁴ aránya (%)	-	25	-

4.2.4. A teljes vizsgált mintában (2006-2015) a túlélő és elhunyt 500 gramm alatti születési súlyú koraszülöttek összehasonlítása

Anyai tényezők vizsgálata:

A túlélő és meghalt koraszülöttek perinatális adatainak összehasonlítása során a túlélő koraszülötteknél szignifikánsan kisebb volt az anyai anamnézisben szereplő spontán vetélések számának átlaga (spontán vetélés_{élő}: 0,27 (95%CI: 0,16; 0,40) vs. spontán vetélés_{elhunyt}: 0,5 (95%CI: 0,37; 0,63)) (**különbség: 0,23 (95%CI: 0,06; 0,40)**). Nem volt különbség azonban a túlélő és meghalt koraszülöttek között az anyák korábbi terhességeinek számában ($G_{\text{élő}}$: 1,45 (95%CI: 1,08; 1,84) vs. G_{elhunyt} : 1,85 (95%CI: 1,55; 2,16)) (különbség: 0,40 (95%CI: -0,11; 0,91)), a korábbi szüléseinek számában ($P_{\text{élő}}$: 0,81 (95%CI: 0,55; 1,09) vs. P_{elhunyt} : 1,0 (95%CI: 0,8; 1,21)) (különbség: 0,18 (95%CI: -0,16; 0,53)), és a korábbi művi terhességmegszakítások számában (művi vetélés_{élő}: 0,26 (95%CI: 0,13; 0,40) vs. művi vetélés_{elhunyt}: 0,35 (95%CI: 0,24; 0,46) (különbség: 0,09 (95%CI: -0,1; 0,27))). Nem találtunk különbséget az anyai életkorban (anyai életkor_{élő}: 30,4 (95%CI: 29,4; 31,6) év vs. anyai életkor_{elhunyt}: 30,3 (95%CI: 29,5; 31,2) év) (különbség: -0,1 (95%CI: -1,5; 1,3) év) és az asszisztált reprodukciós technikák (ART) alkalmazásának arányában sem (ART_{élő}: 9,4 (95%CI: 4,1; 14,7) % vs. ART_{elhunyt}: 12,5 (95%CI: 8,2; 16,8) %) (a gyakoriság különbsége: 3,1 (95%CI: -3,7; 9,9) (24. táblázat).

24. táblázat: A túlélő és meghalt koraszülöttek anyai és szülészeti tényezőinek összehasonlítása a magyarországi adatok vizsgálata során

(A szignifikáns eredményt jelző konfidencia tartományokat félkövér betűvel jelöltük)

¹ ART: asszisztált reprodukciós technika

	Túlélő (n=122) átlag/arány (95% CI)	Meghalt (n=242) átlag/arány (95% CI)	Különbség (95% CI)
Születéskori érettség átlaga (hét)	25,1 (24,8; 25,3)	23,7 (23,5; 23,9)	-1,4 (-1,7; -1,1)
Születési súly átlaga (gramm)	458,3 (450,7; 465,8)	441,1 (434,4; 447,7)	-17,2 (-27,2; -7,1)
Anyai életkor átlaga (év)	30,4 (29,4; 31,6)	30,3 (29,5; 31,2)	-0,1 (-1,5; 1,3)
SGA koraszülöttek aránya (%)	92,6 (88,0; 97,3)	67,8 (61,9; 73,7)	-24,6 (-32,4; -17,4)
ART ¹ -vel fogantak aránya (%)	9,4 (4,1; 14,7)	12,5 (8,2; 16,8)	3,1 (-3,7; 9,9)
Korábbi terhességek számának átlaga	1,45 (1,08; 1,84)	1,85 (1,55; 2,16)	0,40 (-0,11; 0,91)
Korábbi szülések számának átlaga	0,81 (0,55; 1,09)	1,0 (0,80; 1,21)	0,18 (-0,16; 0,53)
Művi terhesség- megszakítások átlaga	0,26 (0,13; 0,40)	0,35 (0,24; 0,46)	0,09 (-0,10; 0,27)
Korábbi spontán vetélések átlaga	0,27 (0,16; 0,39)	0,5 (0,37; 0,63)	0,23 (0,06; 0,40)
Császármetszéssel születettek aránya (%)	89,3 (83,8; 94,8)	68,6 (62,8; 74,4)	-20,8 (-28,8; -12,7)
Többes terhességek aránya (%)	15,7 (9,2; 22,2)	33,4 (27,5; 39,4)	17,8 (9,0; 26,6)

Szülészeti tényezők vizsgálata:

A túlélő koraszülötteknek az elhunytakéhoz képest szignifikánsan nagyobb volt a megszületéskori átlagos gesztációs kora (gesztációs kor_{élő}: 25,1 (95%CI: 24,8; 25,3) hét vs. gesztációs kor_{elhunyt}: 23,7 (95%CI: 23,5; 23,9) hét) **(különbség: -1,4 (95%CI: -1,7, -1,1) hét)**, és az átlagos születési súlya (születési súly_{élő}: 458,3 (95%CI: 450,7; 465,8) gramm vs. születési súly_{elhunyt}: 441,1 (95%CI: 434,4; 447,7) gramm) **(különbség: -17,2 (95%CI: -27,2; -7,1) gramm)**. A túlélő koraszülöttek körében szignifikánsan magasabb volt az SGA koraszülöttek aránya (SGA_{élő}: 92,6 (95%CI: 88,0; 97,3) % vs. SGA_{elhunyt}: 67,8 (95%CI: 61,9; 73,7) %) **(gyakoriság különbsége: -24,6 (95%CI: -32,4; -17,4) %)**. A császármetszéssel született koraszülöttek aránya az életben maradt koraszülöttek között 89,3 (95%CI: 83,8; 94,8) % volt, szignifikánsan magasabb, mint az elhunytak körében talált 68,6 (95%CI: 62,8; 74,4) %-os arány **(a gyakoriság különbsége: -20,8 (95%CI: -28,8; -12,7) %)**. Szignifikánsan alacsonyabb volt a többes terhességből születettek aránya a túlélők körében, mint az elhunytaknál (többes terhesség_{élő}: 15,7 (95%CI: 9,2; 22,2) % vs. többes terhesség_{elhunyt}: 33,4 (95%CI: 27,5; 39,4) %) **(a gyakoriság különbsége: 17,8 (95%CI: 9,0; 26,6) %)**. Nem találtunk különbséget a leány koraszülöttek arányában a túlélő és meghalt koraszülöttek között (leányok aránya_{élő}: 57,3 (95%CI: 48,6; 66,2) % vs. leányok aránya_{elhunyt}: 56,1 (95%CI: 50,0; 62,5) %) **(a gyakoriság különbsége: -1,1 (95%CI: -12,0; 9,6) %)** (24. táblázat).

Neonatólis tényezők vizsgálata:

A túlélő koraszülöttek nagyobb arányban részesültek antenatólis szteroidprofilaxisban (szteroid_{élő}: 66,3 (95%CI: 57,0; 75,7) % vs. szteroid_{elhunyt}: 52,3 (95%CI: 45,9; 59,2) %, **(a gyakoriság különbsége: -14,1 (95%CI: -25,7; -2,4) %)**, magasabbak voltak az 1 és 5 perces Apgar értékeik (medián 1 perces Apgar_{élő}: 6, (IQR: 4; 7) vs. medián 1 perces Apgar_{elhunyt}: 3 (IQR: 2; 5)) **(különbség: 2 (95%CI: 1; 2))**, illetve (medián 5 perces Apgar_{élő}: 8 (IQR: 6; 8) vs. medián 5 perces Apgar_{elhunyt}: 6 (IQR: 3; 7)) **(különbség: 2 (95%CI: 1; 2))**. A túlélő koraszülöttek szignifikánsan nagyobb arányban részesültek surfactant kezelésben (Surfactant_{túlélő}: 95,1 (95%CI: 91,2; 99,0) % vs. Surfactant_{elhunyt}: 84,3 (95%CI: 79,7; 89,0) %) **(a gyakoriság különbsége: -10,7 (95%CI: -16,8; -4,7))** (25. táblázat).

25. táblázat: A túlélő és meghalt koraszülöttek neonatális tényezőinek összehasonlítása a magyarországi adatok vizsgálata során

(A szignifikáns eredményt jelző konfidencia tartományokat félkövér betűvel jelöltük)

¹ordinális skálán mért változók esetén a medián értéket és interquartilis terjedelmet adtuk meg

	Túlélő (n=122) arány/medián (95% CI)/(IQR)¹	Meghalt (n=242) arány/medián (95% CI)/(IQR)¹	Különbség (95% CI)
Antenatális szteroid kezelés aránya (%)	66,3 (57,0; 75,7)	52,3 (45,3; 59,2)	-14,1 (-25,7; -2,4)
Leány koraszülöttek aránya (%)	57,3 (48,6; 66,2)	56,1 (50,0; 62,5)	-1,1 (-12,0; 9,6)
1 perces Apgar medián érték	6 (4; 7)	3 (2; 5)	2 (1; 2)
5 perces Apgar medián érték	8 (6; 8)	6 (3; 7)	2 (1; 2)
Surfactant kezelés aránya (%)	95,1 (91,2; 99,0)	84,3 (79,7; 89,0)	-10,7 (-16,8; -4,67)

5. Megbeszélés

5.1. A vizsgálatok általános áttekintése:

Kevés nagy esetszámú 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek adatait feldolgozó közlemény jelent meg a nemzetközi irodalomban. A várandósságok 0,01-0,05%-ból születik 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülött, ezért még a nagyforgalmú centrumok több év adatait feldolgozó vizsgálatai során is alacsony esetszámokat publikáltak. [170, 172].

Intézetünk adatainak elemzésekor, más centrumok vizsgálataihoz képest jelentős esetszámot vizsgáltunk. Pedley a Porthmuth-i kórházban szintén tízéves időszak alatt született 500 grammnál kisebb súlyú koraszülöttek adatait elemezve 26 koraszülött adatait ismertette [172]. Egy ausztrál regionális központban végzett felmérés során 5 év alatt 36, 500 grammnál kisebb súlyú koraszülött született [170]. Gillone az Egyesült Királyság két régiójában a teljes populációt érintő tanulmányában is a vizsgálatunknál alacsonyabb esetszámot publikált [11].

Az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttekkel kapcsolatos vizsgálatok egy részében alacsony volt az aktívan ellátott koraszülöttek aránya [9, 169]. A vizsgálatokba került koraszülöttek közül a comfort care ellátásban részesültek kizárása tovább csökkentette az esetszámot. Mind intézetünk adatainak vizsgálata, mind a magyarországi populáció adatainak vizsgálata során az összes vizsgálatba került koraszülött, a magyarországi törvényi szabályozásnak megfelelően, aktív ellátásban részesült.

A teljes magyar populáció vizsgálata során azonban a saját intézetünkben született koraszülöttek számához képest nagyságrendileg nagyobb esetszámmal dolgoztunk. Csak a Vermont Oxford Network adatait elemző, valamint a japán és kaliforniai populáció bázisú vizsgálatok ismertettek a magyarországi populáció vizsgálatánál nagyobb esetszámú kutatást az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttekkel kapcsolatban [8, 10, 168].

