

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Mortaliteyi Etkileyen Faktörler

Barbaros Ilkkan*, M. Vural*, A. Erdem**, S. Özbek*, Y. Perk***, Ö. İler****

ÖZET. Çalışmamızda üç yıllık dönemde ünitemizin mortalitesi ve nedenleri değerlendirildi. 2 ve 3. derece bakım ünitelerinde 1 Ocak 1993 ile 31 Aralık 1995 tarihleri arasında izlenen tüm olguların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bu dönemde eksitus olan olgular gestasyon yaşları, doğum ağırlıkları, ölüm zamanları, ölüm nedenleri, ölüm zamanı ile ölüm nedenleri arasındaki ilişki, ölüm zamanı ve doğum ağırlığı arasındaki ilişki, ölüm zamanları ve enfeksiyon arasındaki ilişki ve ölüm nedenlerinin mortaliteye etkisi açısından değerlendirildi. Gestasyon yaşlarına göre olguların %80'ini (119/148) pretermiler oluşturuyordu. Mortalite 28 haftadan küçük olgularda diğer olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p = 0.05$). Otuziki haftadan sonra mortalite anlamlı olarak düşüyordu ($p = 0.05$). Solunum sistemi hastalıkları (%45, 67/149) ve enfeksiyonun (%22, 33/149) en önemli iki ölüm nedeni olduğu görüldü. Sonuç olarak ünitemizin mortalitesini belirleyen faktörler değerlendirildiğinde RDS ve sepsise bağlı mortalitenin önemli rol oynadığı gözlenmektedir. RDS'li olgularda surfaktan kullanımı ve bu olgularda yoğun bakım gereksiniminin azalması enfeksiyon sıklığını ve ona bağlı mortaliteyi azaltır.

Anahtar Kelimeler .Yenidoğan .Mortalite.

Factors Affecting Mortality in Neonatal Intensive Care Units

SUMMARY. The mortality and its causes were evaluated in three years of period in our unit the data of all cases were retrospectively evaluated during January 1993 and December 1995 in second and third levels of neonatal care unit. The relationship between gestational age, birth weight, infection, time of death, possible reasons of death were investigated. 80% (119/148) of cases were preterm, and the mortality of neonates smaller than 28th. gestational week was significantly high ($p = 0.05$) while mortality greater than 32 nd. weeks of gestational week was significantly low ($p = 0.05$). Respiratory disease (45%) and infections (22%) were the most two important factors contributing to mortality. In conclusion respiratory diseases and sepsis are the leading causes of mortality in our unit evaluating the reasons causing mortality in our unit; Respiratory Distress Syndrome (RDS) and infections are an important factors. The use of surfactant in cases with RDS and the decreasing necessity of intensive care result in lower mortality rate.

Key Words .Newborn .Mortality.

Günümüzde neonatal mortalite ülkelerin gelişmişlik göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir. Son otuz yılda perinatal ve neonatal bakımdaki ilerlemeler sonucu neonatal mortalitede dramatik bir azalma sağlanmıştır. Neonatal mortaliteyi düşük doğum ağırlıklı olgularda alınan sonuçlar belirler. Yayınlara bakıldığında çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda mortalite

surfaktan öncesi dönemde 1950'lerde % 90'dan prenatal ve postnatal koşulların düzeltilmesi ile 1980'lerde % 50'lere indirilebilmiştir^{1,3}. Buna rağmen 1984 yılında yapılan bir değerlendirmede 1000 g. altındaki olgularda bakım vermenin akıllıca olmadığı belirtilmiştir⁴. Ancak 1980'li yıllardan itibaren yenidoğan yoğun bakımında önemli gelişmeler olmuştur^{5,6}. Seksenli yılların sonunda

* Uzm. Dr.; Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

** As. Dr.; Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

*** Doç. Dr.; Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**** Prof. Dr.; Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

surfaktanın yaygın kullanımıyla mortalite 750 g altındaki olgularda % 44, 750-1000 g arası olgularda % 28'e düşürülmüştür⁷. Yoğun bakım ünitelerinin koşulları bakım verebilecekleri en düşük doğum ağırlıklı bebeği belirler. Ünitenin şartlarını belirlemenin en objektif kriterlerinden biri de mortalite istatistikleridir.

