

Reetta Sahla

PIKKUKESKOSTEN HOIDON JA NEONATAALIDIAGNOOSIEN KEHITYS
TYKSISSÄ VUOSINA 2011–2014

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Kevätlukukausi 2019

Reetta Sahla

PIKKUKESKOSTEN HOIDON JA NEONATAALIDIAGNOOSIEN KEHITYS
TYKSISSÄ VUOSINA 2011–2014

Kliininen laitos

Kevätlukukausi 2019

Vastuhenkilö: Liisa Lehtonen

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

SAHLA, REETTA: Pikkukeskosten hoidon ja neonataalidiagnoosien kehitys Tyksissä vuosina 2011–2014

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 37 s.
Lastentautioppi
Maaliskuu 2019

Keskoslapsen elämän varhaisvaiheeseen liittyy merkittävä sairastumisriski. Tärkeimpiä keskosuuteen liittyviä neonataalidiagnooseja ovat hengitysvaikeusoireyhtymä, bronkopulmonaalinen dysplasia, avoin valtimotiehyt, nekrotisoiva enterokoliitti, infektiot, aivoverenvuodot ja verkkokalvosairaus. Opinnäytetyössäni keskityn Tyksin vastasyntyneiden teho-osastolla hoidettujen pikkukeskosten (alle 32+0 raskausviikolla tai alle 1500 gramman painoisena syntyneet keskoset) hoitokäytäntöihin sekä hoidon laatuun neonataalidiagnoosien valossa ja vertailen Tyksin tuloksia kansainvälisiin tuloksiin. Opinnäytetyötäni voidaan hyödyntää Tyksin vastasyntyneiden teho-osaston hoidon laadun kehittämisen sekä keskoslapsen omaisten informoinnissa koskien lapsen sairastumisriskiä.

Tutkimusaineistonani oli Tyksin vastasyntyneiden teho-osastolla vuosina 2011–2014 hoidetut pikkukeskoset. Heistä oli kerätty Vermont Oxford Network- ja THL-paperilomakkeisiin tarkasti määritellyjä tietoja synnytyssalista ja vastasyntyneiden teho-osastolta. Paperilomakkeiden tiedot siirrettiin Excel-tiedostoon, minkä jälkeen muodostin aineistosta taulukoita ja kuvaajia SAS JMP 11 -ohjelmiston avulla. Vertailen Tyksin tuloksia tietyiltä osin yhdysvaltalaisiin, ranskalaisiin ja norjalaisiin tuloksiin.

Opinnäytetyöni perusteella voidaan todeta, että Tyksissä pikkukeskosten kuolleisuus, synnytyssali-intubaatioiden määrä, myöhäisen sepsiksen ilmaantuvuus ja vakavien aivoverenvuotojen ilmaantuvuus olivat selvästi matalammat kuin vertailumaissa. Myös antenataalisteroidin anto onnistui Tyksissä selvästi vertailumaita paremmin, mikä on omiaan parantamaan keskoslapsen ennustetta. Myös bronkopulmonaalisen dysplasian, nekrotisoivan enterokoliitin ja vaikea-asteisen keskosien verkkokalvosairauden ilmaantuvuus oli jonkin verran pienempi Tyksissä kuin vertailumaissa. Neljän vuoden ajanjakso oli liian lyhyt antamaan arviota Tyksin hoidon tai neonataalidiagnoosien kehittymisestä, mutta se mahdollisti kokonaiskuvan muodostamisen neonataalidiagnoosien yleisyydestä eri raskausviikoilla. Opinnäytetyöni perusteella voidaan myös todeta, että alle 28+0 raskausviikolla syntyneet ja raskausviikolla 28+0 tai myöhemmin syntyneet pikkukeskoset ovat kaksi aivan erilaista potilasryhmää kuolleisuuden, neonataalidiagnoosien ja hoidon tarpeen suhteen.

Asiasanat: pikkukeskonen, kuolleisuus, neonataalidiagnoosi

SISÄLLYS

1. JOHDANTO	2
2. TÄRKEIMMÄT NEONATAALIDIAGNOOSIT, NIIDEN EHKÄISY JA HOITO	2
2.1. Antenataalinen steroidi	2
2.2. Hengitystiesairaudet ja hengityksen hoito	2
2.2.1. Intubaatio synnytyssalissa	3
2.2.2. Keskosen hengitysvaikeusoireyhtymä	3
2.2.3. Bronkopulmonaalinen dysplasia	3
2.2.4. Ilmarinta	4
2.2.5. Hengityskonehoito	4
2.3. Avoin valtimotiehyt	4
2.3.1. Avoimen valtimotiehyen hoito	5
2.4. Nekrotisoiva enterokoliitti	6
2.5. Infektiot	7
2.6. Aivoverenvuodot	8
2.7. Keskosen verkkokalvosairaus	8
3. AINEISTO JA MENETELMÄT	9
4. TULOKSET	9
4.1. Syntyneet pikkukeskoset	9
4.2. Kuolleisuus	9
4.3. Antenataalinen steroidi	10
4.4. Hengityksen hoito ja hengitysteiden sairaudet	10
4.4.1. Intubaatio synnytyssalissa	10
4.4.2. Keskosen hengitysvaikeusoireyhtymä ja surfaktanttihoito	10
4.4.3. Bronkopulmonaalinen dysplasia ja deksametasoni	10
4.4.4. Ilmarinta	11
4.4.5. Hengityskonehoito	11
4.5. Avoin valtimotiehyt	12
4.5.1. Avoimen valtimotiehyen lääkehoito	12
4.5.2. Leikkaushoito	12
4.6. Nekrotisoiva enterokoliitti	12
4.7. Myöhäinen sepsis	13
4.8. Aivoverenvuodot	13
4.9. Keskosen verkkokalvosairaus	14
5. POHDINTA	14
5.1. Tutkimuksen vahvuudet	16
5.2. Tutkimuksen rajoitukset	16
5.3. Tutkimuksen merkitys	16
6. KUVAT	18
7. LÄHTEET	34

1. JOHDANTO

Tässä lääketieteen lisensiaatin tutkintoon kuuluvassa kirjallisessa opinnäytetyössäni keskityn Turun yliopistollisen keskussairaalan (Tyks) vastasyntyneiden teho-osastolla hoidettujen pikkukeskosten hoitokäytäntöihin sekä hoidon laatuun neonataalidiagnoosien valossa. Hoitokäytäntöjä ja neonataalidiagnooseja Tyksissä vuosina 2011–2014 verrattiin kansainvälisiin lukuihin. Opinnäytetyöni tuloksia voidaan hyödyntää Tyksin vastasyntyneiden teho-osaston hoidon laadun kehittämisessä.

2. TÄRKEIMMÄT NEONATAALIDIAGNOOSIT, NIIDEN EHKÄISY JA HOITO

2.1. Antenataalinen steroidi

Antenataalisen steroidin anto pienentää ennenaikaisuuteen liittyvien vaikeiden sairauksien ilmaantuvuutta sekä tiettyjen keskoselle potentiaalisesti haitallisten hoitotoimenpiteiden tarvetta. Näitä ovat neonataalikuolleisuus, keskosien hengitysvaikeusoireyhtymä, aivoverenvuodot, nekrotisoiva enterokoliitti, varhaiset systeemi-infektiot ja mekaanisen ventilaation tarve (Roberts ym. 2017). Kortikosteroidin annon ajatellaan erityisesti kypsyttävän ennenaikaisen lapsen keuhkoja. Suomessa yleinen ohje on, että steroidi annetaan odottavalle äidille, jos ennenaikaisen synnytyksen uhka ilmenee raskausviikoilla 22+5–34+6 (Ennenaikainen synnytys: Käypä hoito -suositus 2018).

2.2. Hengitystiesairaudet ja hengityksen hoito

Ennenaikaisuuden suurimpia haasteita on keuhkojen kehittymättömyys. Keuhkorakkuloita eli alveoleja alkaa muodostua 28.–32. raskausviikolla, ja alveolien pintajännitystä vähentävän surfaktantin erityis alkaa yleensä 30.–38. raskausviikolla. Lisäksi täysaikaisen raskauden loppuvaiheessa hypotalamuksen aktivaatiota seuraava kortikosteroidien lisääntynyt erityis kiihdyttää keuhkojen kypsymistä. (Hallman 2012). Keskosella edellä mainitut keuhkojen kehitysaskeleet ovat vielä kesken tai täysin ottamatta, mikä on omiaan aiheuttamaan ongelmia vastasyntyneisyyskaudella, mutta myös myöhemmin.

2.2.1. Intubaatio synnytyssalissa

Vastasyntyneen intubaatio on hyvin kajoava toimenpide, ja siksi sitä pyritään välttämään mahdollisuuksien mukaan. Syntymän jälkeen pikkukeskosen hengityksen tukemisessa pyritään ensisijaisesti käyttämään ylipainehengityshoitoa, sillä sen on todettu vähentävän intubaatiota ja surfaktantin annon tarvetta (Finer ym. 2010).

2.2.2. Keskosen hengitysvaikeusoireyhtymä

Keskosen hengitysvaikeusoireyhtymä eli RDS on surfaktantin puutoksesta johtuva yleinen keskosen hengitysvaikeuden aiheuttaja ensimmäisten elinvuorokausien aikana. Surfaktantin puutoksen vuoksi keuhkorakkulat avautuvat heikosti ja keuhkotuuletus on rajoittunutta. Diagnoosi perustuu kliiniseen kuvaan sekä keuhkokuvalöydökseen. Keuhkojen röntgenkuvassa näkyy sairauden vaikeusasteesta riippuen kuviolisää, ilmabronkogrammia, sameutta ja varjostumaa (Blanco ym. 2017).

Surfaktantti on keskeisessä asemassa RDS:n hoidossa. Surfaktantti annostellaan suoraan hengitysteihin joko intubaatioputken kautta tai ylipainehoidon aikana ohuella katetrilla. Synnytyssalissa surfaktanttia annetaan profylaktisesti vain hyvin ennenaikaisille keskosille, joiden tila vaatii välitöntä intubaatiota. Myös suuressa RDS-riskissä oleville spontaanisti hengittäville keskosille on annettu profylaktisesti surfaktanttia joko väliaikaisen intuboinnin tai katetroinnin avulla, mutta vuonna 2012 tehdyn systeemisen kirjallisuuskatsauksen (Rojas-Reyes ym. 2012) mukaan tästä on enemmän haittaa kuin hyötyä. Muissa tapauksissa surfaktanttia annetaan teho-osastolla selektiivisesti keskosille, joilla on varmennettu RDS. (Elvytys (vastasyntynyt): Käypä hoito -suositus 2014)

2.2.3. Bronkopulmonaalinen dysplasia

Bronkopulmonaalinen dysplasia (BPD) on monitekijäinen krooninen keuhkosairaus, joka voi kehittyä keskoselle muun muassa keuhkojen alikehittymisen, tulehduksen, koneellisen hengitystukihoidon ja lisähapen annon vaikutuksesta (Coalson ym. 1999). Sairaudessa keuhkokuksessa on kroonista inflammaatiota ja kudostuhoa (Blanco ym. 2017). Diagnoosiin vaaditaan, että keskosella on lisähapen tarvetta vielä 36 raskausviikolla. Sairaudelle luonteenomaisena on pitkittynyt hengitystuen tarve, uusiutuvat hengitystieinfektiot ensimmäisinä elinvuosina ja aikuisuuteen saakka kestävä heikentynyt keuhkofunktio (Onland ym. 2017). Hengitystie-

ongelmien lisäksi BPD:n on todettu lisäävään keskushermoston kehityshäiriöiden riskiä (Walsh ym. 2005). BPD:n esiintyvyys on viime vuosikymmeninä ollut kasvusuunnassa johtuen keskosten parantuneesta ennusteesta sekä tehostuneesta hoidosta.

BPD:ssa keskeinen patofysiologinen tekijä on keuhkojen inflammaatio. Systemisesti annettu kortikosteroidi vaimentaa inflammaatiota ja täten vähentää BPD:n esiintyvyyttä (Doyle ym. 2014). Yleisimmin käytetty kortikosteroidi on deksametasoni. Nykyisin deksametasonihoitoa annetaan kuitenkin ainoastaan kaikkein vaikeimmissa tapauksissa johtuen deksametasonihoitoon liittyvistä aivomuutoksista (Parikh ym. 2007) ja lisääntyneestä keskushermoston kehityshäiriön riskistä (Yeh ym. 1998).

2.2.4. Ilmarinta

Pikkukeskonen voi täysaikaisten vauvojen tavoin saada ilmarinnan spontaanisti ensimmäisten voimakkaiden hengitysliikkeiden aikana tai sekundaarisesti muun muassa ventilaatiohoidon aikana (Blanco ym. 2017).

2.2.5. Hengityskonehoito

Keskosen hengitysvajausta voidaan hoitaa käyttäen tavanomaista hengityskonehoitoa (konventionaalinen ventilaattorihoito) sekä hiilidioksidin poistamisessa tehokkaampaa korkeataajuushengityskonehoitoa (HFV eli high frequency ventilation). Respiraattorihoito voi olla vaaraksi keskosen aivoille hoidosta johtuvan lisääntyneen sytokiinimuodostuksen (Coalson ym. 1999), mahdollisen hypokapnian tai hyperoksemian (Collins ym. 2001) ja lisääntyneen sepsisriskin (Stoll ym. 2004) vuoksi. Respiraattorihoidon keston on osoitettu olevan suoraan verrannollinen neurologisten ongelmien esiintyvyyteen (Vohr ym. 2004).

2.3. Avoin valtimotiehyt

Sikiöaikaisen keuhkoverenkierron ohittamisen mahdollistava avoin valtimotiehyt keuhkovaltimon ja aortan välillä sulkeutuu funktionaalisesti yleensä kolmen vuorokauden sisällä syntymästä. Sulkeutumisen aiheuttaa syntymän jälkeinen veren prostaglandiini- ja prostasykliinipitoisuuden pieneneminen ja happisaturaation kasvaminen (Ojala ym. 2017). Keskosilla valtimotiehyen sulkeutuminen voi viivästyä tai jäädä kokonaan tapahtumatta. Spontaanisti ilman minkäänlaista hoitoa valtimotiehyt sulkeutuu viikon sisällä syntymästä yli kolmanneksella

erittäin pienipainoisista keskosista (syntymäpaino alle 1000 g) (Koch ym. 2006) ja vuoden sisällä syntymästä valtaosalla hyvin pienipainoisista keskosista (syntymäpaino alle 1500 g) (Herrman ym. 2009).

Avoimien valtimotiehyt voi oikovirtauksen voimakkuuden perusteella olla joko oireeton tai aiheuttaa kliinisiä seuraamuksia. Merkittävän oikovirtauksen vuoksi keuhkoverenkierto rasittuu, ilmenee keuhkoödeemaa, sydämen vajaatoimintaa sekä sisäelinten ja aivojen verenkiertovajasta. Kliinisesti merkittävää avointa valtimotiehyttä on epäiltävä, jos keskosien vieroittautuminen hengityskoneesta osoittautuu haastavaksi, auskultoiden kuuluu systolinen tai jatkuva sivuääni, todetaan iskevät pulssit tai korkea pulssipaine, ilmenee sydämen vajaatoimintaan sopivia oireita tai yleinen menestyminen on huonoa. Diagnoosi varmistuu sydämen ultraääni-tutkimuksessa, jossa nähdään oikovirtaus vasemmalta oikealle.