Intézetünk adatainak vizsgálatából nem lehet a teljes magyarországi populációra érvényes következtetéseket levonni. Egy centrum adatainak vizsgálata során viszont tisztán látszanak az egyes protokollváltozások időpontjai, ezek a változások a több különböző központ adatait feldolgozó vizsgálatoknál nehezebben követhetőek. Intézetünk adatainak

vizsgálata egy retrospektív vizsgálat volt, a vizsgálat során az egyes protokollváltozások hatásai összeadódtak, és nagyon nehéz megítélni egy-egy protokollváltozás hatását.

A magyarországi populáció vizsgálata során 21 különböző koraszülött intenzív centrum adatait elemeztük. A számos különböző centrum egymástól eltérő kezelési protokolljai miatt meg sem kíséreltünk kapcsolatot keresni a koraszülöttek túlélése és az egyes protokollváltozások között.

5.2. Vizsgálataink korlátai

Intézeti adataink és a NIC adatbázis vizsgálata során is a túlélő koraszülötteknél kialakuló szövődmények vizsgálatával kapcsolatosan több nehézség is felmerült.

Az intézetünkben született túlélő koraszülöttek többségét a posztkoncepcionális 36. terhességi héten már nem intézetünkben kezelték, ezért a túlélő koraszülöttek 36. terhességi heti oxigénigényével kapcsolatban kevés információval rendelkezünk.

A NIC adatbázis a vizsgálat első időperiódusában született koraszülötteknél kialakult PVL-el és lézerkezelést igénylő ROP-al kapcsolatban nem tartalmazott elemezhető mennyiségű adatot. A NIC adatbázis a nekrotizáló enterokolitisszel kapcsolatban nem tartalmazott adatot sem a stádiumbesorolással kapcsolatban, sem a nekrotizáló enterokolitisz miatt végzett sebészeti beavatkozásokról.

Az egyes koraszülött intenzív osztályok adatbeviteli gyakorlata között jelentős különbségek vannak. Koraszülött intenzív osztályonként eltérő az adatbevitt végző személyek szakképzettsége. Az adatszolgáltatók között egészségügyi adminisztrátorok, intenzív terápiás nővérek, szakorvosjelöltek és neonatológus szakorvosok is megtalálhatóak. Az adatbevitt végzők eltérő szakképzettsége befolyásolta az adatbevitel minőségét. A NIC adatbázis több paraméter (NEC, PVL) tekintetében nem tartalmazott egyértelmű besorolási kritériumokat.

Mind intézetünk vizsgálata során, mind a magyarországi populáció vizsgálata során a túlélő és meghalt koraszülöttek perinatális faktorainak összehasonlításával kerestük, hogy melyek azok a faktorok, amik befolyásolják a túlélést. A túlélő és meghalt koraszülöttek perinatális faktorait egyesével hasonlítottuk össze. Az egyenkénti összehasonlítással végzett feltáró jellegű vizsgálat felvetheti a vizsgált perinatális faktor és a túlélés

kapcsolatát, de nem bizonyítja. Az egyes perinatális faktorok között meglévő kapcsolatok torzíthatják a külön-külön végzett vizsgálatok eredményeit. A perinatális faktorok és a túlélés kapcsolatának pontos megítéléséhez többváltozós elemzésre lett volna szükség. A vizsgált paraméteren kívül az összes többi perinatális faktorra homogenizált minták összehasonlítása szünteti meg az egyes perinatális faktorok közötti kapcsolatok eredményt torzító hatását. Vizsgálataink relatív alacsony esetszáma miatt nem végeztünk többváltozós elemzéseket

5.3. A vizsgálatokban ismertett túlélési arányok:

Vizsgálatunk első öt évében intézetünkben 30,8%, a magyarországi populáció vizsgálata során pedig 27,7% volt az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek túlélési aránya. Vizsgálatunk második öt éves periódusában intézetünkben 70,4%-ra, a magyar populációban 39,1%-ra emelkedett az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek túlélési aránya. Intézetünk adatainak vizsgálata során a koraszülöttek túlélési arányában jelentősebb változást találtunk, mint az országos adatok vizsgálata során. A nemzetközi irodalmi adatokat áttekintve egyes közlemények intézetünk eredményéhez hasonlóan 50% feletti túlélést publikáltak [8, 9, 169, 170, 172], más közlemények a magyar populáció vizsgálatához hasonlóan 50% alatti túlélést találtak az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülötteknél [4, 10, 11, 168, 171].

Az irodalmi adatok áttekintése során a legmagasabb 60%-ot elérő vagy meghaladó túlélési arányokat ismertető vizsgálatok, egy vagy néhány centrum adatait ismertették [9, 172], míg a populáció bázisú vizsgálatok ennél alacsonyabb túlélési arányokat találtak [10, 11]. Az életben tarthatóság határán születő koraszülöttek ellátására specializálódott centrumok túlélési arányai jelentősen meghaladhatják a teljes populációk vizsgálata során észlelt túlélési arányokat.

A nemzetközi irodalomban publikált három nagy esetszámú közlemény közül a japán vizsgálat [8] 55%-os túlélési arányával szemben a Vermont Oxford Network vizsgálata [168] 36%-os túlélést, a kaliforniai vizsgálat [10] pedig 20,6%-os túlélést ismertetett. A kaliforniai populáció adatait elemző közlemény a másik két vizsgálattól eltérően nem az intenzíven ellátott, hanem az összes koraszülött arányában adta meg a túlélést. A kaliforniai tanulmányban szereplő adatok alapján a koraszülöttek 51%-a NIC-re történt

felvétel előtt meghalt. Az intenzív osztályon ellátott koraszülöttek túlélése tehát az összes koraszülött túlélésének kicsit több mint kétszerese. A kaliforniai közleményben publikált, az összes koraszülött arányában számolt 20,6%-os túlélés kétszerese meghaladja a 40%-ot, ami nem tér el jelentősen a másik két nagy esetszámú vizsgálatban közölt 36%-os, illetve 55%-os túlélési arányoktól. A magyarországi populáció vizsgálata során 2011 és 2015 közötti 39,1%-os túlélési arány alacsonyabb, mint a japán populáció vizsgálata során publikált 55%-os arány. A magyar populáció 39,1%-os túlélési aránya nem tér el lényegesen a VON vizsgálata során publikált 36%-os, valamint a kaliforniai populációban aktívan ellátott koraszülöttek 40% körüli túlélési arányától.

Intézetünk adatainak vizsgálata során összehasonlítottuk a 2006 és 2010, valamint a 2011 és 2015 között született koraszülöttek perinatális adatait. A 2011 és 2015 között született koraszülöttek között talált magasabb 1 perces Apgar értékeken kívül egyéb különbséget nem találtunk a két csoport között. A magasabb 1 perces Apgar értékek a perinatális ellátás fejlődésével hozhatók összefüggésbe, és valószínűleg hozzájárulhattak a 2011-2015 -ös csoport jelentősen alacsonyabb mortalitásához.

A magyarországi adatok vizsgálata során is összehasonlítottuk a 2006 és 2010 között, valamint a 2011 és 2015 között született koraszülöttek perinatális adatait. A 2011 és 2015 között születettek körében alacsonyabb volt az ikerterhességek aránya, magasabb volt az antenatális szteroidprofilaxisban részesültek, a császármetszéssel világra jött, valamint a surfactant kezelésben részesült koraszülöttek aránya. A 2011 és 2015 között született koraszülöttek alacsonyabb mortalitásához hozzájárulhattak a két csoport perinatális tényezői között talált különbségek.

5.4. A vizsgálatokban ismertetett szövődmények előfordulási arányai

Intézetünk adatainak vizsgálata során a túlélő koraszülötteknél előforduló szövődmények aránya nem különbözött a vizsgálat két időperiódusában. A túlélő koraszülöttek alacsony esetszáma nehezítette, hogy a szövődmények előfordulási gyakoriságával kapcsolatban statisztikailag igazolt következtetéseket tudjunk levonni.

Saját intézetünk adatait vizsgálva sem az invazív, sem a noninvazív légzéstámogatás hossza nem különbözött a vizsgálat két ötéves időperiódusában. Azonban az összesített invazív és noninvazív légzéstámogatás hossza kis mértékben, de alacsonyabb volt a 2011

és 2015 között születetteknél, mint a 2006 és 2010 között született koraszülötteknél. Intézetünk adatainak elemzése során nem volt elemezhető mennyiségű adatunk a túlélő koraszülöttek posztkonpcionális 36. heti oxigénigényére vonatkozóan.

A magyarországi adatok elemzése során, a 2011 és 2015 között született túlélő koraszülöttek körében, a nekrotizáló enterokolitiszek a szignifikancia szint határán gyakrabban fordultak elő. A NEC arányában megfigyelt különbség jelentőségének megítélését nehezíti, hogy a NIC adatbázis csak 2014-től tartalmaz elemezhető mennyiségű információt a NEC-ek stádiumáról, valamint a NEC miatt végzett sebészeti beavatkozásokról. A NEC I. stádiuma nehezen elkülöníthető a koraszülötteknél gyakran jelentkező haspuffadástól, táplálási nehezítettségtől. Az adatbevitelt végzők számára nem voltak egyértelmű besorolási kritériumok, így az enyhe stádiumú NEC-ek megítélése szubjektíven történt.

Az országos NIC adatbázis csak 2010-től tartalmaz elemezhető mennyiségű adatot a PVL-el, és lézerkoagulációt igénylő ROP-al kapcsolatban. A 2011-2015 között született koraszülöttek körében talált PVL, és lézerkoagulációt igénylő ROP-ok előfordulási arányait nem tudtuk a vizsgálat első időperiódusához hasonlítani.

A magyar populáció vizsgálata során a 2011 és 2015 között született koraszülöttek szignifikánsan hosszabb ideig szorultak noninvazív légzéstámogatásra, mint a 2006 és 2010 között születettek. A hosszabb ideig tartó noninvazív légzéstámogatást magyarázhatja, hogy az utóbbi években a neonatológiai ellátás során a noninvazív légzéstámogatás került előtérbe az invazív lélegeztetéssel szemben [33, 39]. Azonban a hosszabb ideig tartó noninvazív légzéstámogatás mellett nem volt megfigyelhető sem a BPD arányának, sem az invazív légzéstámogatás hosszának csökkenése a 2011 és 2015 között született koraszülöttek körében.

A magyarországi populáció vizsgálata során, a 2011 és 2015 között született, túlélő koraszülöttek körében a posztkonpcionális 36. héten fennálló oxigénigény aránya 65% volt. Az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttekkel kapcsolatos irodalmi közlemények kivétel nélkül 50% feletti BPD arányt ismertetnek. Két közlemény a magyarországinál alacsonyabb BPD arányt talált [8, 11]. A kaliforniai populáció vizsgálata a magyarországi populációéval megegyező arányt ismertetett [10]. Másik hét közlemény viszont a magyarországihoz képest magasabb BPD arányt publikált [4, 9, 168-

172]. Az életben tarthatóság határán született koraszülöttekkel kapcsolatos nagy esetszámú populáció bázisú vizsgálatok csak a 24. hétnél éretlenebb koraszülöttek esetében publikáltak hasonlóan magas BPD arányt.