Bilindiği gibi ülkemizde de son yıllarda farklı koşullara ve hasta popülasyonlarına sahip çok sayıda yenidoğan ünitesi hizmet vermeye başlamıştır. Biz çalışmamızda 1993 yılı başından itibaren 2 ve 3. derecede bakım ünitesi de faaliyete geçen Neonatoloji Bilim Dalı'mızın mortalitesini ve onu belirleyen koşullarını değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metot

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın ve Doğum Hastalıkları'nda doğan tüm yenidoğanların bakım ve tedavisinden bilim dalımız sorumludur. Bilim dalımız 1, 2 ve 3. derecede bakım vermektedir. İlk fizik muayenesi sonucu sağlıklı term yenidoğanlar anne yanında izlenmektedir. Birinci derecede bakım veren bebek odasında 2000 g üzerindeki sağlıklı oral beslenen preterm, kısa süreli gözlem ve fototerapi gerektiren olgular izlenmektedir. İkinci derece bakım ünitemizde beslenme sorunu olan preterm, fototerapi gerektirenler ve 3. derecede bakım ünitesinde yoğun bakım sorunları çözülen olgular izlenmektedir. Üçüncü derecede bakım ünitemizde çok düşük doğum ağırlıklı olgular, solunum sorunu olan, sistemik enfeksiyonu olan, nörolojik veya kardiyolojik sorunları olan tüm yenidoğanlar izlenmektedir. İkinci derece bakım ünitesi 1/8, 3. derecede bakım ünitesi 1/3-1/6 hemşire/hasta oranı ile hizmet vermektedir. İkinci ve 3. derece bakım ünitelerine Kadın Doğum Kliniğimiz dışında doğmuş yenidoğanlarda kabul edilmektedir. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı 2 ve 3. derece bakım ünitelerinde 1 Ocak 1993 ile 31 Aralık 1995 tarihleri arasında izlenen tüm olguların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bu dönemde eksitus olan olgular gestasyon yaşları, doğum ağırlıkları, ölüm zamanları, ölüm nedenleri, ölüm zamanı ile ölüm nedenleri arasındaki ilişki, ölüm zamanı ve doğum ağırlığı arasındaki ilişki, ölüm zamanları ve enfeksiyon arasındaki ilişki ve ölüm nedenlerinin mortaliteye etkisi açısından değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirme için Yates testi kullanıldı.

Bulgular ve Sonuçlar

Gestasyon yaşlarına göre değerlendirildiğinde olguların % 80.4'ünü (119/148) preterm oluşturuyordu. Gestasyon yaşına göre mortalite 28 haftadan küçük olgularda diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Otuziki haftadan sonra mortalite anlamlı olarak düşüyordu ($p < 0.05$) (Tablo: I).

Tablo: I- Eksitus olan olguların gestasyon haftasına göre dağılımı

Gestasyon Haftası	Toplam Olgu Sayısı (n)	Eksitus Lethalis (%) (n)
< 28	41	33 (78)
28 - 32	170	55 (32)
33 - 37	221	32 (14)
38 - 42	251	29 (12)
TOPLAM	682	149 (21.8)

Doğum ağırlığına göre mortalite 1000 g altındaki olgularda diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.05$). 1500 g altı olgularda mortalite % 48 (49/186) bulundu. 1500 g altındaki ölümler tüm ölümlerin % 60'ını (89/149) oluşturuyordu. 1500 g'dan büyük olgularda mortalite anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). 2500-4000 g ağırlıklı grupta mortalitede 2000-2500 g arasındaki olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Tablo: II).

Tablo: II- Olguların doğum tartısına göre dağılımı

Ağırlık	Toplam Olgu Sayısı (n)	Eksitus Lethalis (%) (n)
500 - 999	53	42 (79)
1000 - 1499	133	47 (35)
1500 - 1999	151	20 (13)
2000 - 2499	107	8 (7)
2500 - 4000	239	32 (13)
TOPLAM	682	149 (21.8)