Avoimeen valtimotiehyeseen on raportoitu liittyvän suurentunut riski sairastua BPD:aan (Scheno ym. 2015), nekrotisoivaan enterokoliittiin (Dollberg ym. 2005), aivoverenvuotoon (Evans ja Kluckow 1996) ja mahdollisesti myös keskosien verkkokalvosairauteen (Tsui ym. 2013). Selkeää näyttöä syy-seuraussuhteesta avoimen valtimotiehyen ja edellä mainittujen neonatalidiagnoosien välillä ei kuitenkaan ole saatu (Benitz 2011).

2.3.1. Avoimen valtimotiehyen hoito

Vaikka avoimen valtimotiehyen hoito on ollut intensiivisen tutkimuksen kohteena, edelleen on epäselvää, milloin ja miten avointa valtimotiehyttä pitäisi hoitaa. Hoidon tarkoituksena on ehkäistä neonatalidiagnoosien kehittymistä sekä kuolleisuutta, mutta hoitotutkimukset eivät ole osoittaneet hoitojen parantavan pitkäaikaisennustetta (Jain ja Shah 2015). Hoito voidaan aloittaa joko profylaktisesti vuorokauden sisällä syntymästä, varhain ennen oireiden alkua (esimerkiksi kolmen vuorokauden iässä) tai oireiden ja kliinisten löydösten ilmannuttua.

Avoimen valtimotiehyen lääkkeellisessä sulkemisessa käytetään prostaglandiinisynteesiä estäviä epäselektiivisiä COX-estäjiä (syklo-oksigenaasiestäjiä) kuten indometasiinia ja ibuprofeenia. Vaikka profylaktinen indometasiinihoito vähentänyt merkittävästi oireisen valtimotiehyen ilmaantuvuutta ja kirurgisen sulkemisen tarvetta sekä vaikeiden aivoverenvuotojen ilmaantuvuutta (Fowlie 2010), niin profylaktinen indometasiinihoito ei ole parantanut pitkäaikaisuloksia.

Lääkkeellisen valtimotiehyen sulkeutumisen epäonnistuessa tai COX-estäjien käytön ollessa vasta-aiheista joudutaan kliinisen tilanteen niin vaatiessa tekemään kirurginen sulkutoimenpide. COX-estäjien teho on sitä huonompi, mitä ennaikaisemmasta keskosesta on kyse (Friedman ym. 1976), joten kirurgisen hoidon tarve painottuu kaikkein epäkypsimpiin keskosiin. Leikkaushoidon mahdollisia komplikaatioita ja myöhäisvaikutuksia ovat äänihuulihalvaus, pneumo- ja kylothorax, vasemman kammion toimintahäiriö, BPD, ROP ja epäsuotuisat vaikutukset hermoston kehittymiseen (Jain ja Shah 2015).

2.4. Nekrotisoiva enterokoliitti

Nekrotisoiva enterokoliitti eli NEC on keskosuuteen liittyvä vakava komplikaatio, jossa ensimmäisten elinviikkojen aikana suolen seinämään kehittyy bakteeritulehdus, haavaumia ja kuolioita. NEC:n merkittävin manifestaatio on suolen perforoituminen, joka tapahtuu kolmannekselle sairastuneista (Kafetzis ym. 2003). NEC:n diagnoosi perustuu kuvantamistutkimuksilla todettavaan suolen seinämärakenteiden väliseen kaasuun, maksan porttilaskimossa oleviin kaasukupliin tai vapaassa vatsaontelossa olevaan kaasuun.

Taudin patogeneesi on yhä osittain selvittämättä. Yleinen käsitys on se, että sairastumisen taustalla on suolen bakteerikannan yksipuolisuus ja suolen kolonisoituminen epätyypillisillä bakteereilla (Schwiertz ym. 2003), jotka aiheuttavat tulehduksen. Altistaviksi tekijöiksi luokituu ennaikaisuus, pienipainoisuus, veren matala happisaturaatio, avoin valtimotiehyt, sepsis, profylaktinen antibioottien käyttö ja äidinmaidonkorvikkeen käyttö (Rose ja Patel 2018)

NEC:n ehkäisemisessä olennaisia suojaavia tekijöitä ovat rintamaito (Lucas ja Cole 1990) ja probiootit (Khalid AlFaleh 2014) sekä viljelynegatiivisten varhaisten sepsisten empirisen antibioottihoidon mahdollisimman lyhyt kesto (Cotten ym. 2009). NEC:a hoidetaan ravinnotta olemisella ja antibioottiyhdistelmällä. Sairauden leikkaushoitoon päädytään, jos todetaan suolen perforaatio. NEC-leikkaukseen liittyviä myöhäisongelmia ovat lyhytsuolisyyndrooma ja leikkausarvet.

2.5. Infektiot

Normaali immuunipuolustusjärjestelmä kehittyy suurimmaksi osaksi sikiöajan viimeisellä kolmanneksella, ja sikiö alkaa saada istukan kautta äidiltä immunoglobuliini G:tä vasta 32. raskausviikosta alkaen tehostamaan vastasyntyneisyyskauden immuunipuolustusta. Keskokset ovat erityisen alttiita vakaville infektioille, koska immuunipuolustusjärjestelmän valmius suojautua ja taltuttaa taudinaiheuttajia on vielä keskeneräinen. Lisäksi keskosuuteen liittyvällä sairaalajaksolla keskonen altistuu erilaisille luontaisen suojamuurin, kuten ihon, rikkoville toimenpiteille. (Luoto ym. 2014)

Keskosena syntyneiden sepsikset luokitellaan toteamisajankohdan perusteella varhaisiksi tai myöhäisiksi sepsiksiksi. Varhaisella sepsiksellä tarkoitetaan Suomessa kolmen vuorokauden ikäisellä tai sitä nuoremmalla keskosella todettua sepsistä, kun taas myöhäisellä sepsiksellä tarkoitetaan yli kolmen vuorokauden ikäisellä todettua sepsistä. Keskosten hoidon laadun valvonnassa olennaista on kiinnittää huomiota myöhäisen sepsiksen esiintyvyyteen, koska sen aiheuttavan patogeenin katsotaan siirtyvän keskoseen hoitotoimenpiteiden ja -ympäristön kautta toisin kuin varhaisessa sepsiksessä, jossa aiheuttaja tulee yleensä äidiltä istukan kautta tai synnytyskanavasta. Keskosen myöhäisen sepsiksen riskitekijöitä ovat vajavaisesti toimivan immuunipuolustusjärjestelmän lisäksi luontaisten suojamuurien eli ihon ja limakalvojen rikkoutuminen, pitkittynyt keuhkokuoren käyttö, verisuonikanyylit ja muut invasiiviset toimenpiteet, pitkittynyt antibioottien käyttö, NEC ja H2-salpaajien ja PPI-lääkkeiden käyttö (Camacho-Gonzalez 2013).

Myöhäisen sepsiksen oireina voi olla käsittelyarkuus, syömisen ongelmat, väsymys, tihentynyt hengitystiheys, hengityskatkokset, sydämen hidas- tai nopealyöntisyys, oksentelu ja kuume. Sepsistä epäiltäessä otetaan keskoselta veriviljelyt, virtsa- ja selkäydinnestenäytteet sekä keuhkokuva. (Luoto ym. 2014). Myöhäisen sepsiksen yleisimpiä aiheuttajia ovat koagulaasinegatiiviset stafylokokit (CoNS), joihin lukeutuu muun muassa *Stafylococcus epidermidis*. Koagulaasinegatiivisten stafylokokkien lisäksi sepsiksen aiheuttajabakteereina voi olla muun muassa *S. aureus*, *E. coli*, streptokokit ja enterokokit. Myös sienisepsis on keskosilla mahdollinen. Sienisepsikselle altistaa pienipainoisuus, laajakirjoisten antibioottien käyttö, suolensisäisen ravitsemuksen puute ja miessukupuoli (Benjamin ym. 2006).

2.6. Aivoverenvuodot

Aivoverenvuoto (periventricular-intraventricular hemorrhage) on keskосуuteen liittyvä komplikaatio, jossa runsaasti verisuonitettuun keskiaivoissa sijaitsevaan itusoluvyöhykkeeseen (germinal matrix) ilmaantuu verenvuoto. Itusoluvyöhyke on alue, jossa neuronit ja gliasolut kehittyvät ja se alkaa surkastua raskausviikkoon 28 mennessä niin, että täysiaikaisena syntyneellä lapsella sitä ei yleensä enää ole. Itusoluvyöhykkeessä on runsaasti hauraita verisuonia, ja tämä yhdistettynä keskösen puutteellisesti kehittyneeseen aivoverenkierron autoregulaatioon on omiaan altistamaan aivoverenvuodolle (Milligan 1980).

Aivoverenvuoto todetaan aivojen ultraääni- tai MRI-kuvauksella. Kuvantamislöydöksen perusteella määrittyy verenvuodon vaikeusaste: graduksessa I vuotoa on ainoastaan itusoluvyöhykkeessä, graduksessa II vuotoa on myös lateraalikammioissa, graduksessa III lateraalikammiot ovat vuodon vuoksi laajentuneet ja graduksessa IV lateraalikammion viereiseen aivokudokseen on kehittynyt infarkti. Gradus III ja IV luokitellaan vakaviksi aivoverenvuodoiksi, ja ne huonontavat kehittyvän lapsen neurologista ennustetta.

2.7. Keskösen verkkokalvosairaus

Keskösen verkkokalvosairaus (ROP, retinopathy of prematurity) on keskосуuteen liittyvä komplikaatio, joka voi pahimmillaan johtaa pysyvään näkövammaan. Ennenaikaisuuden lisäksi sairaudelle altistaa muun muassa pienipainoisuus, happihoito, veren happipitoisuuden suuret vaihtelut, BPD, RDS, NEC ja vaikeusasteeltaan yli gradus II aivoverenvuodot (Seppänen ym. 2018). Keskosten veren happisaturaation tavoitealueen ala- ja ylärajat vaihtelevat merkittävästi eri hoitoyksiköiden sekä maiden välillä (Darlow ym. 2018). Hyperoksemia on yksi tärkeimmistä sairauden riskitekijöistä, mutta veren happisaturaatiotavoitteiden laskeminen on haasteellista samalla lisääntyvän kuolleisuuden vuoksi (Carlo ym. 2010).

Sairaus luokitellaan vaikeusasteen mukaan: graduksessa I silmänpohjassa näkyy demarkaatiolinja, graduksessa II demarkaatiolinja on kohonnut verkkokalvon tasosta ylöspäin, graduksessa III koholla olevan demarkaatiolinjan lisäksi esiintyy lasiaisen puolelle kasvavaa uudisverisuonitusta, graduksessa IV verkkokalvo on osittain irtaantunut ja graduksessa V verkkokalvo on täysin irtaantunut (Fagerholm & Vesti, 2017). Silmälääkäri suorittaa toistetusti silmänpohjatutkimuksen niille keskösille, jotka ovat suurimmassa riskissä sairastua verkkokalvosairauteen. Taudin edetessä vaikeaksi annetaan silmänpohjan verkkokalvon uudissuonimuodostusta estävää laserhoitoa tai lasiaispistoshoitoa.

3. AINEISTO JA MENETELMÄT

Oma aineistoni käsittää kaikki Tyksissä vuosina 2011–2014 syntyneet pikkukeskoset eli ennen raskausviikkoa 32. tai alle 1500 gramman painoisena syntyneet keskoset. Heistä kirjattiin Vermont Oxford Network- ja THL-paperilomakkeisiin syntymähetken tietoja, synnytyssalissa ja vastasyntyneiden teho-osastolla heille annettuja hoitoja, todettuja diagnooseja sekä tietoja kotiutumisen- tai muuhun hoitopaikkaan siirtymisvaiheesta. Paperilomakkeista tiedot siirrettiin Excel-tiedostoon, ja tietojen yhtenevyys paperilomakkeiden ja Excel-tiedoston välillä tarkastettiin. Aineistosta muodostettiin taulukoita ja kuvaajia SAS JMP 11 -tilasto-ohjelmiston avulla.

Vertailen Tyksin tuloksia tietyiltä osin yhdysvaltalaisessa katsausartikkelissa (Stoll ym. 2015) esitettyihin alle 28+0 raskausviikolla syntyneitä koskeviin tuloksiin vuodelta 2012. Kyseisessä artikkelissa on koottuna laajan amerikkalaisten yliopistosairaaloiden muodostaman verkoston, National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Neonatal Research Network'n, keräämiä tietoja. Lisäksi esitän vertailun vuoksi Norjassa vuosina 2013–2014 alle 27+0 raskausviikolla syntyneitä keskosia (Stensvold ym. 2017) ja Ranskassa vuonna 2011 alle 32+0 raskausviikolla syntyneitä keskosia (Ancel ym. 2015) koskevia tuloksia.

4. TULOKSET

4.1. Syntyneet pikkukeskoset

Tutkimuslapsia syntyi yhteensä 280 (vuosina 2011–14: 83, 53, 72 ja 72). Heistä alle 28+0 raskausviikolla syntyneitä oli 91 (vuosina 2011–14 27, 21, 23 ja 20) ja 28+0 raskausviikolla tai myöhemmin syntyneitä 189 (vuosina 2011–14 56, 32, 49 ja 52). Kaikkein epäkypsin keskonen syntyi 22+6 raskausviikolla ja hän siirtyi keskussairaالاتasoiseen hoitoon 70 hoitopäivän jälkeen.

4.2. Kuolleisuus

Tutkimuslapsista menehtyi synnytyssalissa tai vastasyntyneiden teho-osastolla vuosina 2011–14 6 %, 9 %, 8 % ja 7 % (Kuva 1). Kuolemien osuus kullakin raskausviikolla syntyneistä ilmenee *kuvasta 2*, ja saavutettu elinikä kullakin raskausviikolla syntyneistä menehtyneistä pikkukeskosista ilmenee *kuvasta 3*. Alle 28+0 raskausviikolla syntyneiden kuolleisuus oli 16

%, kun taas 28+0 raskausviikolla tai myöhemmin syntyneillä se oli 3 %. *Kuvissa 4 ja 5 on esitetty vuosittainen kuolleisuus.*

4.3. Antenataalinen steroidi

Antenataalisteroidia saaneiden pikkukeskosten osuus oli vuosina 2011–2014 100 %, 94 %, 92 % ja 96 % (Kuva 6). Alle 28+0 raskausviikolla syntyneistä keskosista antenataalisteroidia sai vuosina 2011–2014 98 % ja vastaava osuus 28+0 raskausviikolla tai myöhemmin syntyneistä oli 95 %.