A súlyos fokú IVH előfordulási aránya az intézetünkben, 2011 és 2015 között született, túlélő koraszülöttek körében 10,5 % volt. A magyarországi populáció vizsgálata során 16%-os súlyos IVH arányt találtunk a vizsgálat második időperiódusában született, túlélő koraszülöttek körében. Az 500 grammnál alacsonyabb születési súlyú koraszülöttek adatait ismertető közlemények egy kivételével [9] 7,5-20,5% közötti súlyos fokú IVH arányt publikáltak [4, 8, 10, 11, 168, 170]. A Vermont Oxford Network adatait ismertető nagy esetszámú multicentrikus vizsgálat, valamint a japán populáció adatait elemző vizsgálat szinte azonos, 7,5%-os, valamint 8%-os súlyos IVH arányt talált a túlélő koraszülötteknél [8, 168]. Az életben tarthatóság határán született koraszülöttekkel kapcsolatos vizsgálatok a 24. hétnél érettebb koraszülöttek körében ismertettek hasonló IVH arányokat.

A saját intézetünkben 2011 és 2015 között, 500 grammnál kisebb súllyal született, 19 túlélő koraszülött közül 3-nál (15,8 %) alakult ki PVL. A NIC adatbázis alapján a 2011-2015 között Magyarországon kezelt, 500 grammnál kisebb születési súlyú, túlélő koraszülöttek 25%-ában alakult ki PVL. Az országos adatbázis 25 %-os aránya jelentősen meghaladja a nemzetközi irodalomban közölt arányokat. Az 500 grammnál alacsonyabb születési súlyú koraszülöttekkel kapcsolatos közlemények 0 és 9% közötti PVL arányt publikáltak [8, 10, 11, 170, 171]. Az életben tarthatóság határán született koraszülöttekkel kapcsolatos közlemények közül egyedül az izraeli populáció adatait ismertető közlemény publikált 10%-t meghaladó PVL arányt [146]. Az EXPRESS vizsgálat 23 hetes koraszülöttek körében ismertetett 10%-ot megközelítő, 9,4%-os PVL arányt [154]. Mind saját intézetünk adatai, mind az országos adatbázis vizsgálata során a nemzetközi irodalomban közölthöz képest jelentősen magasabb PVL arányt találtunk. Az intézetünk adatainak vizsgálata során talált magas PVL arányt magyarázhatja az alacsony esetszám. A magyarországi populáció vizsgálata során talált kiugróan magas PVL arány miatt a NIC adatbázis PVL-re vonatkozó adatbevitelének felülvizsgálata szükséges.

A 2011 és 2015 között intézetünkben, 500 grammnál kisebb születési súllyal született, túlélő koraszülöttek 73,7%-nál végeztek ROP miatt lézerkoagulációt. A teljes

magyarországi populációban a túlélő, 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek 64%-a részesült ROP miatt lézerkoagulációban. Az életben tarthatóság határán született koraszülöttekkel kapcsolatos közlemények csak a 24. hétnél éretlenebb koraszülöttek körében találtak 30%-ot meghaladó lézerkoagulációt igényelő ROP arányt [152, 157]. Az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek adatait ismertető közlemények, az életben tarthatóság határán lévő koraszülöttekkel kapcsolatos közleményekhez képest jelentősen magasabb, 28-47% közötti lézerkoagulációt igénylő ROP arányokat publikáltak [8-11, 169]. Mind saját intézetünk adatai, mind az országos adatbázis vizsgálata során magasabb ROP arányokat találtunk, mint amiket az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttekkel kapcsolatos közlemények publikáltak. Saját vizsgálataink is alátámasztják, hogy az 500 grammnál alacsonyabb születési súly ROP szempontjából egy komoly rizikófaktor.

A saját intézetünkben 2011 és 2015 között, 500 grammnál kisebb súllyal született 19 túlélő koraszülött közül 3-nál (158 %) alakult ki sebészeti ellátást igénylő NEC. A NIC adatbázisban szereplő, 2011 és 2015 között született 500 grammnál kisebb születési súlyú túlélő koraszülöttek körében 32%-ban alakult ki NEC. A NIC adatbázisban szereplő 32%-os NEC arány a betegség I-III. stádiumára vonatkozik. A nemzetközi irodalomban megjelent 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttekkel kapcsolatos közlemények a II-III. stádiumú NEC arányát ismertetik. Az életben tarthatóság határán születő koraszülöttekkel kapcsolatos nagy esetszámú közlemények is főleg a II-III. stádiumú NEC arányát vizsgálták. A magyarországi vizsgálat során megadott I-III. stádiumú NEC arányt az eltérő stádiumbesorolás miatt nem lehet a többi vizsgálathoz hasonlítani. Az életben tarthatóság határán született koraszülöttekkel kapcsolatos közlemények közül egyedül az EPICURE tanulmány ismertette a sebészeti ellátást igényelő NEC-ek arányát. Az EPICURE vizsgálat egyedül a 22 hetes túlélő koraszülöttek körében publikált a saját intézetünk vizsgálata során talált 15,7%-osnál, magasabb NEC arányt [152].

A nemzetközi irodalmi adatokkal egyezően, mind saját intézetünk adatai, mind az országos adatbázis vizsgálata során, az 500 grammnál kisebb születési súlyú túlélő koraszülötteknél a rövidtávon kialakuló szövődmények magas arányát találtuk. A ROP és a BPD előfordulási aránya mind saját, mind a nemzetközi irodalmi adatok alapján is

nagyon magas volt. A magas BPD és ROP arány felveti, hogy az 500 gramm alatti születési súly BPD és ROP szempontjából egy kifejezett rizikófaktor lehet.

5.5. A vizsgált perinatális faktorok szerepe a koraszülöttek túlélésében:

Mind saját intézetünk adatainak, mind a magyarországi populáció adatainak vizsgálata során a túlélő és a meghalt koraszülöttek perinatális adatait összehasonlítva kerestünk kapcsolatot az egyes perinatális faktorok és a koraszülöttek túlélése között.

Anyai tényezők: Az anyai anamnézist vizsgálva sem a saját intézetünk, sem az országos adatok vizsgálata során nem találtunk különbséget a túlélő és meghalt koraszülöttek között sem az anyai életkorban, sem a korábbi várandósságok, korábbi szülések számában, sem az asszisztált reprodukciós technikával fogant terhességek arányában.

Az országos adatok elemzése során a túlélő koraszülötteknél alacsonyabb volt az anyai anamnézisben szereplő spontán vetélések száma, eredményünk új megfigyelés. Sem az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttekkel kapcsolatos, sem az életben tarthatóság határán született koraszülöttekkel kapcsolatos vizsgálatok nem közöltek hasonló megfigyelést. Megfigyelésünket magyarázhatja, hogy az anyai anamnézisben szereplő spontán vetélések egy részének háttérében fel nem ismert genetikai betegségek állhattak.

Szülészeti tényezők: A szülészeti tényezők közül mindkét vizsgálatban erős összefüggést találtunk a koraszülöttek születéskori érettsége és a túlélés között. Mind saját intézetünk, mind az országos adatok elemzése során a túlélők megszületéskori terhességi kora szignifikánsan magasabb volt, mint az elhunytaké. Az összes általunk vizsgált az életben tarthatóság határán lévő koraszülöttekkel kapcsolatos közlemény [3, 145-160], valamint két közlemény [169, 170] kivételével, az összes többi 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttekkel kapcsolatos tanulmány [4, 8-11, 168] is hasonló összefüggést talált a túlélés és a koraszülöttek érettsége között.

A saját intézetünkben született koraszülöttek adatait vizsgálva nem különbözött a túlélő és meghalt koraszülöttek átlagos születési súlya. A magyarországi adatok vizsgálata során a túlélők születési súlya magasabb volt, mint az elhunytaké. Az életben tarthatóság határán lévő koraszülöttekkel kapcsolatos szinte valamennyi közleményben a túlélők születési súlya magasabb volt, mint a meghalt koraszülötteké [145, 146, 148, 156, 157,

159]. Az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek adatait ismertető közlemények közül a japán és kaliforniai populációk adatait vizsgáló két nagy esetszámú és egy kis esetszámú közlemény szintén kapcsolatot talált a magasabb születési súly és túlélés között [8, 10, 11]. Az 500 grammos felső súlyhatár miatt, az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek születési súlya kevésbé tér el egymástól, ezért vizsgálataink során kevésbé volt kimutatható a születési súly szerepe a túlélésben, mint az életben tarthatóság határán születő koraszülöttekkel kapcsolatos vizsgálatokban.

A magyarországi populáció vizsgálata során a túlélő koraszülöttek között nagyobb volt a méhen belüli súlyfejlődésben elmaradt (SGA) koraszülöttek aránya. Az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek adatainak vizsgálata során az 500 grammos felső súlyhatár miatt, a vizsgálatba kerülő SGA koraszülöttek érettebbek, mint a terhességi koruknak megfelelő súlyú (AGA) koraszülöttek. Az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttekkel kapcsolatos közleményekben az SGA koraszülöttek aránya, vizsgálatunkhoz hasonlóan, magasabb volt a túlélő koraszülöttek között [8, 11, 168, 170].

Intézetünk vizsgálata során a túlélő koraszülöttek körében alacsonyabb volt az idő előtti burokrepedéssel megindult koraszülésből született koraszülöttek aránya. A NIC adatbázis nem tartalmazott elemezhető mennyiségű adatot a koraszülés okával kapcsolatban. A magyarországi populáció vizsgálatakor nem elemeztük az idő előtti burokrepedéssel megindult koraszülések arányát. Az életben tarthatóság határán lévő koraszülöttekkel kapcsolatban megjelent publikációk közül a NEPS1 vizsgálatban [150], az EPICURE vizsgálatban [152], és a taiwani közleményben [148], valamint az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttekkel kapcsolatos közlemények közül a japán tanulmányban szintén alacsonyabb volt a túlélők között az idő előtti burokrepedéssel született koraszülöttek aránya [8]. Más életben tarthatóság határán lévő koraszülöttekkel kapcsolatos közlemények nem találtak különbséget az idő előtti burokrepedéssel megindult koraszülésből születettek arányában, a túlélő és a meghalt koraszülöttek között [149, 157, 159].

Mind a saját intézetünkben született koraszülöttek, mind a teljes magyarországi populáció vizsgálata során a túlélő koraszülöttek között alacsonyabb arányban találtunk többes terhességekből születetteket. Az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek adatait ismertető közlemények a kaliforniai vizsgálat [10] és egy kis esetszámú vizsgálat

[4] kivételével nem találtak összefüggést az többes terhességek és a koraszülöttek prognózisa között [9, 168-170]. Tyson és munkatársai az életben tarthatóság határán született koraszülöttek adatainak elemzése során vizsgálatainkkal megegyező módon, a többes terhességből született koraszülötteknél magasabb mortalitást találtak [167].