Ölüm nedenleri arasında solunum sistemi hastalıkları ilk sırayı alıyordu. Kırküç olgu yaşamın ilk 72 saatinde yoğun bakım tedavisine rağmen solunum sıkıntısı sendromu (Respiratuar Distres Sendromu, RDS) nedeniyle kaybedildi; olguların % 49'u (21/43) 1000 g'ın, % 86'sı (37/43) 1500 g'ın altındaydı; 1000 g altındaki olguların % 81'i (17/21) normal veya makat doğumuydu. Pnömoni tanısıyla kaybedilen olguların 5'i konjenital pnömoni, 13 olgu yardımcı ventilasyon sonucu gelişen nozokomiyal pnömoniydi. Ağır mekonyum aspirasyonu olan 4 olgu yardımcı venti-

lasyon desteğine rağmen kaybedildi. İki preterm RDS'ye bağlı pnömotoraks, 1 term olgu sebebi bilinmeyen pnömotoraks nedeniyle kaybedildi (Tablo: III). Olguların % 22'si (33/149) sepsis ve menenjit nedeniyle kaybedildi; bunların % 18'i (26/149) prematüreydi. Nekrotizan enterokolit (NEC) nedeniyle ölen 13 preterm olgunun % 85'i (11/13) 1500 g altındaydı. Böbrek yetersizliği olan olguların % 64'ü (7/11) 1000 g altındaydı, 1 term olgu konjenital nefrotik sendroma bağlı böbrek yetersizliği nedeniyle kaybedildi (Tablo: III). Onbir olgu yaşamla bağdaşmayan konjenital anomalileri, 7 olgu Hipoksik İskemik Ansefalopati, 2 olgu medikal tedaviye yanıt alınamayan patent ductus arteriosus a(PDA) bağlı kalp yetersizliği ile kaybedildi. Üç olgunun ölüm nedeni anlaşılamadı (Tablo: III).

Tablo: III- Olguların ölüm nedenlerine göre dağılımı

	Sayı (n)	Eksitus Lethalis (%) (n)
RDS	143	43 (30)
Pnömoni	54	17 (31)
Mekonyum aspirasyonu	21	4 (19)
Pnömotoraks	8	3 (38)
Sepsis	97	25 (26)
Menenjit	14	8 (57)
NEC	15	13 (87)
Böbrek yetersizliği	26	12 (46)
HIE	16	7 (44)
Ağır multipl anomali*	12	4 (33)
Konjenital siyanotik kalp anomali**	14	4 (29)
Meningomyelosele***	8	3 (38)
PDA	15	2 (13)
Hydrops fetalis	2	1 (50)
Nedeni bilinmeyen	-	3
TOPLAM		149

* Yaşamla bağdaşmayan major anomalili

** Ekokardiografi ile tanısı konmuş ve operasyon şansı olmayan olgular

*** Nöroşürüji ile görüşülen ve operasyon endikasyonu olmayan olgular

Olgular ölüm zamanına göre değerlendirildiğinde ilk 48 saat içinde % 33'ü (50/149) solunum sistemi hastalıkları nedeniyle kaybedildi. Bu grubun % 28'ini (42/149) RDS'ye bağlı ölümler oluşturuyordu. Diğer olguların dağılımı tablo IV'de görülmektedir (Tablo: IV).

Olguların % 38'i (56/149) yedinci günden sonra kaybedildi. Yirmidört olgu sepsis ve menenjit, 10 olgu nekrotizan enterokolit, 6 olgu böbrek yetersizliği nedeniyle kaybedildi; iki olgunun ölüm nedeni anlaşılamadı; diğer olguların dağılımı tablo IV'de görülmektedir (Tablo: IV).

İlk 48 saatte ölen 1500 g altındaki olgular tüm ölümlerin % 29'unu (43/149) oluşturuyordu (Tablo: V); bunların % 86'sı (37/43) RDS nedeniyle kaybedildi. Aynı dönemde 2500-4000 g ağırlığındaki olguların 7'si yaşamla bağdaşmayan major anomali, 3 olgu ağır mekonyum aspirasyonu ve 1 olgu pnömotoraks ile kaybedildi.

Tablo: IV- Ölüm nedenleri ile zamanı arasındaki ilişki

Tablo: IV- Ölüm nedenleri ile zamanı arasındaki ilişki

	RDS	Pnömoni	Mek asp.	Sepsis	Menenjit	Major HIE	Anomali	Böbrek yet.	NEC	Diğer
0-24 saat	24	2	1	2	0	0	3	0	0	1
24-48 saat	18	3	2	1	1	0	4	1	1	1
48-72 saat	1	2	1	2	0	0	0	1	1	0
72 saat-7 gün	0	7	0	2	1	4	1	3	1	1
7-28 gün	0	3	0	17	6	2	2	5	7	6
> 28 gün	0	0	0	1	0	1	1	2	3	0
Toplam	43	17	4	25	8	7	11	12	13	9