4.4. Hengityksen hoito ja hengitysteiden sairaudet

4.4.1. Intubaatio synnytyssalissa

Synnytyssali-intubaatioiden osuus kullakin raskausviikolla syntyneistä ilmenee *kuvasta 7*. Tyksissä vuosina 2011–2014 alle 28+0 raskausviikolla syntyneistä keskosista intuboitui synnytyssalissa 24 %, kun taas raskausviikolla 28+0 tai myöhemmin syntyneistä intuboitui synnytyssalissa 4 %. *Kuvissa 8 ja 9 on esitetty synnytyssalissa intuboitujen pikkukeskosten määrät vuosittain.*

4.4.2. Keskosien hengitysvaikeusoireyhtymä ja surfaktanttihoito

RDS diagnosoitiin 71 %:lla kaikista Tyksissä vuosina 2011–2014 syntyneistä pikkukeskosista. RDS-diagnoosin saaneiden osuudet kullakin raskausviikolla syntyneistä ilmenee *kuvasta 10*. Tyksissä surfaktanttihoitoa sai vuosina 2011–2014 alle 28+0 raskausviikolla syntyneistä keskosista 92 % ja 28+0 raskausviikolla tai myöhemmin syntyneistä pikkukeskosista 42 %. Surfaktanttihoitoa saaneista pikkukeskosista enemmän kuin yhden annoksen saaneiden osuudet olivat vuosina 2011–2014 alle 28+0 raskausviikolla syntyneistä 17 %, 30 %, 55 % ja 47 % ja tätä myöhemmin syntyneistä pikkukeskosista 22 %, 8 %, 15 % ja 14 %. *Kuvissa 11 ja 12 ilmenee, kuinka monelle pikkukeskosella surfaktanttia annettiin ja kuinka monta annosta.*

4.4.3. Bronkopulmonaalinen dysplasia ja deksametasoni

Tyksissä vielä 36 viikon gestatioiässä hoidossa olleista alle 28+0 raskausviikolla syntyneistä eloon jääneistä keskosista BPD-diagnoosin sai vuosina 2011–2014 47 % (66 % (10/15), 31 % (4/13), 63 % (5/8) ja 22 % (2/9)) (Kuva 13), kun vastaava osuus 28+0 raskausviikolla tai

myöhemmin syntyneistä pikkukeskosista oli 13 % (20 % (5/25), 7 % (1/14), 9 % (2/22) ja 13 % (3/24)) (Kuva 14).

Tyksissä kaikista alle 28+0 raskausviikolla syntyneistä keskosista deksametasonihoitoa sai vuosina 2011–2014 13 % (22 %, 10 %, 9 % ja 10 %), ja vastaava osuus raskausviikolla 28+0 tai myöhemmin syntyneistä oli 2 % (2 %, 0 %, 0 % ja 4 %). *Kuvissa 15 ja 16 on esitetty deksametasonia saaneiden pikkukeskosten määrät vuosittain.*

4.4.4. Ilmarinta

Tyksissä vuosina 2011–2014 alle 28+0 raskausviikolla syntyneistä keskosista ilmarinta todettiin 7 %:lla, 5 %:lla, 9 %:lla ja 0 %:lla, kun vastaavasti raskausviikolla 28+0 tai myöhemmin syntyneistä pikkukeskosista ilmarinta todettiin 2 %:lla, 0 %:lla, 2 %:lla ja 2 %:lla (*kuvat 17 ja 18*).

4.4.5. Hengityskonehoito

Hengityskonehoitoa sai Tyksissä alle 28+0 raskausviikolla syntyneistä keskosista vuosina 2011–2014 90 % (96 %, 95 %, 91 % ja 75 %), kun vastaava osuus raskausviikolla 28+0 tai myöhemmin syntyneistä pikkukeskosista oli 47 % (50 %, 38 %, 45 % ja 50 %). *Kuvissa 19 ja 20 ilmenee hengityskonehoitoa saaneiden pikkukeskosten määrät vuosittain. Hengityskonehoitoa saaneiden määrä kullakin raskausviikolla syntyneistä ilmenee kuvasta 21.*

Tyksissä vuosina 2011–2014 korkeataajuusrespiraattorihoitoa sai alle 28+0 raskausviikolla syntyneistä keskosista 33 % (33 %, 33 %, 43 % ja 21 %), kun vastaava osuus raskausviikolla 28+0 tai myöhemmin syntyneistä pikkukeskosista oli 4 % (5 %, 3 %, 2 % ja 6 %). Korkeataajuusrespiraattorihoitoa saaneiden keskosten vuosittaiset määrät ilmenevät *kuvista 22 ja 23* ja sitä saaneiden määrä kullakin raskausviikolla syntyneistä ilmenee *kuvasta 24*.

Vuosina 2011–2014 syntyneiden pikkukeskosten respiraattorihoidon kokonaiskesto ilmenee *kuvissa 25 ja 26*. Respiraattorihoidon kokonaiskeston mediaani vuorokausina vuosina 2011–2014 oli alle 28+0 raskausviikolla syntyneiden eloonjääneiden keskosten kohdalla 14,5, 15,0, 1,0 ja 11,0, kun vastaavat mediaanit raskausviikolla 28+0 tai myöhemmin syntyneiden eloonjääneiden kohdalla olivat 1, 0, 0 ja 1 (Kuva 27).

4.5. Avoin valtimotiehyt

Avoimen valtimotiehyen esiintyvyys on kääntäen verrannollinen raskausviikkoihin, mikä ilmenee myös Tyksissä vuosina 2011–2014 syntyneiden pikkukeskosten joukossa (*kuva 28*).

4.5.1. Avoimen valtimotiehyen lääkehoito

Tyksissä avoimen valtimotiehyen lääkehoidossa käytetään pääasiassa indometasiinia. Alle 28+0 raskausviikolla syntyneistä keskosista indometasiinia sai vuosina 2011–2014 63 % (67 %, 67 %, 70 % ja 40 %) ja raskausviikolla 28+0 tai myöhemmin syntyneistä pikkukeskosista sitä sai 24 % (27 %, 25 %, 18 % ja 27 %). Indometasiinia saaneiden pikkukeskosten määrät syntymävuoden mukaan ilmenevät *kuvista 29 ja 30* ja indometasiinihoidon saaneiden jakautuminen raskausviikon mukaan ilmenee *kuvassa 31*. Tyksissä vuosina 2011–2014 ibuprofeenia sai ainoastaan viisi keskosta, joista kolme sai avoimen valtimotiehyen hoidoksi vain ibuprofeenia, yksi joutui ibuprofeenihoidon lisäksi leikkaukseen ja yksi sai sekä indometasiinia että ibuprofeenia ennen leikkaushoitoa.

4.5.2. Leikkaushoito

Avoimen valtimotiehyen kirurgisen hoidon tarve painottui kaikkein ennenaikaisimpiin keskosiin, mikä ilmenee *kuvassa 32*. Alle 28+0 raskausviikolla syntyneistä keskosista kirurgiseen sulkutoimenpiteeseen joutui vuosina 2011–2014 33 % (30 %, 38 %, 39 % ja 25 %). Indometasiinia saaneista alle 28+0 raskausviikolla syntyneistä keskosista keskimäärin 52 %:n kohdalla jouduttiin turvautumaan kirurgiaan. Raskausviikolla 28+0 tai myöhemmin syntyneistä leikkaukseen joutui vuosina 2011–2014 0 %, 3 %, 0 % ja 2 %. *Kuvissa 33 ja 34* on esitetty kirurgiseen valtimotiehyen sulkuaan päätyneet pikkukeskoset syntymävuoden mukaan. Yhden lapsen valtimotiehyt suljettiin suoraan kirurgisesti ilman edeltävää COX-estäjä lääkitystä.

4.6. Nekrotisoiva enterokoliitti

Tyksissä vuosina 2011–2014 todettiin yhdeksän NEC-tapausta, joista seitsemän todettiin alle 28+0 raskausviikolla syntyneistä. Alle 28+0 raskausviikolla syntyneistä 8 % sai NEC-diagnoosin.

Yhdeksästä NEC-tapauksesta seitsemän jouduttiin hoitamaan leikkauksella. Vuosina 2011 ja 2012 kaikki seitsemän tapausta joutuivat leikkaukseen, kun taas vuosina 2013 ja 2014 todetut

kaksi tapausta hoidettiin konservatiivisesti. Lisäksi kahdelle keskoselle vuosina 2012 ja 2014 tehtiin laparotomia ilman NEC-diagnoosia, joten todennäköisesti kyseessä oli fokaalinen intestinaalinen perforaatio. NEC-leikkaukset Tyksissä vuosina 2011–2014 ilmenevät *kuvista 35, 36 ja 37*.

4.7. Myöhäinen sepsis

Tyksissä myöhäinen sepsis kehittyi kolmen vuorokauden ikään selvinneille pikkukeskosille vuosina 2011–2014 8,6 %:lle (7/81), 9,8 %:lle (5/51), 7,2 %:lle (5/69) ja 7,2 %:lle (5/69). Alle 28+0 raskausviikolla syntyneistä myöhäinen sepsis todettiin vuosina 2011–2014 13 %:lla (12 % (3/25), 21 % (4/19), 14 % (3/21) ja 6 % (1/18)).

Myöhäinen CoNS -sepsis todettiin alle 28+0 raskausviikolla syntyneillä kolmen vuorokauden ikään selvinneillä keskosilla vuosina 2011–2014 8 %:lla (2/25), 21 %:lla (4/19), 14 %:lla (3/21) ja 0 %:lla (0/19), kun vastaavat osuudet raskausviikolla 28+0 tai myöhemmin syntyneistä pikkukeskosista olivat 7 % (4/56), 3 % (1/32), 4 % (2/49) ja 8 % (4/51). Myöhäiseen CoNS-sepsikseen sairastuneiden määrät syntymävuoden sekä raskausviikon mukaan Tyksissä vuosina 2011–2014 ilmenevät *kuvista 38, 39 ja 40*.

Tyksissä vuosina 2011–2014 todettiin vain yksi muun bakteerin kuin koagulaasinegatiivisen stafylokokin aiheuttama myöhäinen sepsis. Myöhäisen sienisepsiksen esiintyvyys Tyksissä vuosina 2011–2014 oli vain yksittäiset tapaukset vuonna 2011 ja 2014 (Kuva 41). Ensin mainittu diagnosoitiin 27+6 raskausviikolla 800 gramman painoisena syntyneellä ja jälkimmäinen 27+2 raskausviikolla 715 gramman painoisena syntyneellä keskosella.

4.8. Aivoverenvuodot

Tyksissä vuosina 2011–2014 syntyneiden pikkukeskosten aivoverenvuodot ja erityisesti vakavat aivoverenvuodot painottuivat kaikkein epäkypsimpiin keskosiin (Kuva 42). Alle 28+0 raskausviikolla syntyneistä keskosista vakavan aivoverenvuodon sai vuosina 2011–2014 8 % (15 %, 5 %, 9 % ja 0 %). Raskausviikolla 28+0 tai myöhemmin syntyneistä pikkukeskosista vakavan aivoverenvuodon sai vuosina 2011–2014 2 %, 0 %, 2 % ja 0 %. Vakavan aivoverenvuodon saaneista pikkukeskosista Tyksissä menehtyi vuosina 2011–2014 60 %, 0 %, 33 % ja 0 %. (Kuvat 43–46)

4.9. Keskosen verkkokalvosairaus

Tyksissä vuosina 2011–2014 syntyneiden pikkukeskosten teho-osastojakson aikana tehdyt vakavat ROP-diagnoosit (gradus III retinopatia) esiintyvyys painottui erittäin enneaikaisena syntyneisiin keskosiin (Kuva 47). Eloon jääneistä alle 28+0 raskausviikolla syntyneistä keskosista ROP-diagnoosin sai vuosina 2011–2014 58 % (67 %, 31 %, 58 % ja 80 %). Vaikeasteisia eli gradus III retinopatioita todettiin alle 28+0 raskausviikolla syntyneillä eloon jääneillä keskosilla vuosina 2011–2014 10 %:lla (14 %, 0 %, 17 % ja 10 %). (Kuva 48)

5. POHDINTA

5.1. Keskeiset tulokset ja vertailu

Kuolleisuus alle 28+0 raskausviikolla syntyneillä oli matalampi Tyksissä (16 %) verrattuna amerikkalaisten yliopistosairaaloiden, NICHD-ryhmän (32 %) ja Ranskan (39 %) vastaavaan kuolleisuuteen. Osaltaan tätä saattaa selittää, että Tyksissä antenataalisteroidin anto onnistui paremmin kuin NICHD-ryhmässä ja Ranskassa: Tyksissä antenataalisteroidia sai alle 28+0 raskausviikolla syntyneistä keskosista 98 %, kun vastaava osuus NICHD-ryhmässä oli 85 % ja Ranskassa 70 %. Kuolleisuus raskausviikolla 28+0 tai myöhemmin syntyneillä pikkukeskosilla oli samaa luokkaa Tyksissä (3 %) ja Ranskassa (5 %). Tyksissä raskausviikolla 28+0 tai myöhemmin syntyneistä pikkukeskosista antenataalisteroidia sai 95 %, kun vastaava osuus Ranskassa oli 86 %.

Synnytyssali-intubaatioiden määrä pienenee, mitä pidemmälle raskaus on edennyt, mutta raskausviikkojen lisäksi intubaatioiden määrään vaikuttaa paikallinen toimintakäytäntö. Kansainvälisessä vertailussa Tyks onnistui hyvin minimoimaan synnytyssali-intubaatioiden määrän: Tyksissä alle 28+0 raskausviikolla syntyneistä intuboitui synnytyssalissa 24 %, kun vastaava osuus NICHD-ryhmässä oli 71 % ja Norjassa alle 27+0 raskausviikolla syntyneillä 72 %. Keskosen hengitysvaikeusoireyhtymä, RDS, on kuitenkin erittäin yleinen pikkukeskosten sairaus, minkä takia suurin osa Tyksissä alle 28+0 raskausviikolla syntyneistä keskosista intuboitui ja sai surfaktanttihoitoa. Hengityskonehoitoa saaneiden alle 28+0 raskausviikolla syntyneiden keskosten osuudet olivat omassa aineistossani ja NICHD-ryhmässä samaa luokkaa kuten myös Norjassa alle 27+0 raskausviikoilla syntyneillä. NICHD-ryhmässä korkeataajuusrespiraattorihoitoa käytettiin useammin kuin Tyksissä (42 % vs. 33 %). Surfaktanttia sai alle 28+0 raskausviikolla syntyneistä keskosista Tyksissä 92 %, NICHD-ryhmässä 80% ja

Ranskassa 94 %. Tyksissä etenkin alle 28+0 raskausviikolla syntyneistä moni sai enemmän kuin yhden surfaktanttiannoksen, joten tässä ryhmässä intubaatioputken poistamista yhden annoksen jälkeen tulee punnita tarkasti. Raskausviikolla 28+0 tai myöhemmin syntyneistä pikkukeskosista surfaktanttia sai Tyksissä 42 % ja Ranskassa 53 %.

BPD:n esiintyvyys alle 28+0 raskausviikolla syntyneillä keskosilla oli omassa aineistossani pienempi kuin NICHD-ryhmässä (Tyks 47 %, NICHD 55 %). Myös postnataalista steroidihoitoa käytettiin Tyksissä (13 %) vähemmän kuin NICHD-ryhmässä (16 %) ja Ranskassa (21 %). Norjassa alle 27+0 raskausviikolla syntyneistä keskosista 45 % sai postnataalista steroidia. Postnataalista steroidia sai raskausviikolla 28+0 tai myöhemmin syntyneistä pikkukeskosista Tyksissä 2 % ja Ranskassa 3 %.

Tyksissä suurin osa (63 %) alle 28+0 raskausviikolla syntyneistä keskosista sai indometasiinia avoimen valtimotiehyen sulkuun, kun Norjassa lääkkeellistä hoitoa avoimeen valtimotiehyeseen sai 33 % alle 27+0 raskausviikolla syntyneistä keskosista. Kaikkein epäkypsimmillä keskosilla lääkkeellinen hoito ei aina tehonnut, minkä vuoksi avoimen valtimotiehyen kirurgisen hoidon tarve painottui Tyksissä juuri epäkypsimpiin keskosiin. Tyksissä alle 28+0 raskausviikolla syntyneistä 33 %:lle tehtiin kirurginen valtimotiehyen sulku, kun Norjassa se tehtiin 5 %:lle alle 27+0 raskausviikolla syntyneistä keskosista.