Saját intézetünkben a vizsgálat ideje alatt csak a klinikánkon született 500 grammnál kisebb súlyú koraszülöttestet kezeltünk. A magyarországi adatok elemzése során az extrauterin transzportot követően III. szintű koraszülött intenzív osztályra került 30 koraszülött (az összes koraszülött 6,2%-a) közül mindössze egy koraszülött maradt életben (túlélés: 3,3%). Az életben tarthatóság határán születő koraszülöttekkel kapcsolatos közlemények közül a kaliforniai populáció vizsgálata során a túlélő koraszülöttek körében magasabb volt az aránya a III. szintű koraszülött intenzív osztályon vagy regionális központban született koraszülötteknek [157]. Három életben tarthatóság határán kapcsolatos koraszülöttekkel kapcsolatos közlemény viszont nem talált különbséget a regionális központban született koraszülöttek arányában a túlélő és meghalt koraszülöttek között [148, 149, 154].

Mindkét vizsgálatunk során a túlélő koraszülöttek között nagyobb arányban találtunk császármetszésből született koraszülöttestet. A császármetszés túlélést javító szerepe vitatott [165, 166], az életben tarthatóság határán született koraszülöttekkel kapcsolatos közlemények közül három közlemény magasabb [149, 150, 159], egy közlemény viszont alacsonyabb túlélést talált a császármetszéssel született koraszülöttek körében [152]. Azonban az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek körében végzett mindhárom nagy esetszámú vizsgálat a saját vizsgálatainkhoz hasonlóan a túlélő koraszülöttek körében magasabb arányban talált császármetszésből születetteket [8, 10, 168]. Az irodalmi adatok és eredményeink felvetik a lehetőségét, hogy az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek esetében a császármetszés javíthatja a koraszülöttek túlélési esélyét.

Tyson és munkatársainak közleményével [167] ellentétben sem saját intézetünk, sem a magyarországi populáció vizsgálata során nem különbözött a leány koraszülöttek aránya a túlélő és a meghalt koraszülöttek körében. Az irodalmi adatok is ellentmondásosak ebben a kérdésben: az életben tarthatóság határán lévő koraszülöttekkel kapcsolatos közlemények közül három vizsgálat [152, 157, 159], és szintén három az 500 gramm

alatti koraszülöttekkel kapcsolatos közlemény a leány koraszülöttek magasabb arányát találta a túlélők között [4, 11, 168]. Azonban hat, az életben tarthatóság határán lévő koraszülöttekkel kapcsolatos közlemény [145, 148-151, 154], és öt az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek adatait elemző közlemény [8-10, 169, 170] a saját eredményeinkhez hasonlóan nem talált különbséget a leány koraszülöttek arányában a túlélő és meghalt koraszülöttek között.

Neonatólis tényezők: A neonatólis tényezők vizsgálatokor saját intézetünk adatainak vizsgálatokor nem találtunk különbséget az antenatólis szteroidprofilaxisban részesült koraszülöttek arányában a túlélő és a meghalt koraszülöttek között. A magyarországi adatok elemzése során a túlélők körében nagyobb volt az antenatólis szteroidprofilaxisban részesült koraszülöttek aránya. Az antenatólis szteroidprofilaxis túlélést javító hatását számos közlemény igazolta [163, 164, 167]. Az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttekkel kapcsolatos mindhárom nagy esetszámú közleményben is magasabb volt az antenatólis szteroidprofilaxisban részesültek aránya túlélő koraszülöttek között [8, 10, 168]. Az életben tarthatóság határán lévő koraszülöttekkel kapcsolatos hat közlemény is magasabbnak találta az antenatólis szteroidprofilaxisban részesültek arányát a túlélő koraszülöttek körében [145, 146, 148, 151, 152, 154].

Mindkét vizsgálatunk során a túlélő koraszülöttek 1 és 5 perces Apgar értékei magasabbak voltak, mint az elhunytaké. Hasonló eredményt publikált két 500 gramm alatti koraszülöttekkel kapcsolatos nagy esetszámú tanulmány. A VON vizsgálatában a túlélő koraszülöttek között magasabb volt azoknak a koraszülötteknek az aránya, akiknek az 1 perces Apgar értéke legalább 4 volt [168]. A japán populáció adatainak elemzése során a túlélők körében magasabb volt azoknak a koraszülötteknek az aránya, akiknek az 5 perces Apgar értéke legalább 6 volt [8].

Mindkét vizsgálatunkban a túlélő koraszülöttek között nagyobb arányban voltak a surfactant kezelésben részesültek, mint az elhunytak között. A saját intézetünkben született koraszülötteknél vizsgáltuk a koraszülötteknek adott felületaktív anyag dóziséit is. A túlélő koraszülöttek az elhunytakhoz képest nagyobb dóziséú surfactant kezelésben részesültek. Az irodalomban megjelent közlemények nem kerestek kapcsolatot a surfactant kezelés és a túlélés között.

5.6. Ellátási protokollban történt változások szerepe a koraszülöttek túlélésében:

A saját intézetünkben született koraszülöttek vizsgálata során megpróbáltunk összefüggést keresni a koraszülöttek túlélése és a kezelési protokollokban történt változások között. A 2011 és 2015 között született koraszülötteknek a magasabb túlélési arány mellett, magasabbak voltak az 1 és 5 perces Apgar értékei. A vizsgálat második időperiódusában talált magasabb Apgar értékekhez hozzájárulhatott, hogy a koraszülöttek hőmérsékletének stabilan tartására egyre nagyobb figyelmet fordítottunk. Két, az életben tarthatóság határán lévő koraszülöttekkel kapcsolatos közleményben is alacsonyabb volt a túlélő koraszülöttek körében azoknak az aránya, akik az intenzív osztályos felvételkor hipotermiások voltak [148, 152].

A vizsgálat két időperiódusának határán tértünk át a szelektív surfactant adásról a profilaktikus kezelésre. A surfactant dózisa 2010-től a korábbi 100mg/kg-ról 200 mg/kg-ra emelkedett. A felületaktív kezelés indikációjának és dózisának megváltozása is szerepet játszhatott a túlélés javulásában. A surfactant adás jelentőségét támasztja alá, hogy mind a magyarországi, mind a saját intézetünk adatainak vizsgálata során a túlélő koraszülöttek körében magasabb volt a surfactant kezelésben részesültek aránya. Saját intézetünk adatainak vizsgálata során a túlélő koraszülöttek az elhunytakhoz képest nagyobb dózisban kaptak felületaktív anyagot. A túlélés és felületaktív anyag adásának összefüggése miatt, az újabb nemzetközi ajánlások [39] ellenére is, az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek esetében a profilaktikus surfactant adási protokollt alkalmazzuk.

Saját intézetünk adatainak felmérése egy retrospektív vizsgálat volt. A vizsgálat ideje alatt bekövetkező protokollváltozások hatásai összeadódtak. Egy retrospektív vizsgálat nem alkalmas a kezelési protokollokban bekövetkező változások pontos elemzésére. A terápiás változások és a túlélésben bekövetkező változások elemzésére prospektív vizsgálatok szükségesek.

6. Következtetések

Intézményünk vizsgálata során elsőként ismertettük egy magyarországi centrum 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülötteire vonatkozó adatait. Vizsgálatunk legfontosabb eredménye volt, hogy az intézetünkben 2011-2015 között született 500 grammnál kisebb súlyú koraszülöttek túlélése a 2006-2010 közötti időszak 30,8%-áról több mint a duplájára: 70,4%-ra emelkedett. A túlélőknél kialakult szövődmények aránya nem különbözött a vizsgálat két időperiódusában, vagyis a szövődménymentes túlélők aránya is emelkedett.

A magyarországi adatok vizsgálata során elsőként elemeztük a magyarországi populációban született 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek adatait. A 2011-2015 között Magyarországon született koraszülöttek túlélése magasabb volt a 2006 és 2010 között születettekhez képest (túlélés₂₀₀₆₋₂₀₁₀: 27,7% vs. túlélés₂₀₁₁₋₂₀₁₅: 39,1%). A túlélő koraszülötteknél előforduló szövődmények tekintetében nem találtunk jelentős különbséget a 2006-2010 és a 2011-2015 között született koraszülöttek között. A magyarországi populáció vizsgálata során az 500 grammnál kisebb súlyú koraszülöttek túlélése továbbra sem éri el az 50%-ot, és a túlélő koraszülöttek körében nagyon magas a korai szövődmények kialakulásának aránya.

A 2011 és 2015 között saját intézetünkben született koraszülöttek körében a magyarországi populáció túlélésénél lényegesen jobb túlélést találtunk (túlélés_{saját intézet}:70,4% vs. túlélés_{országos}:39,1%). A túlélő koraszülötteknél minden vizsgált szövődmény magas arányban fordult elő, mind saját intézetünk adatainak vizsgálata során, mind a magyarországi populáció vizsgálata során. Intézetünk az egyik legnagyobb forgalmú koraszülött intenzív osztály Magyarországon. Az országos átlagot jelentősen meghaladó forgalom és magasabb túlélés között kapcsolat lehet.

Vizsgálataink során elsőként elemeztük egy magyarországi centrumban született koraszülöttek körében, illetve a teljes magyarországi populációban született 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek perinatális faktorainak és a koraszülöttek túlélésének kapcsolatát. Az irodalmi adatokkal egyezően az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek túlélését leginkább az érettségük határozta meg. Az ikerterhességből született koraszülötteknél alacsonyabb túlélési arányokat találtunk. Szintén az irodalmi adatokkal egyezően túlélést javító tényezőnek találtuk a nagyobb

születési súlyt, az antenatális szteroidprofilaxist, a császármetszést, és a magasabb 1 és 5 perces Apgar értékeket.

A túlélő koraszülöttek nagyobb arányban és nagyobb dózisban részesültek surfactant kezelésben. Intézetünk adatainak vizsgálata során a 2011-2015 közötti időszakban megfigyelt magasabb túlélési arány kialakulásában szerepet játszhatott, hogy 2010-ben áttértünk a profilaktikus surfactant adásra, valamint a surfactant dózisa a korábbi dózis duplájára emelkedett. A terápiás változások és a túlélés javulása összefüggésben lehet, azonban ennek tisztázása prospektív vizsgálatokkal lehetséges.

Vizsgálataink, valamint az irodalmi adatok áttekintése alapján, az utóbbi évtizedekben több tanulmány ismertetett az 500 grammnál kisebb súlyú koraszülötteknél 50%-t meghaladó túlélést, azonban a túlélő koraszülötteknél kialakuló szövődmények nagy aránya miatt az 500 grammnál kisebb születési súly változatlanul egy negatív prognosztikai faktornak tűnik.

7. Összefoglaló

A koraszülöttek életben tarthatóságának határa az elmúlt évtizedekben egyre korábbi terhességi hetekre tolódott. Az 500 gramm alatti születési súlyú koraszülöttekkel kapcsolatos közlemények még a 2000-es évek elején is magas mortalitásról, a túlélő koraszülöttek között a szövődmények kialakulásának magas arányáról számoltak be.

Első vizsgálatunk során a Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján, második vizsgálatunkban pedig a Magyarországon 2006 és 2015 között született, 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek adatait elemeztük. Vizsgáltuk a koraszülöttek túlélési arányában és a szövődmények előfordulási arányában bekövetkezett változásokat. A túlélő és a meghalt koraszülöttek adatainak összehasonlításával kerestük a túlélésben szerepet játszó perinatális tényezőket.