Tablo: V- Eksitus zamanı ile doğum ağırlığı arasındaki ilişki

	500-1000 g	1000-1500 g	1500-2000 g	2000-2500 g	2500-4000 g	Toplam
0-24 saat	12	12	3	2	4	33
24-48 saat	10	9	3	3	7	32
48-72 saat	3	2	1	1	1	8
72 saat - 7 gün	4	7	4	-	5	20
7-28 gün	10	15	9	1	13	48
> 28 gün	3	2	-	1	2	8
TOPLAM	42	47	20	8	32	149

Üçüncü günden sonra ölen 1500 g altındaki olgular tüm ölümlerin % 28'ini (41/149) oluşturuyordu (Tablo: V); bebeklerin % 9'u (14/149) sepsis ve menenjit, % 4.6'sı (7/149) pnömoni % 6'sı (9/149) NEC, % 4.6'sı (7/149) böbrek yetersizliği nedeniyle kaybedildi. Aynı dönemde 2500-4000 g ağırlığındaki olguların 6'sı sepsis, 3 olgu major anomali, 6 olgu HIE, 2 olgu böbrek yetersizliği, 1 olgu pnömotoraks, evde doğan 1 olgu bilinmeyen bir nedenle DIC tablosuyla kaybedildi.

Ünitemizde son üç yılda 97 olgu sepsis tanısıyla tedavi edildi. Bunların % 22.5'u (42/186) 1500 g altında, % 16.4'ü (73/444) 2500 g altındaydı. Sepsise bağlı mortalite 1500 g altındaki olgularda genel mortalitenin % 12'sini (18/149) oluşturuyordu; 2500 g altındaki olgularda bu oran % 17.5 (26/149) bulundu (Tablo: VI).

İlk 48 saat içinde 4 olgu sepsis veya menenjit tanısıyla kaybedildi; tümü düşük doğum ağırlıklı olgulardı (Tablo: VI), üç olgunun erken membran rüptürü vardı, 1 olguda peritonite eşlik eden sepsis gelişti.

Tablo: VI- Eksitus zamanı ve ağırlıkla sepsis ve menenjit ilişkisi

	500-1000 g	1000-1500 g	1500-2000 g	2000-2500 g	2500-4000 g
0-24 saat	0	2	0	0	0
24-48 saat	0	0	1	1	0
48-72 saat	0	1	1	0	0
72 saat - 7 gün	0	3	0	0	0
7-28 gün	7	4	5	0	7
> 28 gün	0	1	0	0	0
TOPLAM	7	11	7	1	7

Sepsis veya menenjitli olguların % 82'si (27/33) 72 saatten sonra kaybedildi (Tablo: VI). Sepsis tanısı alan ve 2500-4000 g ağırlığındaki 7 olgunun ikisinde uzun süreli yardımcı ventilasyon gerektiren (9 ve 11 gün) ağır mekonyum aspirasyonu, bir olguda uzun süre yardımcı ventilasyon gerektiren HIE, iki olguda uzun süre yardımcı ventilasyon gerektiren konjenital pnömoni vardı, iki olgu sepsis ön tanısıyla Kadın Doğum Kliniği dışından kabul edilmiş ve tanısı kesinleşmiş bebeklerdi.

Tartışma

Son on yılda neonatal mortaliteyi düşüren önemli faktörlerden biri surfaktan kullanımımızdır¹³. Yapılan çok merkezli çalışmalar surfaktanın yararlılığını kanıtlamaktadır⁸⁻¹². Özellikle surfaktan kullanımının yaygınlaşmasıyla çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda neonatal mortalite % 17'ye düşürülmüştür¹⁴. 1000 g altındaki olgularda sonuçlar üniteler arasında belirgin farklılıklar gösterebilmektedir. Güney Afrika'dan Thompson ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada 1000 g altı mortalite % 58, 1000 g üstü % 17 bulunmuştur¹⁵. Bizim üç yıllık sonuçlarımız 1000 g altındaki olgularda % 79 olan mortalitemizin istatistiklere göre oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. Olgularımızda surfaktan kullanamamamız, RDS ve bu olgularda uzun süreli ventilasyon gereksinimi sonucu gelişen nozokomiyal pnömoniyle ölümleri arttırmaktadır (Tablo: III).