Nekrotisoiva enterokoliitti oli alle 28+0 raskausviikolla syntyneillä Tyksissä hieman harvinaisempi kuin NICHD-ryhmässä (Tyks 8 %, NICHD 10 %). Omassa aineistossani kahtena ensimmäisenä vuonna kaikki NEC-diagnoosin saaneet leikattiin, kun taas kahtena jälkimmäisenä vuonna molemmat diagnoosin saaneet pikkukeskoset onnistuttiin hoitamaan konservatiivisesti.

Myöhäisen sepsiksen ilmaantuvuus alle 28+0 raskausviikolla syntyneillä keskosilla oli Tyksissä selvästi matalampi kuin NICHD-ryhmässä (Tyks 13 %, NICHD 28 %). Norjassa alle 27+0 raskausviikolla syntyneistä 27 % sai myöhäisen sepsiksen.

Vakavien aivoverenvuotojen ilmaantuvuus alle 28+0 raskausviikolla syntyneillä keskosilla oli Tyksissä pienempi kuin NICHD-ryhmässä ja Ranskassa (Tyks 8 %, NICHD 16 %, Ranska 11 %). Raskausviikolla 28+0 tai myöhemmin syntyneistä pikkukeskosista vakavan aivoverenvuodon sai Tyksissä 1 % ja Ranskassa 3 %. ROP-diagnoosin sai alle 28+0 raskausviikolla

syntyneistä keskosista Tyksissä 58 % ja NICHD-ryhmässä 60 %. Vaikea-asteiseksi retinopatia eteni alle 28+0 raskausviikolla syntyneillä Tyksissä 10 %:lla ja NICHD-ryhmässä 14 %:lla ja Norjassa alle 27+0 raskausviikolla syntyneillä 17 %:lla.

5.2. Tutkimuksen vahvuudet

Kustakin Tyksissä syntyneestä pikkukeskosesta kerättiin systemaattisesti tietoja paperilomakkeisiin, joiden täyttämisestä on osastolla kertynyt yli kymmenen vuoden kokemus. Tietojen keruusta ja kirjaamisesta vastasi koulutuksen saanut hoitaja. Yksi lääkäri tarkisti jokaisen lomakkeen sen täyttämisen jälkeen. Diagnoosikriteerit olivat selkeästi määriteltyjä (Vermont Oxford Network Manual). Tutkimusaineistonani oli suuri potilasryhmä ja laajasti kirjatut hoitotoimenpiteet sekä sairausdiagnoosit, minkä vuoksi tutkimuksestani tuli varsin kattava.

Vertailin Tyksin tuloksia yhdysvaltalaisen yliopistosairaala-verkoston tuloksiin. Kyseinen verkosto tuottaa paljon maailmanlaajuisesti hyödynnettyä neonatologista tutkimustietoa, minkä vuoksi Tyksin tulosten vertailu heidän tuloksiinsa on hyödyllistä. Lisäksi vertailu Ranskan ja Norjan tuloksiin tuo arvokasta tietoa Euroopan sisäisistä eroista.

5.3. Tutkimuksen rajoitukset

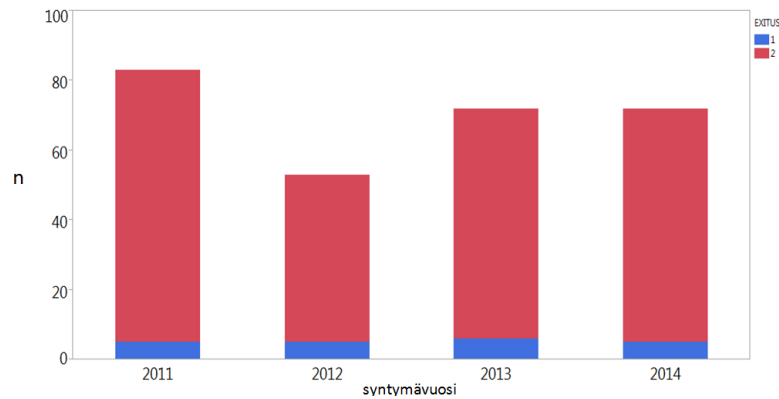
Neljän vuoden ajanjakso oli liian lyhyt tarkastelemaan aikatrendejä, joten arviota hoitokäytäntöjen muuttumisesta tai neonatalidiagnoosien kehittymisestä ei voitu tässä tutkimuksessa antaa. Kerättyjen tietojen luotettavuudessa on rajoituksensa. Itse en käynyt sähköisissä potilaskertomuksissa tarkastamassa paperilomakkeiden tietojen oikeellisuutta. Itselleni on voinut myös sattua huolimattomuusvirheitä siirtäessäni tietoja paperilomakkeista Excel-taulukkoon. Tyksin tulosten vertailu kansainvälisiin tuloksiin oli ajoittain mahdotonta johtuen tutkimusten erilaisista sisäänottokriteereistä.

5.4. Tutkimuksen merkitys

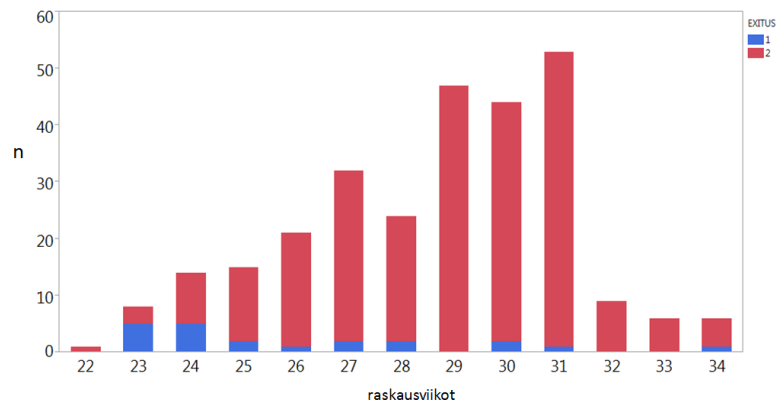
Tutkimukseni perusteella voidaan todeta, että kuolleisuus ja monet keskosuuteen liittyvät diagnoosit olivat Tyksissä syntyneillä pikkukeskosilla harvinaisempia kuin vertailuryhmissä. Tällaisia diagnooseja olivat myöhäinen sepsis, vakavat aivoverenvuodot, bronkopulmonaalinen dysplasia, nekrotisoiva enterokoliitti ja vaikea-asteinen keskosen verkkokalvosairaus.

Minkään diagnoosin kohdalla ilmaantuvuus ei ollut Tyksissä vertailumaita korkeampi. Synnytysali-intubaatioiden määrän minimoinnissa ja antenataalisen steroidin annossa Tyksissä onnistuttiin vertailumaita paremmin. Avoimen valtimotiehyen hoito oli Tyksissä aktiivisempaa kuin vertailuryhmissä. Tutkimukseni antaa kokonaiskuvan neonataalidiagnoosien yleisyydestä eri raskausviikoilla, mitä voidaan hyödyntää potilasneuvonnassa. Lisäksi tutkimukseni perusteella voidaan todeta, että alle 28+0 raskausviikolla syntyneet ja 28+0 raskausviikolla tai myöhemmin syntyneet pikkukeskoset ovat kaksi aivan erilaista potilasryhmää kuolleisuuden, neonataalidiagnoosien ja hoidon tarpeen suhteen. Tutkimukseni tuloksia voidaan hyödyntää Tyksin vastasyntyneiden teho-osaston hoidon laadunvalvonnassa ja hoidon kehittämisessä.

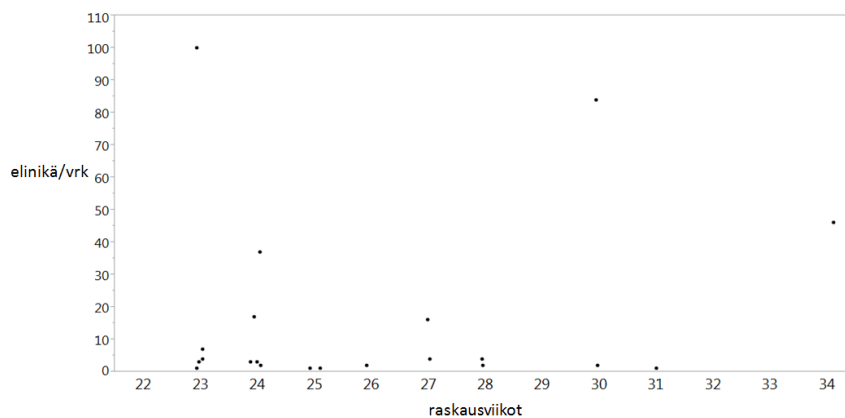
6. KUVAT



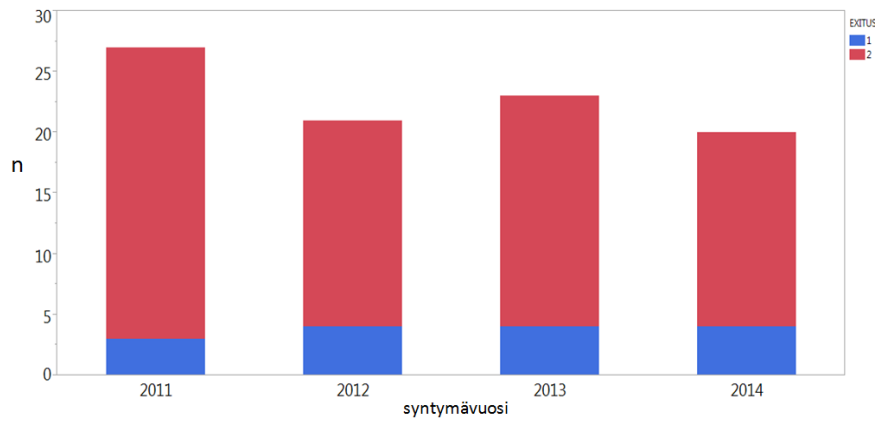
Kuva 1. Kuolleisuus Tyksissä syntyneillä pikkukeskosilla syntymävuoden mukaan: sininen = menehtyneet, punainen = eloonjääneet.



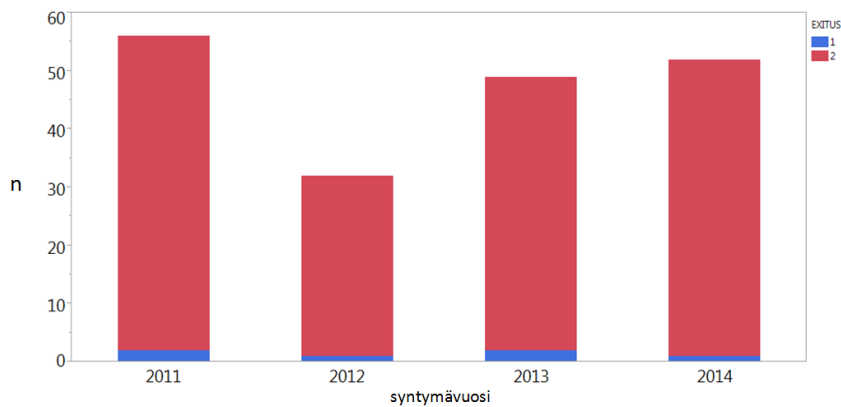
Kuva 2. Kuolleisuus Tyksissä syntyneillä pikkukeskosilla raskausviikkojen mukaan vuosina 2011–2014: sininen = menehtyneet, punainen = eloonjääneet.



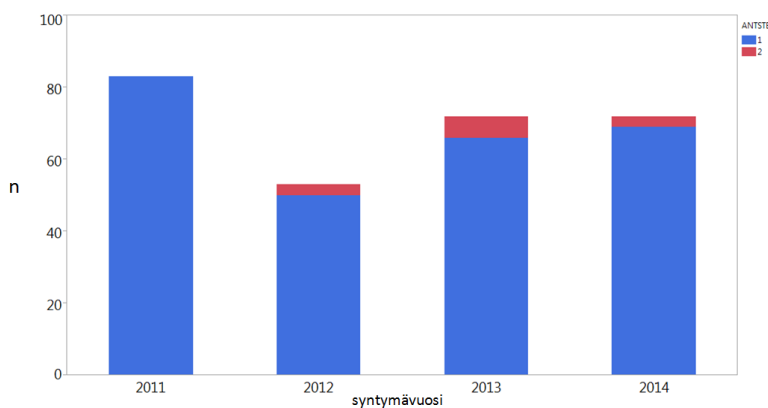
Kuva 3. Menehtyneiden pikkukeskosten saavutettu elinikä vuorokausina raskausviikkojen mukaan Tyksissä vuosina 2011–2014.



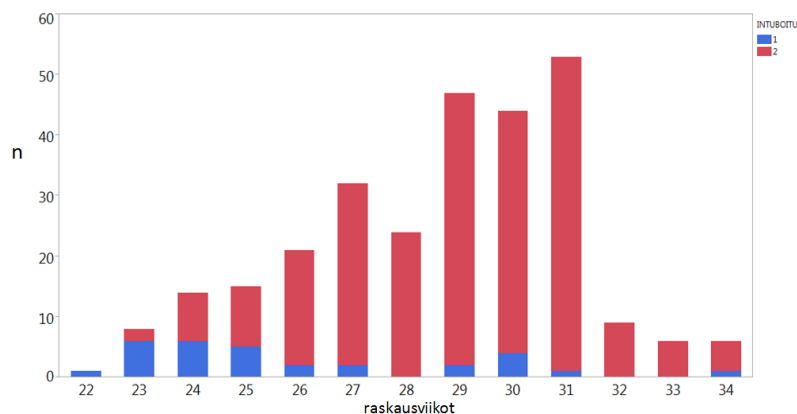
Kuva 4. Kuolleisuus alle 28+0 raskausviikolla Tyksissä syntyneillä keskosilla syntymävuoden mukaan: sininen = menehtyneet, punainen = eloonjääneet.



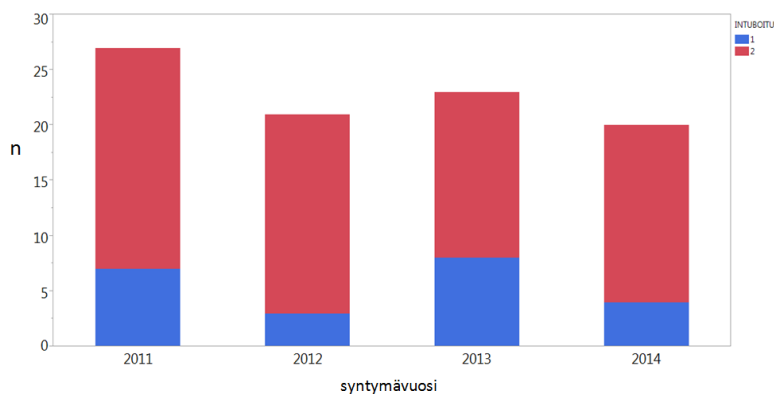
Kuva 5. Kuolleisuus Tyksissä 28+0 raskausviikolla tai myöhemmin syntyneillä pikkukeskosilla syntymävuoden mukaan: sininen = menehtyneet, punainen = eloonjääneet.