Vizsgálatunk legfontosabb eredménye volt, hogy az intézetünkben 2011-2015 között született 500 grammnál kisebb súlyú koraszülöttek túlélése 70,4%-ra emelkedett, a 2006-10 közötti időszak 30,8%-os arányáról. A magyarországi populáció vizsgálata során intézetünk vizsgálatához képest kisebb mértékben, de megfigyelhető volt az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek túlélésének javulása. A 2011-2015 között születettek túlélése 39,1%-ra emelkedett, a 2006 és 2010 között születettek 27,7 %-os túléléséhez képest. Mindkét vizsgálatban magas volt túlélő koraszülötteknél kialakuló szövődmények, különösen a BPD és a ROP aránya. A szövődmények előfordulási aránya nem különbözött jelentősen, a 2006-2010, és a 2011-2015 között születettek körében.

A perinatális tényezők vizsgálata során, az 500 grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek túlélését leginkább az érettségük határozta meg. A túlélő koraszülötteknek nagyobb volt a születési súlya, magasabbak az 1 és 5 perces Apgar értékei, gyakrabban születtek császármetszéssel, részesültek antenatális szteroidprofilaxisban, és ritkábban születtek többes terhességből.

Vizsgálataink, valamint az irodalmi adatok áttekintése alapján, az utóbbi évtizedben több tanulmány ismertetett az 500 grammnál kisebb súlyú koraszülöttekkel kapcsolatban 50%-ot meghaladó túlélési arányokat. Azonban a túlélő koraszülötteknél nagy arányban kialakuló szövődmények miatt az 500 grammnál kisebb születési súly változatlanul egy komoly negatív prognosztikai faktornak tűnik.

8. Summary

In the last 60 years, the viability of preterm infants has improved remarkably. Papers published before the early 2000s reported high mortality rates for infants with a birth weight of less than 500 grams. In the past decade, numerous studies speculated about the survival rate of preterm infants with less than 500 grams birth weight, some of them reporting an improvement but others reporting unchanged survival.

Our first study included preterm infants with less than 500 grams birth weight born between 2006 and 2015 at Semmelweis University, 1st Department of Obstetrics and Gynecology. In the next study, we reviewed the data of infants with less than 500 grams birth weight born between 2006 and 2015 in Hungary. We divided the study period into two epochs (2006-2010; 2011-2015) in both studies. The survival rates and the early complication rates were compared to each other just like the maternal and perinatal factors of surviving and non-surviving infants.

The important findings from these studies include improved survival in the second period (2011-2015) than in the first period (2006-2010). The rate of improvement in the Hungarian study was not as high as by the institutional study. The survival of preterm infants with a BW <500 g in Hungary was 39.1% between 2011 and 2015. During the same period, survival at our department reached 70%. We found no significant differences in the incidence of morbidities in preterm infants between the two study periods. Studying perinatal factors, we found that higher gestational age, higher birthweight, higher Apgar scores at 1 and 5 minutes, higher incidence of antenatal steroid use, surfactant treatment, and singleton pregnancies in the surviving group.

The 500-grams weight limit, in contrast to previous observations, does not seem to be a sharp dividing line in terms of survival. We observed a higher survival rate than in previous publications. However, the 500-grams weight limit remains a negative prognostic factor because of the high frequency of severe complications among the surviving infants.

9. Irodalomjegyzék

- [1] Patel RM, Rysavy MA, Bell EF, Tyson JE. (2017) Survival of Infants Born at Periviable Gestational Ages. *Clin Perinatol*, 44(2): 287-303.
- [2] Rysavy MA, Marlow N, Doyle LW, Tyson JE, Serenius F, Iams JD, Stoll BJ, Barrington KJ, Bell EF. (2016) Reporting Outcomes of Extremely Preterm Births. *Pediatrics*, 138(3):
- [3] Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, Laptook AR, Sanchez PJ, Van Meurs KP, Wyckoff M, Das A, Hale EC, Ball MB, Newman NS, Schibler K, Poindexter BB, Kennedy KA, Cotten CM, Watterberg KL, D'Angio CT, DeMauro SB, Truog WE, Devaskar U, Higgins RD, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. (2015) Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*, 314(10): 1039-51.
- [4] Upadhyay K, Pourcyrous M, Dhanireddy R, Talati AJ. (2015) Outcomes of neonates with birth weight 500 g: a 20-year experience. *J Perinatol*, 35(9): 768-72.
- [5] Cummings J, Committee On Fetus and Newborn. (2015) Antenatal Counseling Regarding Resuscitation and Intensive Care Before 25 Weeks of Gestation. *Pediatrics*, 136(3): 588-95.
- [6] Seri I, Evans J. (2008) Limits of viability: definition of the gray zone. *J Perinatol*, 28 Suppl 1: S4-8.
- [7] Sauve RS, Robertson C, Etches P, Byrne PJ, Dayer-Zamora V. (1998) Before viability: a geographically based outcome study of infants weighing 500 grams or less at birth. *Pediatrics*, 101(3 Pt 1): 438-45.
- [8] Inoue H, Ochiai M, Yasuoka K, Tanaka K, Kurata H, Fujiyoshi J, Matsushita Y, Suga S, Nonaka K, Taguchi T, Kato K, Ohga S, Neonatal Research Network of J. (2017) Early Mortality and Morbidity in Infants with Birth Weight of 500 Grams or Less in Japan. *J Pediatr*, 190: 112-117 e3.
- [9] Rieger-Fackeldey E, Schulze A, Pohlandt F, Schwarze R, Dinger J, Lindner W. (2005) Short-term outcome in infants with a birthweight less than 501 grams. *Acta Paediatr*, 94(2): 211-6.

- [10] Griffin IJ, Lee HC, Profit J, Tancedi DJ. (2015) The smallest of the small: short-term outcomes of profoundly growth restricted and profoundly low birth weight preterm infants. *J Perinatol*, 35(7): 503-10.
- [11] Gillone J, Banait N, Miller N, Ward Platt M, Harigopal S. (2018) Outcomes of infants with a birthweight less than or equal to 500 g in Northern England: 15 years experience. *Acta Paediatr*, 107(2): 223-226.
- [12] Myers P, Laventhal N, Andrews B, Lagatta J, Meadow W. (2017) Population-Based Outcomes Data for Counseling at the Margin of Gestational Viability. *J Pediatr*, 181: 208-212 e4.
- [13] Némethné Gradvohl E, Soósné Kiss Z, Feith Helga J. (2018) Koraszülöttek és a koraszülött ellátás történeti vonatkozásai. *Kaleidoscope history*, 9(16): 57-67.
- [14] Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, Kinney M, Lawn J, Born Too Soon Preterm Birth Action G. (2013) Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*, 10 Suppl 1: S2.
- [15] Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Vera Garcia C, Rohde S, Say L, Lawn JE. (2012) National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet*, 379(9832): 2162-2172.
- [16] Balla G, Szabo M. (2013) [Chronic morbidities of premature newborns]. *Orv Hetil*, 154(38): 1498-511.
- [17] Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, Lawn JE, Cousens S, Mathers C, Black RE. (2016) Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet*, 388(10063): 3027-3035.
- [18] Eichenwald EC, Stark AR. (2008) Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med*, 358(16): 1700-11.
- [19] Menon R. (2008) Spontaneous preterm birth, a clinical dilemma: etiologic, pathophysiologic and genetic heterogeneities and racial disparity. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 87(6): 590-600.
- [20] Muglia LJ, Katz M. (2010) The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med*, 362(6): 529-35.

- [21] Nerlander LM, Callaghan WM, Smith RA, Barfield WD. (2015) Short interpregnancy interval associated with preterm birth in U S adolescents. *Matern Child Health J*, 19(4): 850-8.
- [22] Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. (2008) Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*, 371(9606): 75-84.
- [23] Blondel B, Macfarlane A, Gissler M, Breart G, Zeitlin J, Group P S. (2006) Preterm birth and multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project. *BJOG*, 113(5): 528-35.
- [24] Felberbaum RE. (2007) Multiple pregnancies after assisted reproduction – international comparison. *Reproductive BioMedicine Online*, 15: 53-60.
- [25] Gravett MG, Rubens CE, Nunes TM, Group GR. (2010) Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science. *BMC Pregnancy Childbirth*, 10 Suppl 1: S2.
- [26] Lee SE, Romero R, Park CW, Jun JK, Yoon BH. (2008) The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol*, 198(6): 633 e1-8.
- [27] Ananth CV, Vintzileos AM. (2006) Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 19(12): 773-82.
- [28] English FA, Kenny LC, McCarthy FP. (2015) Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integr Blood Press Control*, 8: 7-12.
- [29] Raju TNK. From Infant Hatcheries to Intensive Care: Highlights of the Century of Neonatal Medicine. In: Fanaroff A, Martin RJ, Walsh MC. (szerk.), *Fanaroff and Martins neonatal-perinatal medicine. diseases of the fetus and infant*. Elsevier, St. Louis, Mo, 2011: pp. 3-18.
- [30] Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. (1971) Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med*, 284(24): 1333-40.
- [31] Liggins GC, Howie RN. (1972) A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*, 50(4): 515-25.
- [32] Halliday HL. (2017) The fascinating story of surfactant. *J Paediatr Child Health*, 53(4): 327-332.

- [33] SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, Yoder BA, Faix RG, Das A, Poole WK, Donovan EF, Newman NS, Ambalavanan N, Frantz ID, 3rd, Buchter S, Sanchez PJ, Kennedy KA, Laroia N, Poindexter BB, Cotten CM, Van Meurs KP, Duara S, Narendran V, Sood BG, O'Shea TM, Bell EF, Bhandari V, Watterberg KL, Higgins RD. (2010) Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med*, 362(21): 1970-9.
- [34] Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W, Caffeine for Apnea of Prematurity Trial G. (2006) Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*, 354(20): 2112-21.
- [35] Polglase GR, Dawson JA, Kluckow M, Gill AW, Davis PG, Te Pas AB, Crossley KJ, McDougall A, Wallace EM, Hooper SB. (2015) Ventilation onset prior to umbilical cord clamping (physiological-based cord clamping) improves systemic and cerebral oxygenation in preterm lambs. *PLoS One*, 10(2): e0117504.
- [36] Ryan GM, Jr. (1975) Toward improving the outcome of pregnancy Recommendations for the regional development of perinatal health services. *Obstet Gynecol*, 46(4): 375-84.
- [37] Machay T. A neonatológia nemzetközi és hazai története. In: Papp Z (szerk.), *A perinatológia kézikönyve*. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2016: pp. 57-66.
- [38] Machay T, Balla G. Neonatológia. In: Maródi L (szerk.), *Gyermekgyógyászat*. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2006: pp. 263-326.
- [39] Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, Plavka R, Roehr CC, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Vento M, Visser GHA, Halliday HL. (2019) European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology*, 115(4): 432-450.
- [40] Anadkat JS, Kuzniewicz MW, Chaudhari BP, Cole FS, Hamvas A. (2012) Increased risk for respiratory distress among white, male, late preterm and term infants. *J Perinatol*, 32(10): 780-5.
- [41] Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. (2009) Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study. *Pediatrics*, 123(5): 1314-9.
- [42] Liu J, Yang N, Liu Y. (2014) High-risk Factors of Respiratory Distress Syndrome in Term Neonates: A Retrospective Case-control Study. *Balkan Med J*, 31(1): 64-8.