Wise ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre 1500 g altındaki yenidoğanlar ilk 30 günde tüm ölümlerin % 64.2'sini oluşturmaktadır¹⁶. Ünitimizde bu oran % 60 bulunmuştur (Tablo: II). 1983-1984 yıllarında yayınlanan bir çalışmada değişik Avrupa ülkelerinde neonatal mortalite 1500 g altındaki olgularda % 52-86 arasında bulunmuş¹⁷, İtalya'da yapılan çok merkezli bir

çalışmada 1500 g altındaki yenidoğanlarda mortalite % 33 bulunmuş¹⁸; ünitimizde 1500 g altı olgularda mortalite % 48 bulunmuştur (Tablo: II). Bu değer gelişmiş ülkelerin 80'li yılların sonuçlarını yansıtmaktadır.

Ünitimizde enfeksiyonlar önemli bir ölüm nedeni olarak görülmektedir (Tablo: II). Read ve arkadaşları 4600 olguda yaptıkları değerlendirmede düşük doğum ağırlığının enfeksiyona bağlı mortaliteyi arttırdığını göstermişlerdir¹⁹. Ünitimizin 1500 g altında % 22.5 olan sepsis sıklığı Fanaroff ve arkadaşlarının yaptıkları çok merkezli çalışmada buldukları % 17'lik orana göre yüksektir²⁰. Ünitimizde tedavi gören 1500 g altındaki olgularının % 10'unun sepsis nedeniyle eksitus olması literatür bulgularını desteklemektedir (Tablo: II, VI). Bilindiği gibi sepsise bağlı mortalite gram (-) bakterilerde yüksektir; Hervas ve arkadaşları gram (-) bakteri sepsisinde mortaliteyi % 44 bulmuşlardır²¹. Bu nedenle ünitimizde gram (-) bakterilerin etken olarak ilk sırayı alması sepsise bağlı mortalitenin artmasına ek bir neden olarak gösterilebilir.

Yoğun bakım ünitelerinde böbrek yetersizliği sıklığı % 6-8 olarak bildirilmektedir²². Ünitimizde bu oran % 8 bulunmuştur. Ancak mortalitemiz Stapleton ve arkadaşlarının bildirilen % 50'den yüksek bulunmuştur (Tablo: III)²³.

NEC olgularının ünitelerinin mortalitesinin % 6'sını oluşturmaktadır ve olguların çoğunluğunu 1500 g altındaki olgular oluşturmaktadır^{24,25}. Bu oranlar ünitimizin mortalite istatistiğiyle uyusmaktadır (Tablo: II).

Yaşama bağlı doğum anomalileri ve yoğun bakım desteğinde aşırı kaybedilen HIE'li olgular ünitimizin mortalitesinin % 12'sini oluşturmaktadır. Bu da günümüz koşullarında antenatal tanı ve izlenimi optimal koşullara ulaştırarak aşabileceğimiz bir sorun olarak görülmektedir.

Sonuç olarak ünitimizin mortalitesini belirleyen faktörler değerlendirildiğinde RDS ve sepsise bağlı mortalitenin önemli rol oynadığı gözlenmektedir. RDS'li olgularda surfaktan kullanımıyla mortalite belirsiz olarak azaltılabilir ve bu olgularda yoğun bakım gereksiniminin azalması enfeksiyon sıklığını ve ona bağlı mortaliteyi azaltır. Bunun yanında gebelik izleminin düzenli olması, HIE mekonyum aspirasyonu ve anomalili bebek ağırlığı azaltacak ve düşük doğum ağırlıklı olguların optimal koşullarda yenidoğan yoğun bakım ünitesine transportuyla mortalitede belirgin azalma sağlanabilecektir.