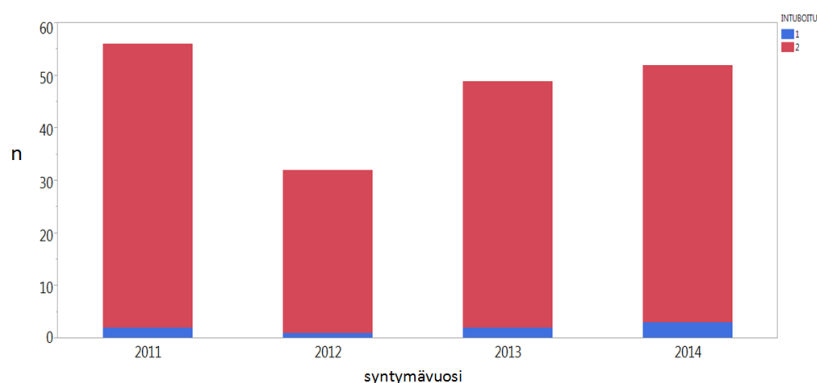
Kuva 6. Antenataalisteroideja saaneet Tyksissä syntyneet pikkukeskoset syntymävuoden mukaan: sininen = antenataalisteroideja saaneet, punainen = eivät saaneet antenataalisteroideja.



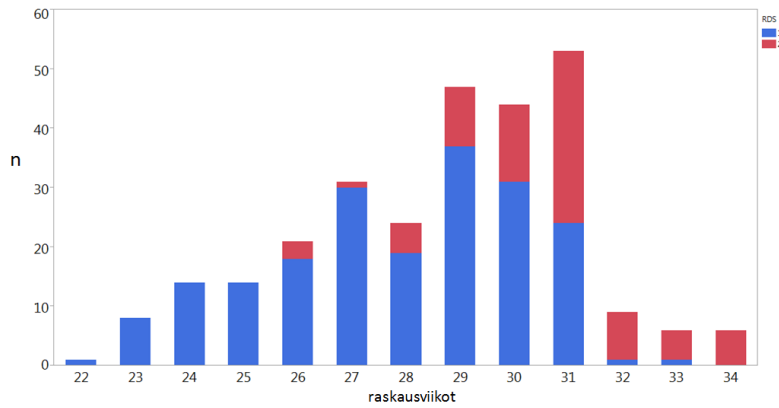
Kuva 7. Synnytysalissa tehdyt intubaatiot Tyksissä syntyneillä pikkukeskosilla raskausviikojen mukaan vuosina 2011–2014: sininen = intuboitu synnytysalissa, punainen = ei intuboitu synnytysalissa.



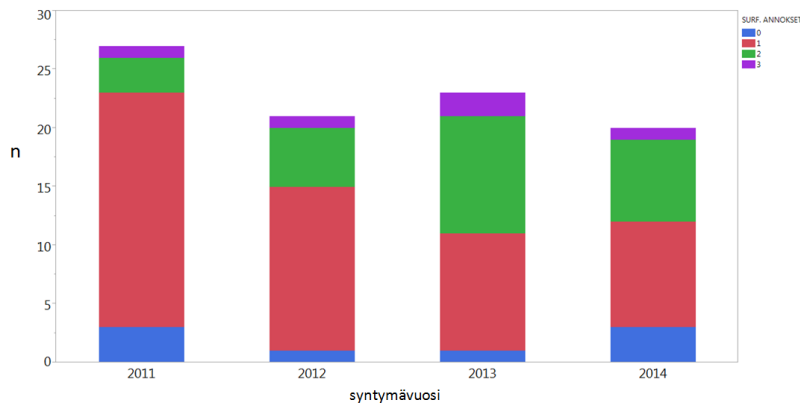
Kuva 8. Synnytysalissa tehdyt intubaatiot alle $28+0$ raskausviikolla syntyneillä keskosilla Tyksissä syntymävuoden mukaan: sininen = intuboitu synnytysalissa, punainen = ei intuboitu synnytysalissa.



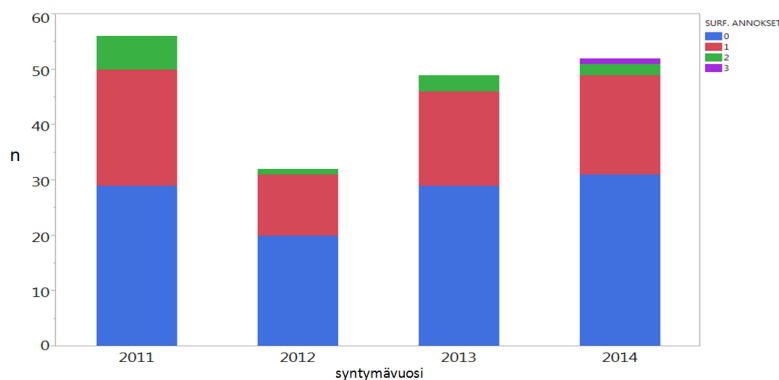
Kuva 9. Synnytysalissa tehdyt intubaatiot $28+0$ raskausviikolla tai myöhemmin syntyneillä pikkukeskosilla Tyksissä syntymävuoden mukaan: sininen = intuboitu synnytysalissa, punainen = ei intuboitu synnytysalissa.



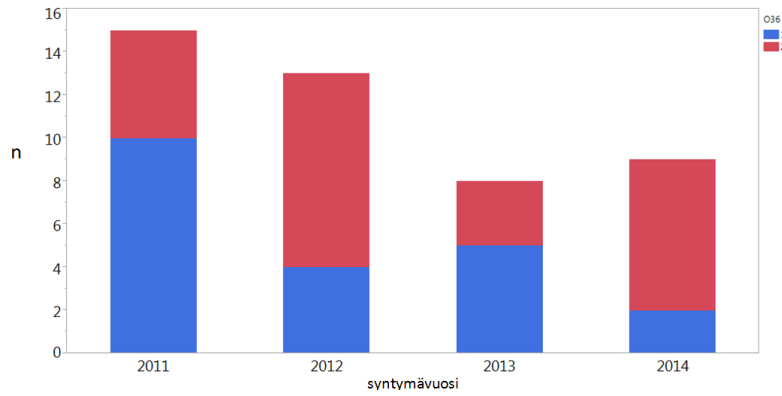
Kuva 10. RDS-diagnoosit kullakin raskausviikolla syntyneillä pikkukeskosilla Tyksissä vuosina 2011–2014: sininen = RDS, punainen = ei RDS.



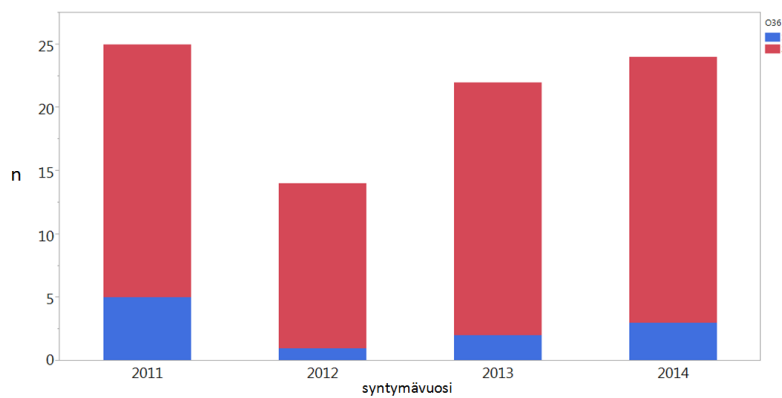
Kuva 11. Surfactanttiannosten määrä alle 28+0 raskausviikolla syntyneillä keskosilla Tyksissä syntymävuoden mukaan: sininen = ei surfaktanttihoitoa, punainen = yksi surfaktanttiannos, vihreä = kaksi annosta, violetti = kolme annosta.



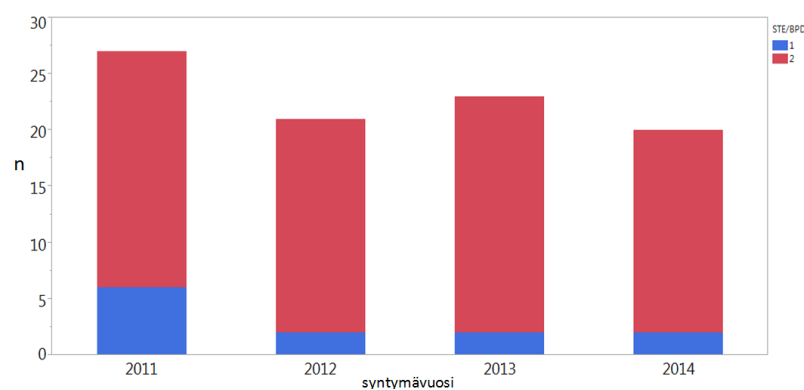
Kuva 12. Surfactanttiannosten määrä 28+0 tai myöhemmin syntyneillä pikkukeskosilla Tyksissä syntymävuoden mukaan: sininen = ei surfaktanttihoitoa, punainen = yksi surfaktanttiannos, vihreä = kaksi annosta, violetti = kolme annosta.



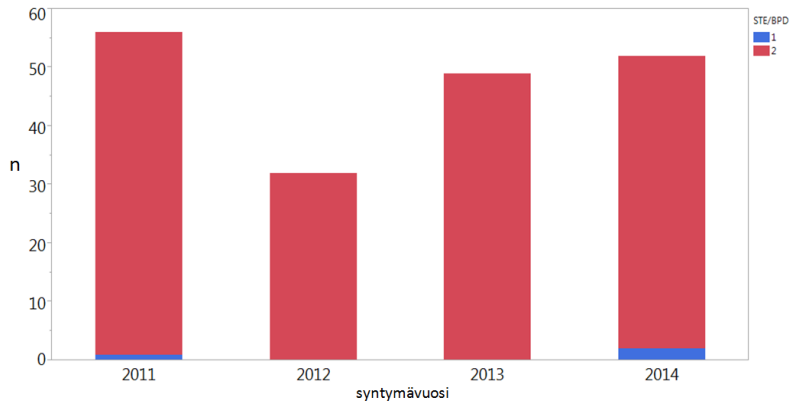
Kuva 13. BPD -diagnoosit eloonjääneillä Tyksissä 36 viikon raskausiässä hoidossa olleilla alle 28+0 raskausviikolla syntyneillä keskosilla syntymävuoden mukaan: sininen = BPD, punainen = ei BPD.



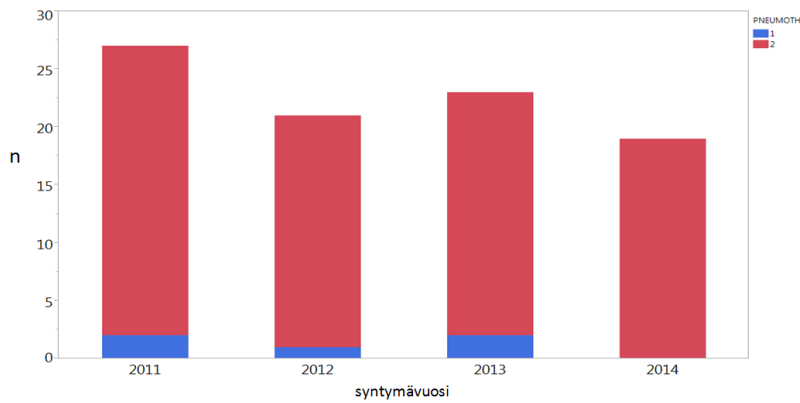
Kuva 14. BPD -diagnoosit eloonjääneillä Tyksissä 36 viikon raskausiässä hoidossa olleilla 28+0 raskausviikolla tai myöhemmin syntyneillä pikkukeskosilla syntymävuoden mukaan: sininen = BPD, punainen = ei BPD).



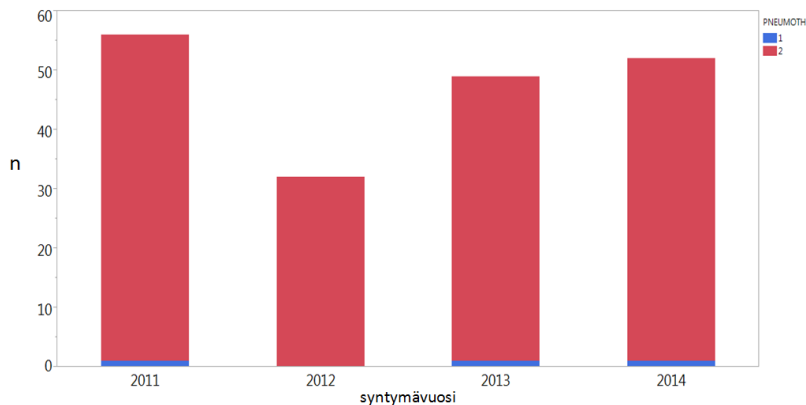
Kuva 15. Deksametasonia saaneet alle 28+0 raskausviikolla syntyneet keskoset Tyksissä syntymävuoden mukaan: sininen = deksametasonia saaneet, punainen = eivät saaneet deksametasonia.



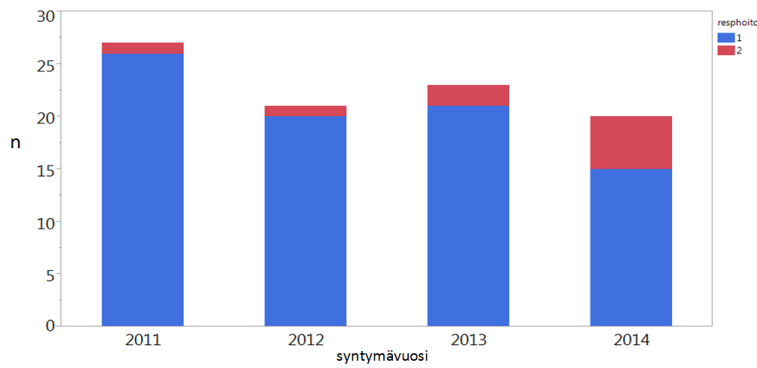
Kuva 16. Deksametasonia saaneet 28+0 raskausviikolla tai myöhemmin syntyneet pikkukeskoset Tyksissä syntymävuoden mukaan: sininen = deksametasonia saaneet, punainen = eivät saaneet deksametasonia.



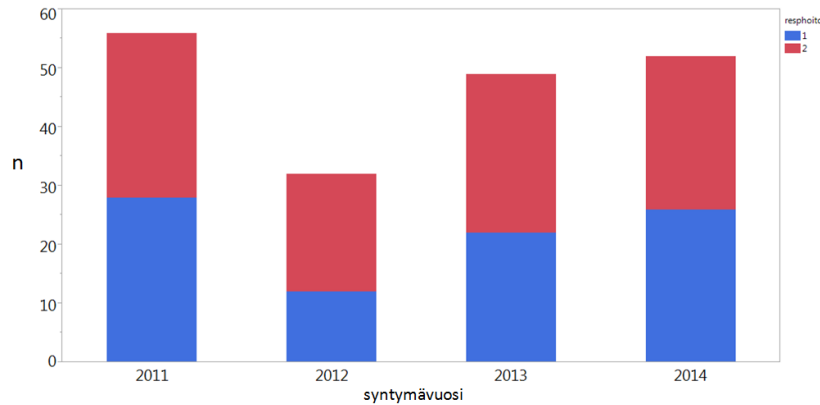
Kuva 17. Todetut ilmarinnat alle 28+0 raskausviikolla syntyneillä keskosilla Tyksissä syntymävuoden mukaan: sininen = ilmarinta, punainen = ei ilmarintaa.