- [43] Leviton A, Kuban KC, Pagano M, Allred EN, Van Marter L. (1993) Antenatal corticosteroids appear to reduce the risk of postnatal germinal matrix hemorrhage in intubated low birth weight newborns. *Pediatrics*, 91(6): 1083-8.
- [44] Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. (2017) Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*, 3: CD004454.
- [45] Davis PG, Morley CJ, Owen LS. (2009) Non-invasive respiratory support of preterm neonates with respiratory distress: continuous positive airway pressure and nasal intermittent positive pressure ventilation. *Semin Fetal Neonatal Med*, 14(1): 14-20.
- [46] Engle WA, American Academy of Pediatrics Committee on F, Newborn. (2008) Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. *Pediatrics*, 121(2): 419-32.
- [47] Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Halliday HL, European Association of Perinatal M. (2010) European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. *Neonatology*, 97(4): 402-17.
- [48] Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. (2012) Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, (3): CD000510.
- [49] Isayama T, Chai-Adisaksopha C, McDonald SD. (2015) Noninvasive Ventilation With vs Without Early Surfactant to Prevent Chronic Lung Disease in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*, 169(8): 731-9.
- [50] Ardell S, Pfister RH, Soll R. (2015) Animal derived surfactant extract versus protein free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 8: CD000144.
- [51] Singh N, Halliday HL, Stevens TP, Suresh G, Soll R, Rojas-Reyes MX. (2015) Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, (12): CD010249.
- [52] Pfister RH, Soll RF, Wiswell T. (2007) Protein containing synthetic surfactant versus animal derived surfactant extract for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, (4): CD006069.

- [53] Minocchieri S, Berry CA, Pillow JJ, CureNeb Study T. (2019) Nebulised surfactant to reduce severity of respiratory distress: a blinded, parallel, randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 104(3): F313-F319.
- [54] Venkataraman R, Kamaluddeen M, Hasan SU, Robertson HL, Lodha A. (2017) Intratracheal Administration of Budesonide-Surfactant in Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Pulmonol*, 52(7): 968-975.
- [55] Bancalari E, Jain D, Jobe AH. (2016) Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia: Are Intratracheal Steroids with Surfactant a Magic Bullet? *Am J Respir Crit Care Med*, 193(1): 12-3.
- [56] Northway WH, Jr., Rosan RC, Porter DY. (1967) Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*, 276(7): 357-68.
- [57] Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. (1979) Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr*, 95(5 Pt 2): 819-23.
- [58] Avery M, Tooley W, Keller J, Hurd S, Bryan M, Cotton R, Epstein M, Fitzhardinge P, Hansen C, Hansen T. (1987) Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics*, 79(1): 26-30.
- [59] Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. (1988) Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics*, 82(4): 527-32.
- [60] Jobe A H, Bancalari E. (2001) Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*, 163(7): 1723-9.
- [61] Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, Newman N, Fanaroff A. (2003) Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*, 23(6): 451-6.
- [62] Ali Z, Schmidt P, Dodd J, Jeppesen DL. (2013) Bronchopulmonary dysplasia: a review. *Arch Gynecol Obstet*, 288(2): 325-33.
- [63] Hannaford K, Todd DA, Jeffery H, John E, Blyth K, Gilbert G L. (1999) Role of ureaplasma urealyticum in lung disease of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 81(3): F162-7.

- [64] Viscardi RM, Hasday JD. (2009) Role of Ureaplasma species in neonatal chronic lung disease: epidemiologic and experimental evidence. *Pediatr Res*, 65(5 Pt 2): 84R-90R.
- [65] Hernandez-Ronquillo L, Tellez-Zenteno JF, Weder-Cisneros N, Salinas-Ramirez V, Zapata-Pallagi JA, da Silva O. (2004) Risk factors for the development of bronchopulmonary dysplasia: a case-control study. *Arch Med Res*, 35(6): 549-53.
- [66] Zhang H, Fang J, Su H, Chen M. (2011) Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in neonates born at ≤ 1500 g (1999-2009). *Pediatr Int*, 53(6): 915-20.
- [67] Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, Sanocka U, Parad R, Moore M, Susser M, Paneth N, Leviton A. (2000) Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? The Neonatology Committee for the Developmental Network. *Pediatrics*, 105(6): 1194-201.
- [68] Davidson LM, Berkelhamer SK. (2017) Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes. *J Clin Med*, 6(1):
- [69] Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, Bauer CR, Donovan EF, Korones SB, Laptook AR, Lemons JA, Oh W, Papile LA, Shankaran S, Stevenson DK, Tyson JE, Poole WK, Network N N R. (2007) Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*, 196(2): 147 e1-8.
- [70] Kugelman A, Reichman B, Chistyakov I, Boyko V, Levitski O, Lerner-Geva L, Riskin A, Bader D, Israel Neonatal N. (2007) Postdischarge infant mortality among very low birth weight infants: a population-based study. *Pediatrics*, 120(4): e788-94.
- [71] Smith V C, Zupancic JA, McCormick MC, Croen LA, Greene J, Escobar GJ, Richardson DK. (2004) Rehospitalization in the first year of life among infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*, 144(6): 799-803.
- [72] Fawke J, Lum S, Kirkby J, Hennessy E, Marlow N, Rowell V, Thomas S, Stocks J. (2010) Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: the EPICure study. *Am J Respir Crit Care Med*, 182(2): 237-45.
- [73] Peng W, Zhu H, Shi H, Liu E. (2014) Volume-targeted ventilation is more suitable than pressure-limited ventilation for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 99(2): F158-65.

- [74] Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. (2017) Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*, 10: CD003666.
- [75] Stenson BJ. (2016) Oxygen Saturation Targets for Extremely Preterm Infants after the NeOProm Trials. *Neonatology*, 109(4): 352-8.
- [76] Darlow BA, Graham PJ, Rojas-Reyes MX. (2016) Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*, (8): CD000501.
- [77] Askie LM, Ballard RA, Cutter GR, Dani C, Elbourne D, Field D, Hascoet JM, Hibbs AM, Kinsella JP, Mercier JC, Rich W, Schreiber MD, Wongsiridej PS, Subhedar NV, Van Meurs KP, Voysey M, Barrington K, Ehrenkranz RA, Finer NN, Meta-analysis of Preterm Patients on Inhaled Nitric Oxide C. (2011) Inhaled nitric oxide in preterm infants: an individual-patient data meta-analysis of randomized trials. *Pediatrics*, 128(4): 729-39.
- [78] Kumar P, Committee on F, Newborn, American Academy of P. (2014) Use of inhaled nitric oxide in preterm infants. *Pediatrics*, 133(1): 164-70.
- [79] Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB, Investigators C T. (2008) Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med*, 358(7): 700-8.
- [80] Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, de Klerk R, Reilly M, Howard D, Ferrelli K, O'Connor J, Soll RF, Vermont Oxford Network D R M S G. (2011) Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics*, 128(5): e1069-76.
- [81] Jobe AH. (2011) The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr*, 23(2): 167-72.
- [82] Chaudhary N, Filipov P, Bhutada A, Rastogi S. (2016) Controversies in the Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Journal of Neonatal Biology*, 05(04):
- [83] Benitz WE, Committee on F, Newborn A A o P. (2016) Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics*, 137(1):
- [84] Kluckow M, Evans N. (2000) Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr*, 137(1): 68-72.

- [85] Evans N. (2015) Preterm patent ductus arteriosus: A continuing conundrum for the neonatologist? *Semin Fetal Neonatal Med*, 20(4): 272-7.
- [86] Evans N, Kluckow M. (1996) Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 75(3): F183-6.
- [87] Archer N. (1993) Patent ductus arteriosus in the newborn. *Arch Dis Child*, 69(5 Spec No): 529-32.
- [88] Ohlsson A, Shah PS. (2018) Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 4: CD010061.
- [89] Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Aune D, Mbuagbaw L, Veroniki AA, Thabane L. (2016) Effectiveness and safety of treatments used for the management of patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants: a protocol for a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*, 6(7): e011271.
- [90] Ohlsson A, Walia R, Shah SS. (2015) Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev*, (2): CD003481.
- [91] Erdeve O, Yurttutan S, Altug N, Ozdemir R, Gokmen T, Dilmen U, Oguz SS, Uras N. (2012) Oral versus intravenous ibuprofen for patent ductus arteriosus closure: a randomised controlled trial in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 97(4): F279-83.
- [92] EL-Khuffash A, James AT, Cleary A, Semberova J, Franklin O, Miletin J. (2015) Late medical therapy of patent ductus arteriosus using intravenous paracetamol. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 100(3): F253-6.
- [93] Mirza H, Oh W, Laptook A, Vohr B, Tucker R, Stonestreet BS. (2013) Indomethacin prophylaxis to prevent intraventricular hemorrhage: association between incidence and timing of drug administration. *J Pediatr*, 163(3): 706-10 e1.
- [94] Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. (2010) Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, (7): CD000174.
- [95] Aranda JV, Clyman R, Cox B, Van Overmeire B, Wozniak P, Sosenko I, Carlo WA, Ward RM, Shalwitz R, Baggs G, Seth A, Darko L. (2009) A randomized, double-blind,

placebo-controlled trial on intravenous ibuprofen L-lysine for the early closure of nonsymptomatic patent ductus arteriosus within 72 hours of birth in extremely low-birth-weight infants. *Am J Perinatol*, 26(3): 235-45.

[96] Kluckow M, Jeffery M, Gill A, Evans N. (2014) A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 99(2): F99-F104.

[97] Weisz DE, Mirea L, Rosenberg E, Jang M, Ly L, Church PT, Kelly E, Kim SJ, Jain A, McNamara PJ, Shah PS. (2017) Association of Patent Ductus Arteriosus Ligation With Death or Neurodevelopmental Impairment Among Extremely Preterm Infants. *JAMA Pediatr*, 171(5): 443-449.

[98] Ballabh P. (2010) Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res*, 67(1): 1-8.

[99] Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. (1978) Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *The Journal of Pediatrics*, 92(4): 529-534.

[100] Fogarty M, Osborn DA, Askie L, Seidler AL, Hunter K, Lui K, Simes J, Tarnow-Mordi W. (2018) Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 218(1): 1-18.

[101] Nagano N, Saito M, Sugiura T, Miyahara F, Namba F, Ota E. (2018) Benefits of umbilical cord milking versus delayed cord clamping on neonatal outcomes in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 13(8): e0201528.

[102] Katheria AC, Reister F, Hummler H, Essers J, Mendler M, Truong G, Davis-Nelson S, Subramaniam A, Carlo W, Yankowitz TD, Simhan H, Beck S, Kaempf J, Tomlinson M, Schmolzer G, Chari R, Dempsey E, O'Donoghue K, Bhat S, Hoffman M, Faksh A, Vaucher Y, Szychowski J, Cutter G, Varner M, Finer N. (2019) LB 1: Premature Infants Receiving Cord Milking or Delayed Cord Clamping: A Randomized Controlled Non-inferiority Trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 220(1):

[103] Zuckerman SL, Mirro R, Armstead WM, Shibata M, Leffler CW. (1994) Indomethacin reduces ischemia-induced alteration of blood-brain barrier transport in piglets. *Am J Physiol*, 266(6 Pt 2): H2198-203.