Uzm. Dr. Barbaros ILIKKAN
Saffet Rona Sk. No: 6/10
Tel: Ev : (0216) 346 95 19
İş : (0212) 530 37 35
Fax : (0212) 586 15 95
Kızılıtoprak / İSTANBUL

Kaynaklar

1. Saigal S, Rosenbaum P, Hatersley B et al: Decreased disability rate among 3 year old survivors weighing 501 to 1000 g at birth and born to residents of a geographically defined region from 1981 to 1984 compared with 1977 to 1980 Journal of Pediatrics 114: 839-846, 1989.
2. Pharoah POD, Alberman ED: Annual statistical review. Arch of Dis in Childhood 65: 147-151, 1990.
3. Koops BL, Morgan LJ, Bottaglia FC: Neonatal mortality risk in relation to birth weight and gestational age: Update Journal of Pediatrics 101: 969-977, 1986.
4. Walker D et al: Cost benefit analysis of neonatal intensive care for infants weighting less than 1000 g at birth Pediatrics 74: 20-25, 1984.
5. Hack M, Merkatz J, Jones P et al: Changing trends of neonatal and postneonatal deaths in very low birth weight infants. Am J Obstet Gynecol 137: 797-780, 1980.
6. Hack M, Fanaroff A: Outcomes of extremely low birth weight infants between 1982 and 1988 N Eng J Med 32: 1642-1647, 1989.
7. Development outcome in extremely premature infants. Ped Clin of North America 40: 937-995, 1993.
8. Allen M, Donohue P, Dusman A: The limit of viability: Neonatal outcome of infants born at 22 to 25 weeks. N Eng J Med 329: 1597-1601, 1993.
9. Collaborative European Multicenter Study Group: Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: An international randomized clinical trial Pediatrics 82: 683-691, 1988.
10. Dunn MS, Shennan AT, Hoskins EM et al: Two year follow up infants enrolled in a randomized trial of surfactant replacement therapy for prevention of neonatal respiratory distress syndrome. Pediatrics 82: 543-547, 1988.
11. Ten center study group. Ten center trial of artificial surfactant in very premature babies. Br Med Journal 249: 991-997, 1987.
12. Schwartz RM, Luby AM, Scanlon JW et al: Effect of surfactant on morbidity, mortality and resource use in newborns weighing 500 to 1500 g N Eng J Med 330: 1476-1480, 1994.
13. Jobe A: Pulmonary surfactant therapy. N Eng J Med. 328: 861-868, 1993.
14. Hamvas A, Wise PH, Yank RK et al: The influence of the wider use of surfactant therapy on neonatal mortality among black and whites. N Eng J Med 334: 1635-1640, 1996.
15. Thompson CM, Buccimazza SS, Webster J, et al: Infants of less than 1250 g birth weight at Groote hospital outcome at 1 and 2 years of age. Pediatrics 91: 961-967, 1993.
16. Wise PH, Wampler N, Barfield W: The importance of extreme prematurity and low birth weight to US mortality patterns implications for prenatal care and women's health. J Am Med Wom Assoc 50: 152-155, 1995.
17. European Community Collaborative Study of Outcome of Pregnancy between 22 and 28 weeks Gestation Working Group on the very Low Birth Weight Infant Mc 11 waine GM, Glasgow Royal Maternity Hosp, Scotland Lancet 336: 782-784, 1990.
18. Italian Multicenter Study on Very Low Birth Weight Babies. Neonatal Mortality and Two Year Outcome. Institutodi Pediatria, Roma, Istituto per l'Infanzia di Trieste, Istituto Superiore di Sanita, Roma; et al. Acta Paediatr 83: 391-396, 1994.
19. Read JS, Clemens JD, Klebanoff MA: Moderate low birth weight and infectious disease mortality during infancy and childhood. Am J Epidemiol 140: 721-733, 1994.
20. Fanaroff AA: A controlled trial of Intravenous Immune Globulin to reduce nosocomial infection in very low birth weight infants. N Eng J Med 330: 1107-1113, 1994.
21. Hervas JA, Alomar A, Salva F et al: Neonatal sepsis and meningitis in Mallorca, Spain, 1977-1991. Clin Infect Dis 16: 719-724, 1993.
22. Frank GB, John LE: Nephrological problems in the newborn. In: NRC Robertson Textbook of Neonatology. London: Churchill Livingstone, 1992, pp 839-851.
23. Stapleton FB, Jones DB, Green RS: Acute renal failure in neonates: incidence, etiology and outcome. Pediatric Nephrology 1: 314-320, 1987.
24. Brans YV, Escobedo MB, Hayashi RH et al: Perinatal mortality in a large perinatal center. Am Obs and Gynecol 148: 284-289, 1984.
25. Pokorny WJ, Garcia-Prats JA, Barry YN: Necrotizing enterocolitis: Incidence, operative care and outcome. Journ of Ped Surg. 21: 1149-1154, 1986.