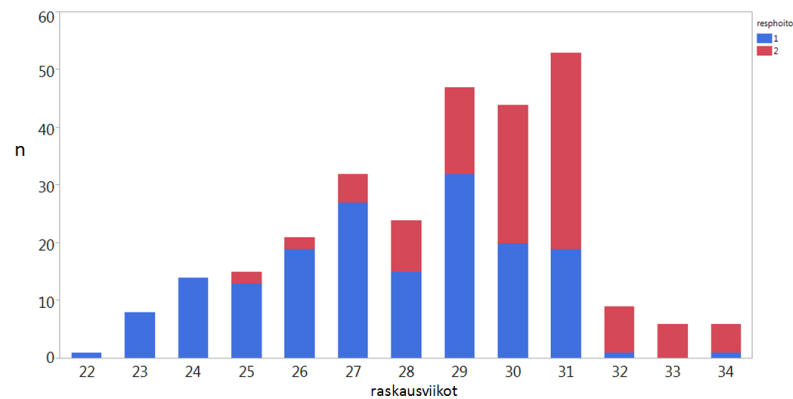
Kuva 18. Todetut ilmarinnat 28+0 raskausviikolla tai myöhemmin syntyneillä keskosilla Tyksissä syntymävuoden mukaan: sininen = ilmarinta, punainen = ei ilmarintaa.



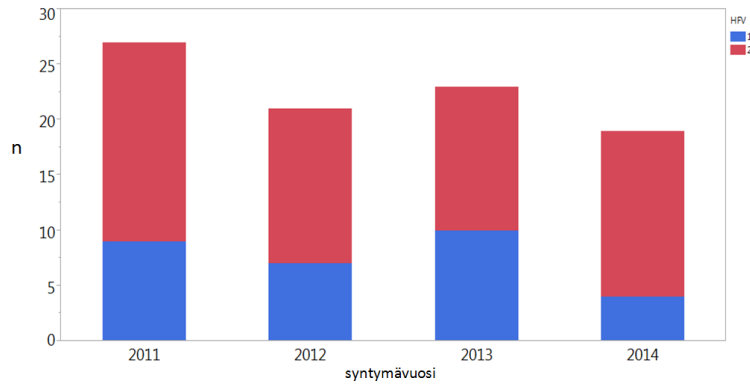
Kuva 19. Hengityskonehoitoa saaneet alle 28+0 raskausviikolla syntyneet keskukset Tyksissä syntymävuoden mukaan: sininen = hengityskonehoitoa saaneet, punainen = eivät saaneet hengityskonehoitoa.



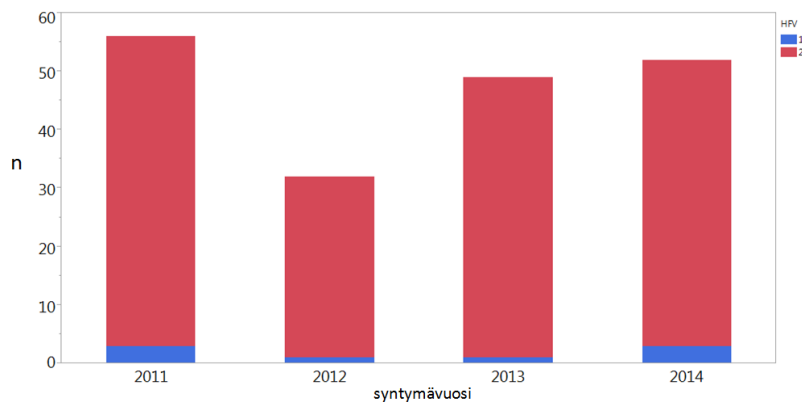
Kuva 20. Hengityskonehoitoa saaneet raskausviikolla 28+0 tai myöhemmin syntyneet pikkukeskukset Tyksissä syntymävuoden mukaan: sininen = hengityskonehoitoa saaneet, punainen = eivät saaneet hengityskonehoitoa.



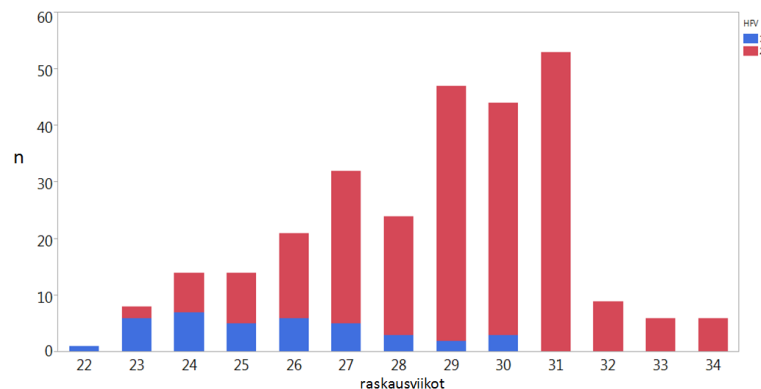
Kuva 21. Hengityskonehoitoa saaneet pikkukeskukset raskausviikon mukaan Tyksissä vuosina 2011–2014: sininen = hengityskonehoitoa saaneet, punainen = eivät saaneet hengityskonehoitoa.



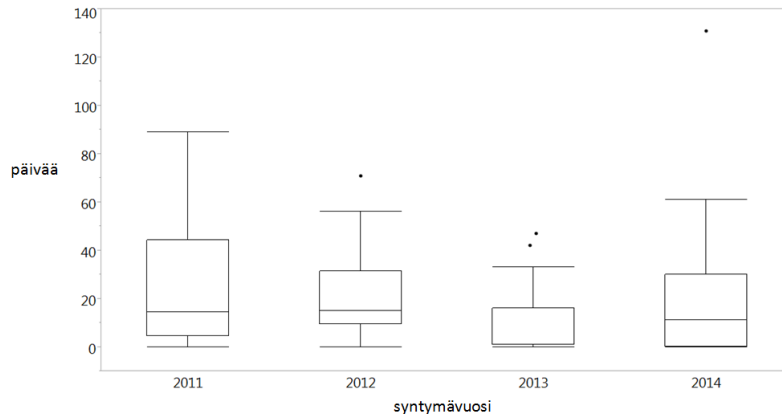
Kuva 22. Korkeataajuusrespiraattorihoitoa saaneet alle 28+0 raskausviikolla syntyneet keskoset Tyksissä syntymävuoden mukaan: sininen = korkeataajuusrespiraattorihoitoa saaneet, punainen = eivät saaneet korkeataajuusrespiraattorihoitoa.



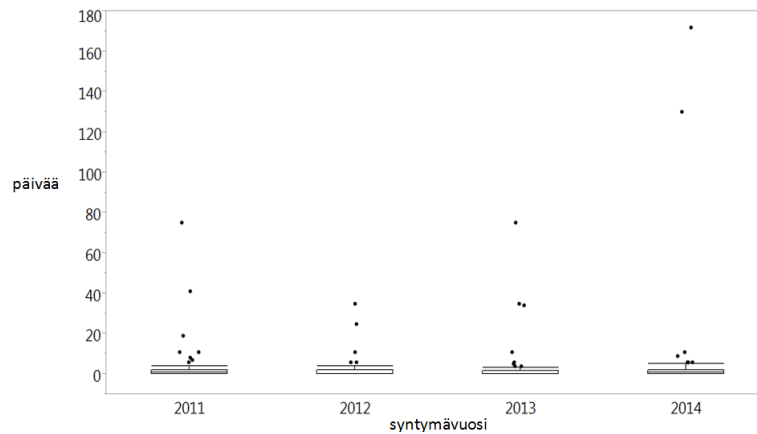
Kuva 23. Korkeataajuushengityskonehoitoa saaneet 28+0 raskausviikolla tai myöhemmin syntyneet pikkukeskoset Tyksissä syntymävuoden mukaan: sininen = korkeataajuusrespiraattorihoitoa saaneet, punainen = eivät saaneet korkeataajuusrespiraattorihoitoa.



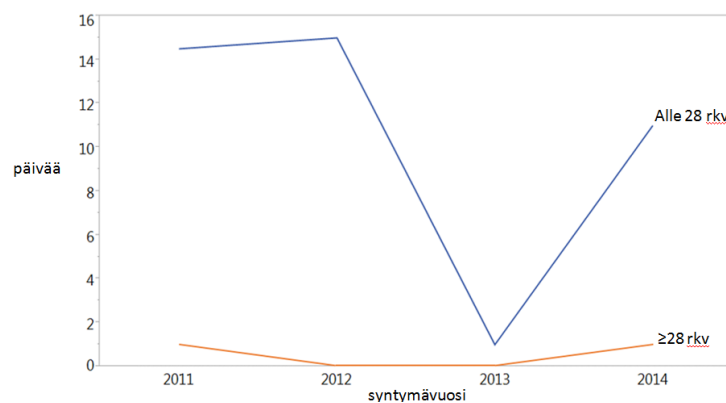
Kuva 24. Korkeataajuusrespiraattorihoitoa saaneet pikkukeskoset raskausviikon mukaan Tyksissä vuosina 2011–2014: sininen = korkeataajuusrespiraattorihoitoa saaneet, punainen = eivät saaneet korkeataajuusrespiraattorihoitoa.



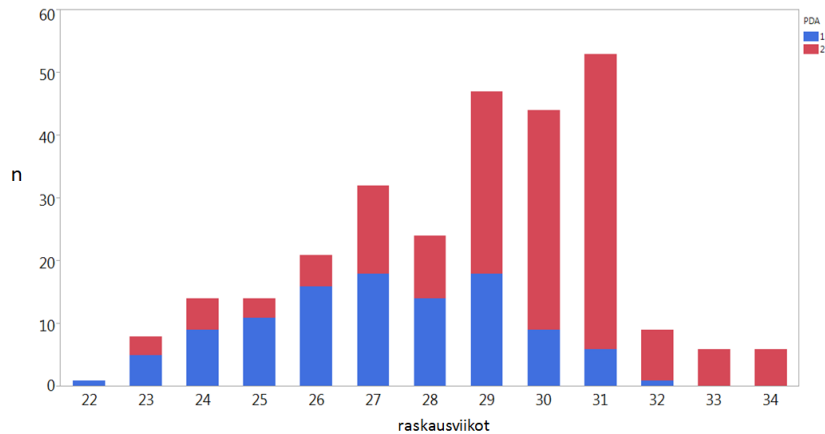
Kuva 25. Hengityskonehoidon kokonaiskesto vuorokausina alle 28+0 raskausviikolla syntyneillä eloonjääneillä keskosilla Tyksissä syntymävuoden mukaan.



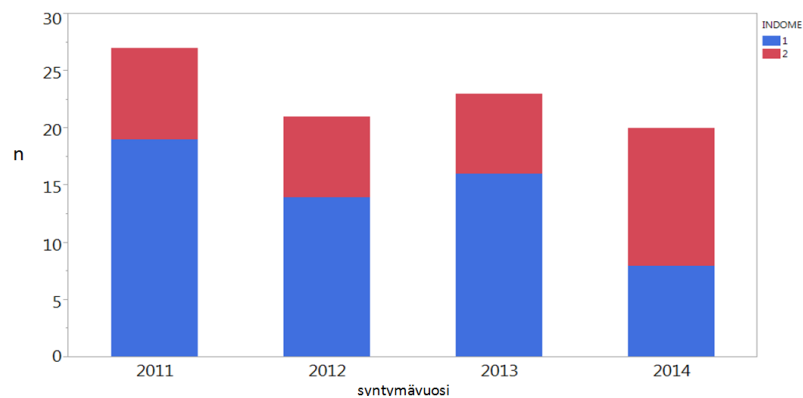
Kuva 26. Hengityskonehoidon kokonaiskesto vuorokausina 28+0 raskausviikolla tai myöhemmin syntyneillä eloonjääneillä keskosilla Tyksissä syntymävuoden mukaan.



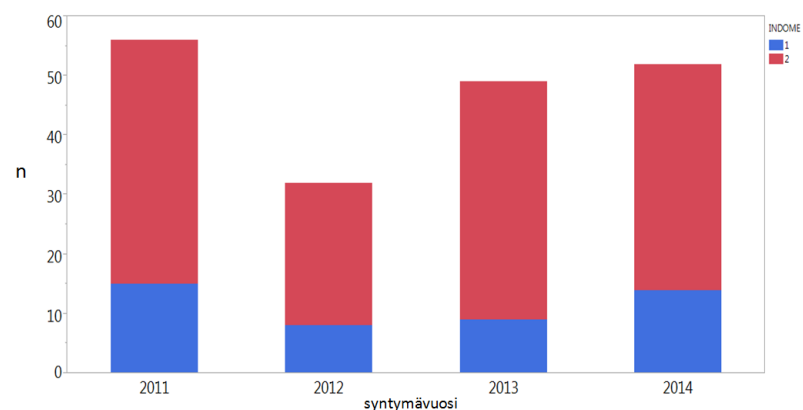
Kuva 27. Hengityskonehoidon kokonaiskeston mediaani (vuorokausina) eloonjääneillä pikkukeskosilla Tyksissä syntymävuoden mukaan: sininen = alle 28+0 raskausviikolla syntyneet, punainen = 28+0 raskausviikolla tai myöhemmin syntyneet.



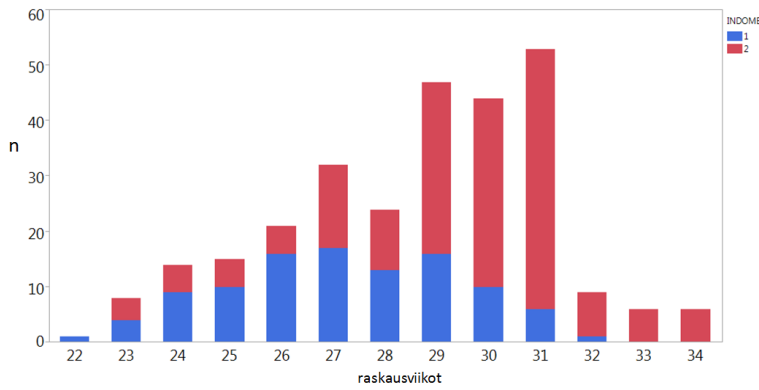
Kuva 28. Avoin valtimotiehyt -diagnoosit raskausviikon mukaan pikkukeskosilla Tyksissä vuosina 2011–2014: sininen = avoin valtimotiehyt, punainen = ei avointa valtimotiehyttä.



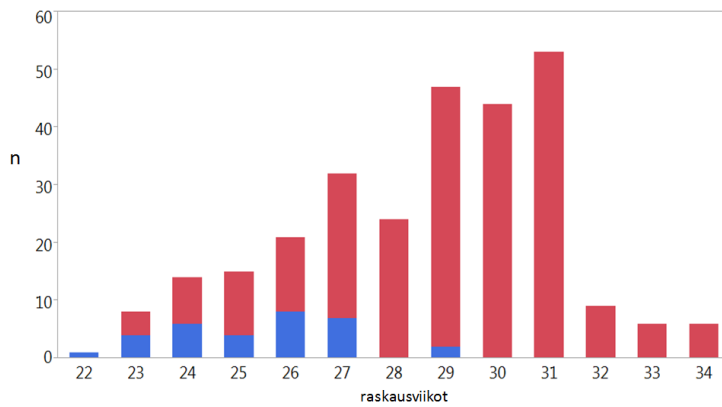
Kuva 29. Indometasiinia saaneet alle 28+0 raskausviikolla syntyneet keskoset Tyksissä syntymävuoden mukaan: sininen = indometasiinia saaneet, punainen = eivät saaneet indometasiinia.