- [104] Coyle MG, Oh W, Petersson KH, Stonestreet BS. (1995) Effects of indomethacin on brain blood flow, cerebral metabolism, and sagittal sinus prostanoids after hypoxia. *Am J Physiol*, 269(4 Pt 2): H1450-9.
- [105] Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, Solimano A, Vincer M, Wright LL, Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms I. (2001) Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*, 344(26): 1966-72.
- [106] Beverley DW, Pitts-Tucker TJ, Congdon PJ, Arthur RJ, Tate G. (1985) Prevention of intraventricular haemorrhage by fresh frozen plasma. *Arch Dis Child*, 60(8): 710-3.
- [107] Crowther CA, Crosby DD, Henderson-Smart DJ. (2010) Vitamin K prior to preterm birth for preventing neonatal periventricular haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*, (1): CD000229.
- [108] Ahya K, Suryawanshi P. (2018) Neonatal periventricular leukomalacia: current perspectives. *Research and Reports in Neonatology*, Volume 8: 1-8.
- [109] Banker BQ, Larroche JC. (1962) Periventricular leukomalacia of infancy. A form of neonatal anoxic encephalopathy. *Arch Neurol*, 7: 386-410.
- [110] Collins MP, Lorenz JM, Jetton JR, Paneth N. (2001) Hypocapnia and other ventilation-related risk factors for cerebral palsy in low birth weight infants. *Pediatr Res*, 50(6): 712-9.
- [111] Wiswell TE, Graziani LJ, Kornhauser MS, Stanley C, Merton DA, McKee L, Spitzer AR. (1996) Effects of hypocarbia on the development of cystic periventricular leukomalacia in premature infants treated with high-frequency jet ventilation. *Pediatrics*, 98(5): 918-24.
- [112] Nitsos I, Rees SM, Duncan J, Kramer BW, Harding R, Newnham JP, Moss TJ. (2006) Chronic exposure to intra-amniotic lipopolysaccharide affects the ovine fetal brain. *J Soc Gynecol Investig*, 13(4): 239-47.
- [113] Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. (2009) Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*, (1): CD004661.
- [114] Doyle LW, Anderson PJ, Haslam R, Lee KJ, Crowther C, Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate Study G. (2014) School-age outcomes of very

preterm infants after antenatal treatment with magnesium sulfate vs placebo. *JAMA*, 312(11): 1105-13.

[115] Owen LA, Morrison MA, Hoffman RO, Yoder BA, DeAngelis MM. (2017) Retinopathy of prematurity: A comprehensive risk analysis for prevention and prediction of disease. *PLoS One*, 12(2): e0171467.

[116] Fierson WM, American Academy of Pediatrics Section on O, American Academy of O, American Association for Pediatric O, Strabismus, American Association of Certified O. (2013) Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*, 131(1): 189-95.

[117] Carlo WA, Bell EF, Walsh MC, Network SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shiver NICHD Neonatal Research Network (2013) Oxygen-saturation targets in extremely preterm infants. *N Engl J Med*, 368(20): 1949-50.

[118] Manja V, Saugstad OD, Lakshminrusimha S. (2017) Oxygen Saturation Targets in Preterm Infants and Outcomes at 18-24 Months: A Systematic Review. *Pediatrics*, 139(1):

[119] BOOST II United Kingdom Collaborative Group, BOOST II Australia Collaborative Group, BOOST II New Zealand Collaborative Group, Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, Simes J, Juszczak E, Askie L, Battin M, Bowler U, Broadbent R, Cairns P, Davis PG, Deshpande S, Donoghoe M, Doyle L, Fleck BW, Ghadge A, Hague W, Halliday HL, Hewson M, King A, Kirby A, Marlow N, Meyer M, Morley C, Simmer K, Tin W, Wardle SP, Brocklehurst P. (2013) Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med*, 368(22): 2094-104.

[120] Askie LM, Darlow BA, Finer N, Schmidt B, Stenson B, Tarnow-Mordi W, Davis PG, Carlo WA, Brocklehurst P, Davies LC, Das A, Rich W, Gantz MG, Roberts RS, Whyte RK, Costantini L, Poets C, Asztalos E, Battin M, Halliday HL, Marlow N, Tin W, King A, Juszczak E, Morley CJ, Doyle LW, Gebiski V, Hunter KE, Simes RJ, Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis C. (2018) Association Between Oxygen Saturation Targeting and Death or Disability in Extremely Preterm Infants in the Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration. *JAMA*, 319(21): 2190-2201.

[121] Phelps DL, Lindblad A, Bradford JD, Winslow C, The STOP-ROP Multicenter Study Group (2000) Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of

- Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics*, 105(2): 295-310.
- [122] Stoltz Sjostrom E, Lundgren P, Ohlund I, Holmstrom G, Hellstrom A, Domellof M. (2016) Low energy intake during the first 4 weeks of life increases the risk for severe retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 101(2): F108-13.
- [123] Mintz-Hittner HA, Kuffel RR, Jr. (2008) Intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. *Retina*, 28(6): 831-8.
- [124] Haque K. (2016) Necrotizing enterocolitis - Some things old and some things new: A comprehensive review. *Journal of Clinical Neonatology*, 5(2):
- [125] Quigley M, McGuire W. (2014) Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*, (4): CD002971.
- [126] Watterberg KL, Shaffer ML, Mishefske MJ, Leach CL, Mammel MC, Couser RJ, Abbasi S, Cole CH, Aucott SW, Thilo EH, Rozycki HJ, Lacy CB. (2007) Growth and neurodevelopmental outcomes after early low-dose hydrocortisone treatment in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*, 120(1): 40-8.
- [127] Mohamed A, Shah PS. (2012) Transfusion associated necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of observational data. *Pediatrics*, 129(3): 529-40.
- [128] Wang Y, Hoenig J D, Malin KJ, Qamar S, Petrof EO, Sun J, Antonopoulos DA, Chang EB, Claud EC. (2009) 16S rRNA gene-based analysis of fecal microbiota from preterm infants with and without necrotizing enterocolitis. *ISME J*, 3(8): 944-54.
- [129] Mai V, Young CM, Ukhanova M, Wang X, Sun Y, Casella G, Theriaque D, Li N, Sharma R, Hudak M, Neu J. (2011) Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLoS One*, 6(6): e20647.
- [130] Stewart CJ, Marrs EC, Magorrian S, Nelson A, Lanyon C, Perry JD, Embleton N D, Cummings SP, Berrington JE. (2012) The preterm gut microbiota: changes associated with necrotizing enterocolitis and infection. *Acta Paediatr*, 101(11): 1121-7.
- [131] Smith B, Bode S, Petersen BL, Jensen TK, Pipper C, Kloppenborg J, Boye M, Krogfelt KA, Molbak L. (2011) Community analysis of bacteria colonizing intestinal tissue of neonates with necrotizing enterocolitis. *BMC Microbiol*, 11: 73.

- [132] Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG, Gruber KJ, O'Shea TM. (2007) Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Perinatol*, 27(7): 428-33.
- [133] Schanler RJ, Lau C, Hurst NM, Smith EO. (2005) Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics*, 116(2): 400-6.
- [134] Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T. (1978) Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*, 187(1): 1-7.
- [135] Kubota A, Yamanaka H, Okuyama H, Shiraishi J, Kawahara H, Hasegawa T, Ueno T, Kitajima H, Kuwae Y, Nakayama M. (2007) Focal intestinal perforation in extremely-low-birth-weight neonates: etiological consideration from histological findings. *Pediatr Surg Int*, 23(10): 997-1000.
- [136] Berseth CL, Bisquera JA, Paje VU. (2003) Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*, 111(3): 529-34.
- [137] Bombell S, McGuire W. (2009) Early trophic feeding for very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*, (3): CD000504.
- [138] Updegrave K. (2004) Necrotizing enterocolitis: the evidence for use of human milk in prevention and treatment. *J Hum Lact*, 20(3): 335-9.
- [139] Guthmann F, Kluthe C, Buhner C. (2010) Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis: an updated meta-analysis. *Klin Padiatr*, 222(5): 284-90.
- [140] Wang Q, Dong J, Zhu Y. (2012) Probiotic supplement reduces risk of necrotizing enterocolitis and mortality in preterm very low-birth-weight infants: an updated meta-analysis of 20 randomized, controlled trials. *J Pediatr Surg*, 47(1): 241-8.
- [141] Chou IC, Kuo HT, Chang JS, Wu SF, Chiu HY, Su BH, Lin HC. (2010) Lack of effects of oral probiotics on growth and neurodevelopmental outcomes in preterm very low birth weight infants. *J Pediatr*, 156(3): 393-6.
- [142] Pammi M, Haque KN. (2015) Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*, (3): CD004205.

- [143] Hellmann J. Medical Ethics in Neonatal Care. In: Fanaroff A, Martin RJ, Walsh MC. (szerk.), Fanaroff and Martins neonatal-perinatal medicine diseases of the fetus and infant. Elsevier, St. Louis, Mo, 2011: pp. 33-48.
- [144] Fanaroff JM, Hascoet JM, Hansen TW, Levene M, Norman M, Papageorgiou A, Shinwell E, van de Bor M, Stevenson DK, International Perinatal C. (2014) The ethics and practice of neonatal resuscitation at the limits of viability: an international perspective. *Acta Paediatr*, 103(7): 701-8.
- [145] Bader D, Kugelman A, Boyko V, Levitzki O, Lerner-Geva L, Riskin A, Reichman B, Israel Neonatal N. (2010) Risk factors and estimation tool for death among extremely premature infants: a national study. *Pediatrics*, 125(4): 696-703.
- [146] Kugelman A, Bader D, Lerner-Geva L, Boyko V, Levitzki O, Riskin A, Reichman B. (2012) Poor outcomes at discharge among extremely premature infants: a national population-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 166(6): 543-50.
- [147] Su BH, Hsieh WS, Hsu CH, Chang JH, Lien R, Lin CH, Premature Baby Foundation of T. (2015) Neonatal outcomes of extremely preterm infants from taiwan: comparison with Canada, Japan, and the USA. *Pediatr Neonatol*, 56(1): 46-52.
- [148] Chang JH, Hsu CH, Tsou KI, Jim WT, Taiwan Premature Infant Developmental Collaborative Study G. (2018) Outcomes and related factors in a cohort of infants born in Taiwan over a period of five years (2007-2011) with borderline viability. *J Formos Med Assoc*, 117(5): 365-373.
- [149] Vanhaesebrouck P, Allegaert K, Bottu J, Debauche C, Devlieger H, Docx M, Francois A, Haumont D, Lombet J, Rigo J, Smets K, Vanherreweghe I, Van Overmeire B, Van Reempts P, Extremely Preterm Infants in Belgium Study G. (2004) The EPIBEL study: outcomes to discharge from hospital for extremely preterm infants in Belgium. *Pediatrics*, 114(3): 663-75.
- [150] Markestad T, Kaaresen PI, Ronnestad A, Reigstad H, Lossius K, Medbo S, Zanussi G, Engelund IE, Skjaerven R, Irgens LM, Norwegian Extreme Prematurity Study G. (2005) Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics*, 115(5): 1289-98.
- [151] Stensvold HJ, Klingenberg C, Stoen R, Moster D, Braekke K, Guthe HJ, Astrup H, Rettedal S, Gronn M, Ronnestad AE, Norwegian Neonatal N. (2017) Neonatal Morbidity and 1-Year Survival of Extremely Preterm Infants. *Pediatrics*, 139(3):

- [152] Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. (2012) Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ*, 345: e7976.
- [153] Ancel PY, Goffinet F, Group E W. (2014) EPIPAGE 2: a preterm birth cohort in France in 2011. *BMC Pediatr*, 14: 97.
- [154] Group E, Fellman V, Hellstrom-Westas L, Norman M, Westgren M, Kallen K, Lagercrantz H, Marsal K, Serenius F, Wennergren M. (2009) One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA*, 301(21): 2225-33.
- [155] Garcia-Munoz Rodrigo F, Diez Recinos AL, Garcia-Alix Perez A, Figueras AJ, Vento TM. (2015) Changes in perinatal care and outcomes in newborns at the limit of viability in Spain: the EPI-SEN Study. *Neonatology*, 107(2): 120-9.
- [156] Fischer N, Steurer MA, Adams M, Berger TM, Swiss Neonatal N. (2009) Survival rates of extremely preterm infants (gestational age <26 weeks) in Switzerland: impact of the Swiss guidelines for the care of infants born at the limit of viability. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 94(6): F407-13.
- [157] Anderson JG, Baer RJ, Partridge JC, Kuppermann M, Franck LS, Rand L, Jelliffe-Pawlowski LL, Rogers EE. (2016) Survival and Major Morbidity of Extremely Preterm Infants: A Population-Based Study. *Pediatrics*, 138(1):
- [158] Ishii N, Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M, Neonatal Research Network J. (2013) Outcomes of infants born at 22 and 23 weeks' gestation. *Pediatrics*, 132(1): 62-71.
- [159] Agarwal P, Sriram B, Rajadurai VS. (2015) Neonatal outcome of extremely preterm Asian infants 28 weeks over a decade in the new millennium. *J Perinatol*, 35(4): 297-303.
- [160] Doyle LW, Roberts G, Anderson PJ, Victorian Infant Collaborative Study G. (2010) Outcomes at age 2 years of infants < 28 weeks' gestational age born in Victoria in 2005. *J Pediatr*, 156(1): 49-53 e1.
- [161] Lantos JD. (2018) We Know Less Than We Think We Know About Perinatal Outcomes. *Pediatrics*:
- [162] Guinsburg R, Branco de Almeida MF, Dos Santos Rodrigues Sadeck L, Marba S T, Suppo de Souza Rugolo LM, Luz JH, de Andrade Lopes JM, Martinez FE, Procianoy R S, Brazilian Network on Neonatal R. (2012) Proactive management of extreme

prematurity: disagreement between obstetricians and neonatologists. *J Perinatol*, 32(12): 913-9.

[163] Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, Andrews WW, Wallace D, Das A, Bell EF, Walsh MC, Laptook AR, Shankaran S, Poindexter BB, Hale EC, Newman NS, Davis AS, Schibler K, Kennedy KA, Sanchez PJ, Van Meurs KP, Goldberg RN, Watterberg KL, Faix RG, Frantz ID, 3rd, Higgins RD, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child H, Human Development Neonatal Research N. (2011) Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA*, 306(21): 2348-58.

[164] Ehret DEY, Edwards EM, Greenberg LT, Bernstein IM, Buzas JS, Soll RF, Horbar JD. (2018) Association of Antenatal Steroid Exposure With Survival Among Infants Receiving Postnatal Life Support at 22 to 25 Weeks' Gestation. *JAMA Netw Open*, 1(6): e183235.

[165] Reddy UM, Zhang J, Sun L, Chen Z, Raju TNK, Laughon SK. (2012) Neonatal mortality by attempted route of delivery in early preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 207(2): 117.e1-117.e8.

[166] Alfirevic Z, Milan SJ, Livio S. (2012) Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons. *Cochrane Database Syst Rev*, (6): CD000078.

[167] Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD, National Institute of Child H, Human Development Neonatal Research N. (2008) Intensive care for extreme prematurity--moving beyond gestational age. *N Engl J Med*, 358(16): 1672-81.

[168] Lucey JF, Rowan CA, Shiono P, Wilkinson AR, Kilpatrick S, Payne NR, Horbar J, Carpenter J, Rogowski J, Soll RF. (2004) Fetal infants: the fate of 4172 infants with birth weights of 401 to 500 grams--the Vermont Oxford Network experience (1996-2000). *Pediatrics*, 113(6): 1559-66.

[169] Bashir RA, Thomas JP, MacKay M, Agnew J, Hubber-Richard P, Grunau RE, Synnes A. (2017) Survival, Short-Term, and Long-Term Morbidities of Neonates with Birth Weight < 500 g. *Am J Perinatol*, 34(13): 1333-1339.

[170] Keir A, McPhee A, Wilkinson D. (2014) Beyond the borderline: outcomes for inborn infants born at ≤ 500 grams. *J Paediatr Child Health*, 50(2): 146-52.

[171] Hsieh WS, Jeng SF, Hung YL, Chen PC, Chou HC, Tsao PN. (2007) Outcome and hospital cost for infants weighing less than 500 grams: a tertiary centre experience in Taiwan. *J Paediatr Child Health*, 43(9): 627-31.

[172] Pedley ML, Brown K, Scorrer TJ, Chowdhury O. (2014) PC.06 Outcome of infants with birth weight less than 500 grams in a tertiary neonatal unit. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 99(Suppl 1): A38.2-A38.

10. Saját publikációk jegyzéke:

10.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények:

[1] Varga P, Jeager J, Harmath A, Berecz B, Kollar T, Pete B, Magyar Z, Rigo J Jr., Romicsne Gorbe É. (2015) Az 500 gramm alatti születési súlyú koraszülöttek túlélésének változása klinikánkon Orv Hetil 156(10): 404-8. IF:0,291

[2] Varga P, Berecz B, Gasparics A, Dombi Z, Varga Z, Jeager J, Magyar Z, Rigo J Jr., Joo JG, Kornya L. (2017) Morbidity and mortality trends in very-very low birth weight premature infants in light of recent changes in obstetric care, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 211: 134-139. IF:1,809

[3] Varga P, Berecz B, Pete B, Kollar T, Magyar Z, Jeager J, Romicsne Gorbe E, Rigo J Jr., Joo JG, Gasparics A. (2018) Trends in Mortality and Morbidity in Infants Under 500 Grams Birthweight: Observations from Our Neonatal Intensive Care Unit (NICU), Med Sci Monit 24: 4474-4480. IF:1,980

[4] Varga P, Berecz B, Magyar Z, Pete B, Romicsne Gorbe E, Dombi Z, Sassi L, Fanczal E, Ács N, Kornya L, Joo JG, Valek A, Harmath A, Gasparics A. (2019) Survival and early complications of preterm infants with birthweight less than 500 grams during a 10-year period in Hungary, Paediatr Perinat Epidemiol 00:1–7. IF:2,681

10.2. A disszertációtól független közlemények:

[1] Kertész GP, Hauser P, Varga P, Dabasi G, Schuler D, Garami M. (2007) Advanced pediatric inoperable thymus carcinoma (type C thymoma): case report on a novel therapeutic approach, *J Pediatr Hematol Oncol* 29(11): 774-5. IF:1,278

[2] Hauser P, Kertész GP, Varga P, Dabasi G, Schuler D, Garami M. (2008) Inoperábilis, gyermekkori thymus carcinoma (thymoma C): esetbemutatás egy új terápiás lehetőség kapcsán *Gyermekgyógyászat* 59(4): 232-234.

[3] Beke A, Jeager J. Eros F, Nagy Gyula R, Varga P, Berecz B, Kovalszky I, Racz G, Nagy B, Madar L, Kappelmayer J, Rigo J Jr., Balogh I. (2014) X-kromoszómához kötött öröklődést mutató ornitin-transzkarbamiláz- (OTC-) hiány kimutatása újszülöttkori súlyos hyperammonaemia hátterében molekuláris genetikai vizsgálattal *Gyermekgyógyászat* 65(2): 104-109.

[4] Buglyo G, Magyar Z, Romicsne Gorbe E, Banusz R, Csoka M, Micsik T, Berki Z, Varga P, Sapi Z, Nagy B. (2019) Quantitative RT-PCR-based miRNA profiling of blastemal Wilms' tumors from formalin-fixed paraffin-embedded samples, *J Biotechnol* 298: 11-15. IF:3,163

11. Köszönetnyilvánítás:

Mindenekelőtt szeretném megköszönni feleségemnek és gyermekeimnek a dolgozat megírásának ideje alatt irántam tanúsított megértő szeretetét. Szeretném megköszönni kollégámnak és barátomnak Dr. Gasparics Ákosnak a rengeteg segítséget és biztatást, melyet a közlemények és az értekezés írása közben tőle kaptam. Szeretném kifejezni hálámat és nagyrabecsülésemet témavezetőmnek, Dr. Romicsné Görbe Évának, az iránymutatásáért, motiválásáért és a szeretetteli gondoskodásáért, amivel a pályám során folyamatosan körülvett, mindig átsegítve a felmerülő nehézségeken. Szeretném megköszönni klinikánk korábbi és jelenlegi igazgatójának Prof. Dr. Rigó Jánosnak és Prof. Dr. Ács Nándornak a biztató ösztönzést, ami nélkülözhetetlen volt a dolgozat megszületéséhez. Szeretnék köszönetet mondani kollégámnak Dr. Joó József Gábornak, az első publikációs próbálkozásokban nyújtott türelmes és megértő segítségéért, majd a későbbi közlemények gondos áttekintéséért.

Szeretném megköszönni összes kollégámnak a tőlük kapott segítséget, amivel lehetővé tették, hogy dolgozatomat megírhasam. Külön is szeretném megköszönni Dr. Fanczal Eszternek az angol nyelvű közlemények megírásában nyújtott segítségét. Közvetlen kollégáim közül kiemelten szeretnék köszönetet mondani Dr. Berecz Botondnak, Dr. Pete Barbarának, Dr. Jeager Juditnak, Dr. Harmath Ágnesnek és Dr. Magyar Zsófiának, valamint Dr. Kollár Tímeának a közlemények megírásában nyújtott segítségükért. Kollégáim áldozatos munkájának köszönhető, hogy intézményünkkel kapcsolatban nemzetközi szinten is kiemelkedő eredményeket publikálhattam.

A magyarországi adatok feldolgozását a NIC adatbázis tette lehetővé, szeretném hálás köszönetemet kifejezni az adatbázis létrehozásáért és gondozásáért Dr. Valek Andreának, és Dr. Szabó Miklósnak. Kettőjüknek nemcsak az adatszolgáltatásért, hanem az adatok alapján készült közlemény gondos bírálatáért is hálával tartozom. Szeretném megköszönni az adatszolgáltatást végző kollégák munkáját, akik tevékenységükkel lehetővé tették az egész magyarországi populáció vizsgálatát.

Végezetül utolsóként, de nem utolsó sorban, szeretném megköszönni húgomnak, Varga Zsófiának, a Magyar Biostatistikai Társaság volt titkárának a statisztikai elemzésekben nyújtott segítségét, szüleimnek: édesanyámnak és édesapámnak a dolgozat nyelvhelyességének ellenőrzésében és szerkesztésében nyújtott segítségét.