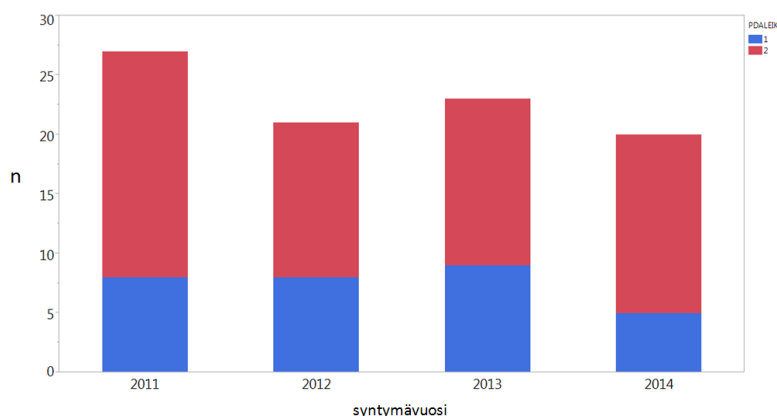
Kuva 30. Indometasiinia saaneet 28+0 raskausviikolla tai myöhemmin syntyneet pikkukeskoset Tyksissä syntymävuoden mukaan: sininen = indometasiinia saaneet, punainen = eivät saaneet indometasiinia.



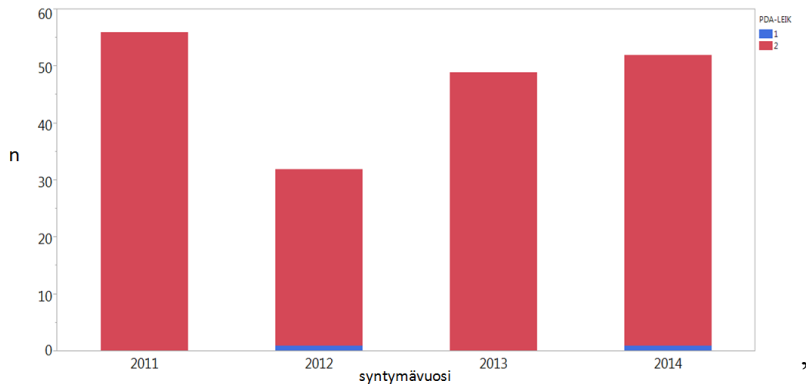
Kuva 31. Indometasiinia saaneet Tyksissä syntyneet pikkukeskoset raskausviikon mukaan vuosina 2011–2014: sininen = indometasiinia saaneet, punainen = eivät saaneet indometasiinia.



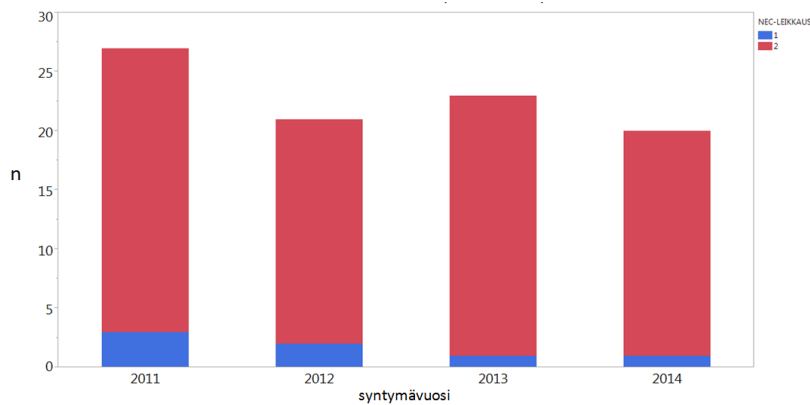
Kuva 32. Avoimen valtimotiehyen leikkaushoitoon päätyneet Tyksissä syntyneet pikkukeskoset raskausviikkojen mukaan vuosina 2011–2014: sininen = leikatut, punainen = ei leikatut.



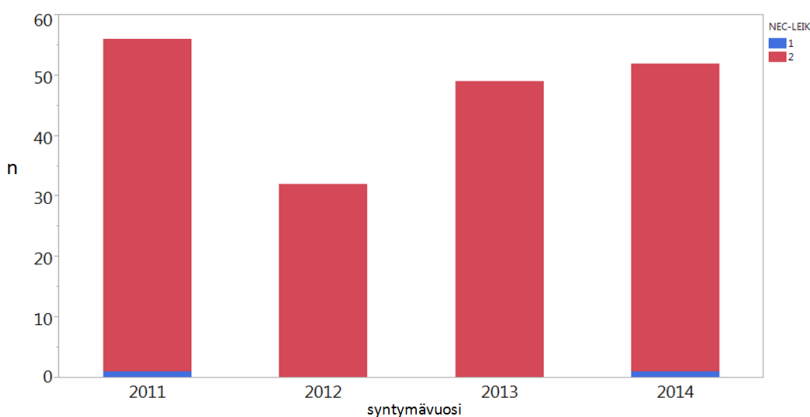
Kuva 33. Avoimen valtimotiehyen leikkaushoitoon päätyneet alle 28+0 raskausviikolla syntyneet pikkukeskoset syntymävuoden mukaan Tyksissä: sininen = leikatut, punainen = ei leikatut.



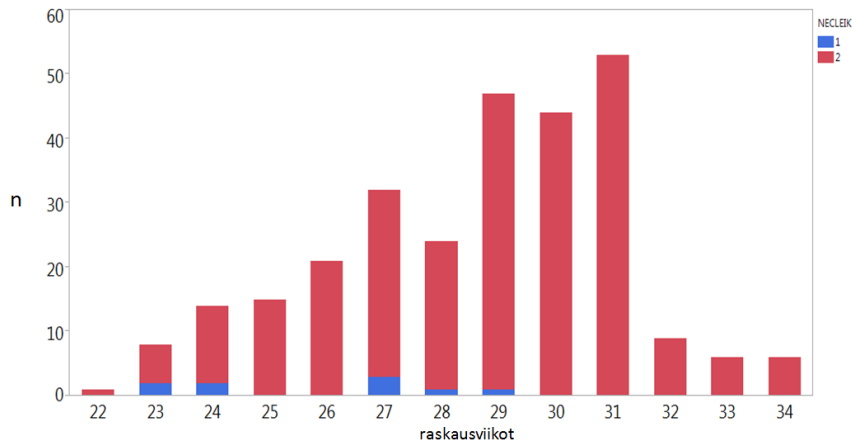
Kuva 34. Avoimen valtimotiehyen leikkaushoitoon päätyneet 28+0 raskausviikolla tai myöhemmin syntyneillä pikkukeskosilla Tyksissä syntymävuoden mukaan: sininen = leikatut, punainen = ei leikatut.



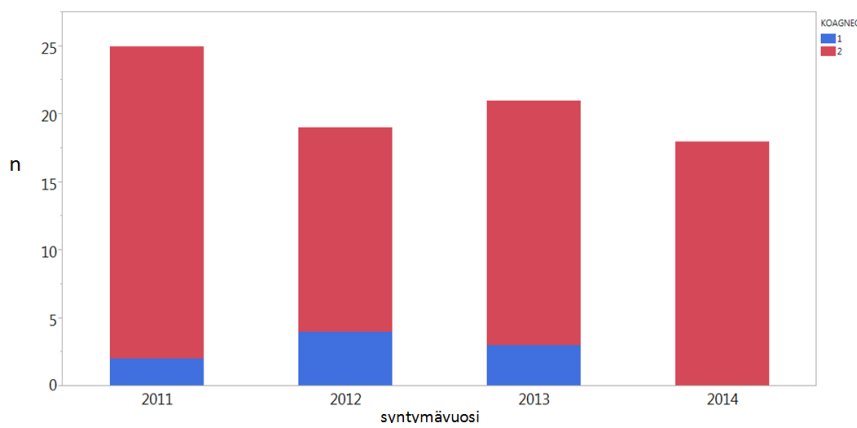
Kuva 35. NEC-leikkaukset alle 28+0 raskausviikolla syntyneillä keskosilla Tyksissä syntymävuoden mukaan: sininen = NEC-leikkaus, punainen = ei NEC-leikkausta.



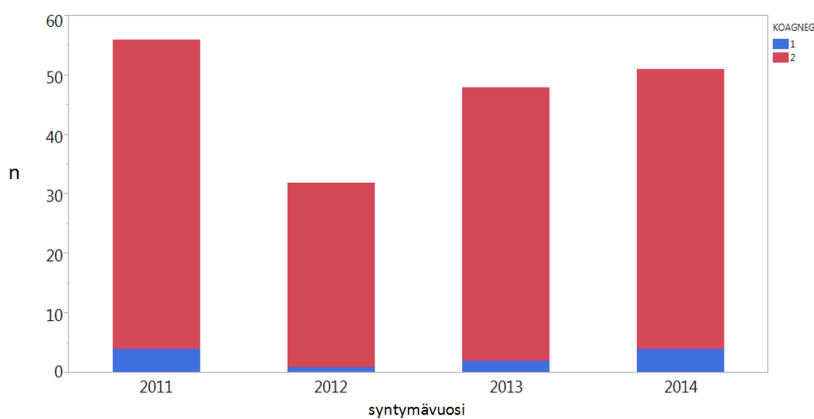
Kuva 36. NEC-leikkaukset 28+0 raskausviikolla tai myöhemmin syntyneillä pikkukeskosilla Tyksissä syntymävuoden mukaan.: sininen = NEC-leikkaus, punainen = ei NEC-leikkausta.



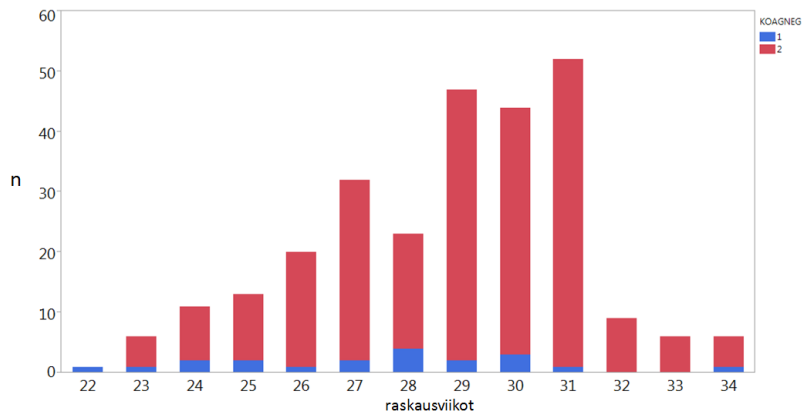
Kuva 37. NEC-leikkaukset raskausviikkojen mukaan Tyksissä vuosina 2011–2014 syntyneillä pikkukeskosilla: sininen = NEC-leikkaus, punainen = ei NEC-leikkausta.



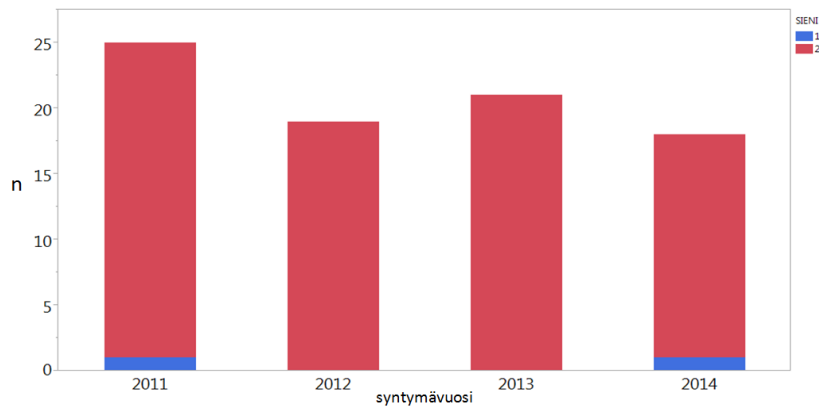
Kuva 38. Myöhäiset CoNS-sepsikset alle 28+0 raskausviikolla syntyneillä keskosilla Tyksissä syntymävuoden mukaan: sininen = sepsis, punainen = ei sepsistä.



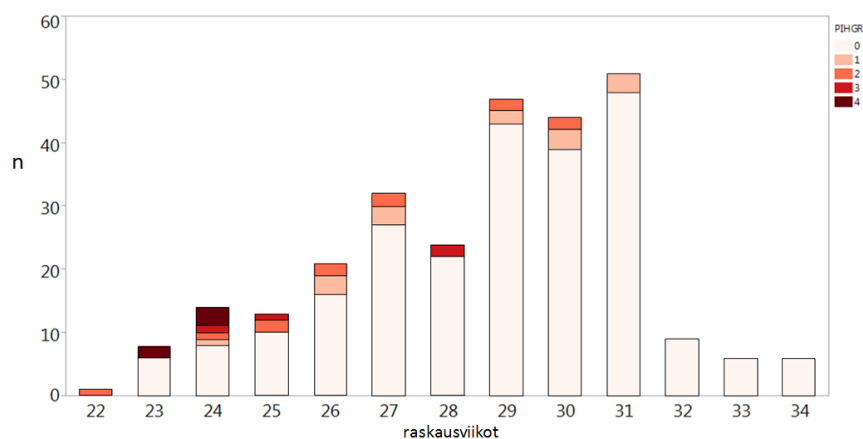
Kuva 39. Myöhäiset CoNS-sepsikset 28+0 raskausviikolla tai myöhemmin syntyneillä pikkukeskosilla Tyksissä syntymävuoden mukaan: sininen = sepsis, punainen = ei sepsistä.



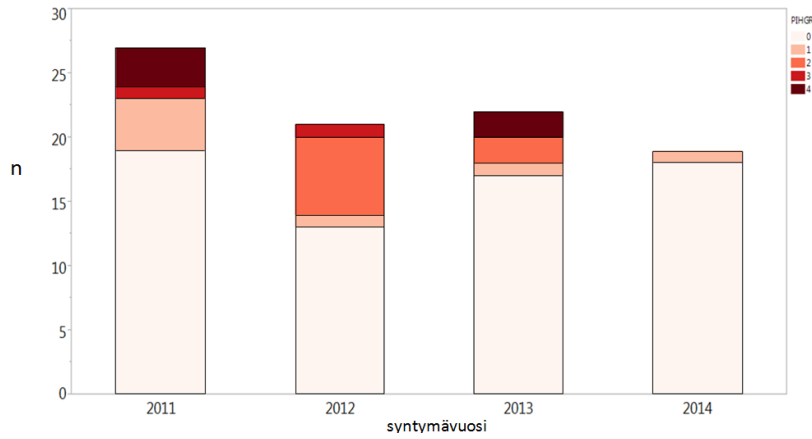
Kuva 40. Myöhäiset CoNS-sepsikset pikkukeskosilla raskausviikkojen mukaan Tyksissä vuosina 2011–2014: sininen = sepsis, punainen = ei sepsistä.



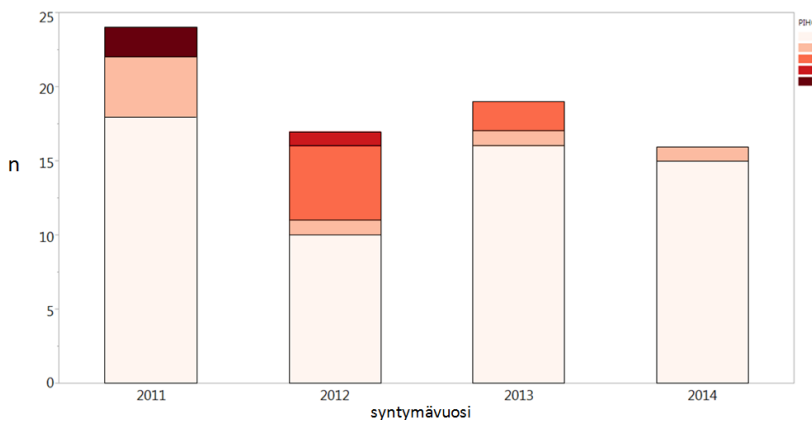
Kuva 41. Myöhäiset sienisepsikset alle 28+0 raskausviikolla syntyneillä keskosilla Tyksissä syntymävuoden mukaan: sininen = sepsis, punainen = ei sepsistä.



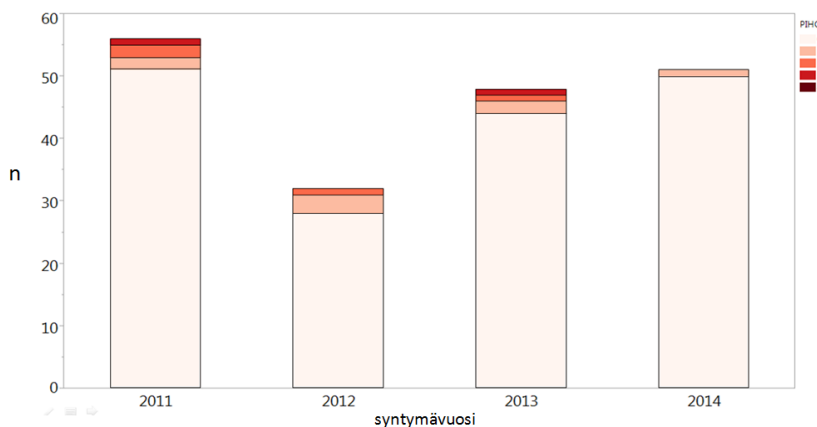
Kuva 42. Aivoverenvuodot raskausviikkojen mukaan pikkukeskosilla Tyksissä vuosina 2011–2014: 0 = ei aivoverenvuotoa, 1–4 = aivoverenvuoto gradus 1–4.



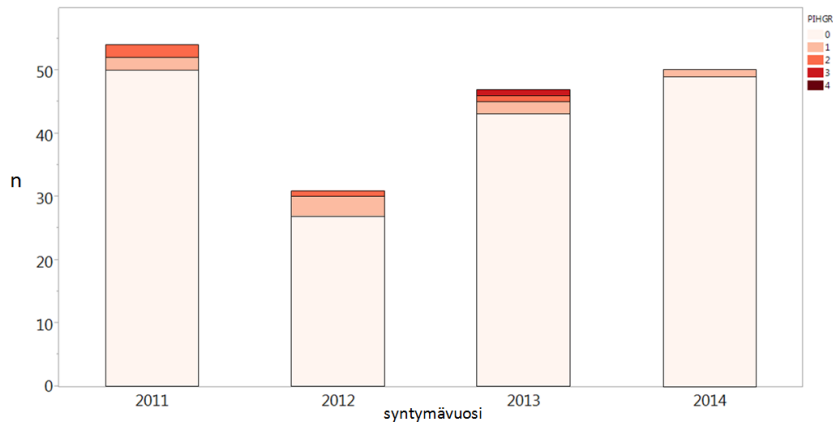
Kuva 43. Aivoverenvuodot alle 28+0 raskausviikolla syntyneillä keskosilla Tyksissä syntymävuoden mukaan: 0 = ei aivoverenvuotoa, 1–4 = aivoverenvuoto gradus 1–4.



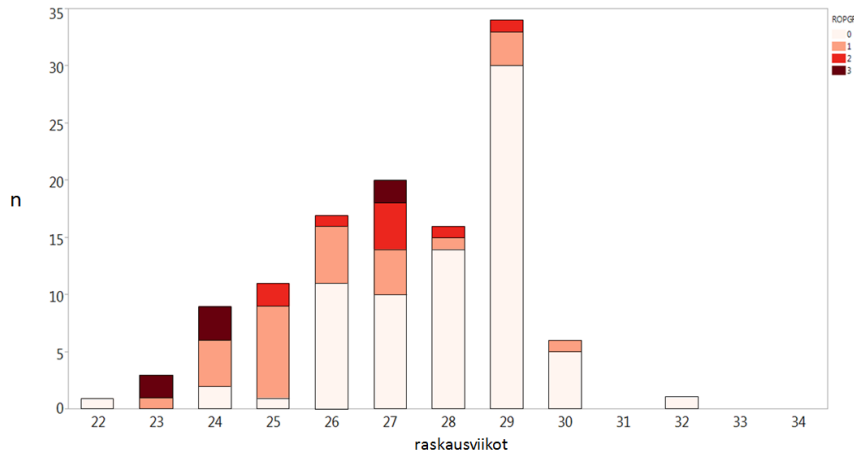
Kuva 44. Aivoverenvuodot alle 28+0 raskausviikolla syntyneillä elonjääneillä keskosilla syntymävuoden mukaan: 0 = ei aivoverenvuotoa, 1–4 = aivoverenvuoto gradus 1–4.



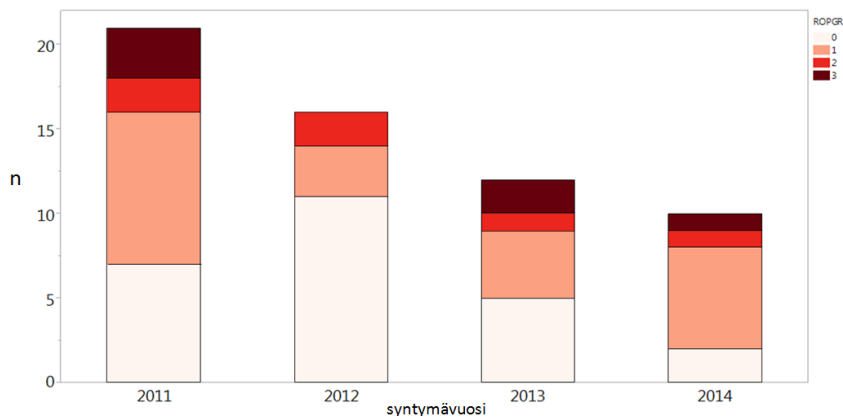
Kuva 45. Aivoverenvuodot raskausviikolla 28+0 tai myöhemmin syntyneillä pikkukeskosilla Tyksissä syntymävuoden mukaan: 0 = ei aivoverenvuotoa, 1–4 = aivoverenvuoto gradus 1–4.



Kuva 46. Aivoverenvuodot 28+0 raskausviikolla tai myöhemmin syntyneillä eloonjääneillä pikkukeskosilla syntymävuoden mukaan: 0 = ei aivoverenvuotoa, 1–4 = aivoverenvuoto gradus 1–4.



Kuva 47. ROP-diagnoosit ja taudin vaikeusaste raskausviikkojen mukaan Tyksissä vuosina 2011–2014: 0 = ei ROP:a, 1–3 = ROP gradus 1–3.



Kuva 48. ROP-diagnoosit ja taudin vaikeusaste alle 28+0 raskausviikolla syntyneillä eloonjääneillä keskosilla Tyksissä syntymävuoden mukaan: 0 = ei ROP:a, 1–3 = ROP gradus 1–3.

7. LÄHTEET

- AlFaleh, K., Anabeers J.. Probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014; Apr 10(4).
- Ancel, P., Goffinet, F., Kuhn, P. ym.. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatrics*, 2015; 169(3), 230-8.
- Benitz, W. E.. Learning to live with patency of the ductus arteriosus in preterm infants. *Journal of Perinatology : Official Journal of the California Perinatal Association*, 2010; 31(Suppl 1), S42-8.
- Benjamin, D. K., Stoll, B. J., Fanaroff, A. A., McDonald, S. A., Oh, W., Higgins, R. D. ym.. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics*, 2006; 117(1), 84–92.
- Blanco, R., Koskinen, S., Aronen, H., Lundbom, N., Vanninen, R., Tervonen O. (toim). *Kliininen radiologia*. Kustannus Oy Duodecim. 2017.
- Camacho-Gonzalez, A., Spearman, P. W., & Stoll, B. J.. Neonatal Infectious Diseases. *Pediatric Clinics of North America*, 2013; 60(2), 367–389.
- Carlo, W. A., Finer, N. N., Walsh, M. C., Rich, W. ym.. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *The New England Journal of Medicine*, 2010; 362(21), 1959–1969.
- Coalson, J. J., Winter, V. T., Siler-Khodr, T., Yoder, B. A.. Neonatal Chronic Lung Disease in Extremely Immature Baboons. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1999; 160(4), 1333–1346.
- Collins, M. P., Lorenz, J. M., Jetton, J. R., & Paneth, N.. Hypocapnia and other ventilation-related risk factors for cerebral palsy in low birth weight infants. *Pediatric Research*, 2001; 50(6), 712–719.
- Cotten CM, Taylor S, Stoll B, ym.. Prolonged Duration of Initial Empirical Antibiotic Treatment Is Associated With Increased Rates of Necrotizing Enterocolitis and Death for Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*, 2009; 123(1), 58–66.
- Darlow B. A., Vento M., Beltempo M., Lehtonen L. ym.. Variations in Oxygen Saturation Targeting, and Retinopathy of Prematurity Screening and Treatment Criteria in Neonatal Intensive Care Units: An International Survey. *Neonatology*, 2018; 114(4), 323–331.
- Dollberg, S., Luskay, A., & Reichman, B.. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotiz-

- ing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2005; 40(2), 184–188.
- Doyle, L. W., Ehrenkranz, R. A., & Halliday, H. L.. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014; (5)
- Elvytys (vastasyntynyt). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Perinatologisen seuran Suomen Neonatologit -alajaoksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2014 (viitattu 6.1.2019). www.kaypahoito.fi
- Ennenaikainen synnytys. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Gynekologiyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2018 (viitattu 6.1.2019). www.kaypahoito.fi
- Evans, N., & Kluckow, M.. Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 1996; 75(3), F183-6.
- Fagerholm, R., & Vesti, E.. Keskosen retinopatia – riskitekijöiden tunnistamisesta hoitosuositukseen. *Duodecim*, 2017; 133(4), 337–344.
- Finer, N. N., Carlo, W. A., Walsh, M. C. ym.. Early CPAP versus Surfactant in Extremely Preterm Infants. *New England Journal of Medicine*, 2010; 362(21), 1970–1979.
- Fowlie, P. W., Davis, P. G., & McGuire, W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010; Jul 7(7).
- Friedman, W. F., Hirschklau, M. J., Printz ym.. Pharmacologic Closure of Patent Ductus Arteriosus in the Premature Infant. *New England Journal of Medicine*, 1976; 295(10), 526–529.
- Hallman, M.. Keskosen hengitysvaikeudet – uudet haasteet. *Duodecim*, 2012; 128, 2529–2536.
- Herrman, K., Bose, C., Lewis, K., & Laughon, M.. Spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in very low birth weight infants following discharge from the neonatal unit. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 2009; 94(1), F48-50.
- Jain, A., & Shah, P. S.. Diagnosis, evaluation, and management of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *JAMA Pediatrics*, 2015; 169(9), 863–872.
- Kafetzis, D. A., Skevaki, C., & Costalos, C.. Neonatal necrotizing enterocolitis: an overview. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 2003; 16(4), 349–355.

- Koch, J., Hensley, G., Roy, L., Brown ym.. Prevalence of Spontaneous Closure of the Ductus Arteriosus in Neonates at a Birth Weight of 1000 Grams or Less. *Pediatrics*, 2006; 117(4), 1113–1121.
- Lucas, A., & Cole, T. J.. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet*, 1990; 336(8730), 1519–1523.
- Luoto, R., Holmberg, K., Ruuskanen, O., & Lehtonen, L.. Vastasyntyneen sepsis. *Duodecim*, 2014; 130, 675–682.
- Milligan, D.. Failure of autoregulation and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Lancet*, 1980; 1(8174), 896–898.
- Ojala, T., Happonen, J.-M., Jokinen, E., & Pihkala, J. (toim.). *Käytännön lastenkardiologiaa*. Kustannus Oy Duodecim. 2017.
- Onland, W., De Jaegere, A. P., Offringa, M., & van Kaam, A.. Systemic corticosteroid regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017; Jan 31:1.
- Pammi, M., & Abrams, S. A.. Oral lactoferrin for the prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015; Feb 20 (2)
- Parikh, N. A., Lasky, R. E., Kennedy, K. A., Moya, F. R. ym. Postnatal dexamethasone therapy and cerebral tissue volumes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*, 2007; 119(2), 265–272.
- Roberts, D., Brown, J., Medley, N., Dalziel, S. R.. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017; Mar 21 (3).
- Rojas-Reyes, M. X., Morley, C. J., & Soll, R.. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012; Mar 14 (3).
- Rose, A. T., & Patel, R. M.. A critical analysis of risk factors for necrotizing enterocolitis. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 2018; 23(6), 374–379.
- Schena, F., Francescato, G., Cappelleri, A., Picciolli, I. ym.. Association between Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus and Bronchopulmonary Dysplasia. *The Journal of Pediatrics*, 2015; 166(6), 1488–1492.
- Schwartz, A., Gruhl, B., Löbnitz, M., Michel, P. ym.. Development of the intestinal bacterial composition in hospitalized preterm infants in comparison with breast-fed, full-term infants. *Pediatric Research*, 2003; 54(3), 393–399.

- Seppänen, M., Holopainen, N., Kaarniranta, K., Setälä, N., Uusitalo, H. (toim). *Silmätautien käsikirja*. Kustannus Oy Duodecim. 2018.
- Stensvold, H. J., Klingenberg, C., Stoen, R. ym.. Neonatal Morbidity and 1-Year Survival of Extremely Preterm Infants. *Pediatrics*, 2017; 139 (3), pii: e20161821.
- Stoll, B. J., Hansen, N. I., Adams-Chapman, I., Fanaroff, A. A. ym. Neurodevelopmental and Growth Impairment Among Extremely Low-Birth-Weight Infants With Neonatal Infection. *JAMA*, 2004; 292(19), 2357–2365.
- Stoll, B. J., Hansen, N. I., Bell, E. F., Walsh, M. C. ym.. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*, 2015; 314(10), 1039–1051.
- Tsui, I., Ebani, E., Rosenberg, J. B., Lin, J. ym.. Patent ductus arteriosus and indomethacin treatment as independent risk factors for plus disease in retinopathy of prematurity. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 2013; 50(2), 88–92.
- Vohr, B. R., Wright, L. L., Dusick, A. M., Perritt, R. ym.. Center differences and outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*, 2004; 113(4), 781–789.
- Walsh, M. C., Morris, B. H., Wrage, L. A., Vohr, B. R. ym.. Extremely low birthweight neonates with protracted ventilation: mortality and 18-month neurodevelopmental outcomes. *The Journal of Pediatrics*, 2005; 146(6), 798–804.
- Yeh, T. F., Lin, Y. J., Huang, C. C., Chen, Y. J. ym.. Early dexamethasone therapy in preterm infants: a follow-up study. *Pediatrics*, 1998; 101(5), E7.