

Laporan kasus berbasis bukti

Mortalitas dan Morbiditas pada Bayi Prematur dengan Resusitasi Menggunakan Oksigen Konsentrasi Rendah

Syarimonitha Munadzilah, Rosalina Dewi

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS. Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Latar belakang. Bayi prematur merupakan kelompok yang berisiko membutuhkan bantuan resusitasi aktif. Selama bertahun-tahun, resusitasi neonatus menggunakan oksigen hingga konsentrasi 100%, tetapi penggunaan oksigen 100% akan menyebabkan stres oksidatif dan kerusakan jaringan yang akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Akhir-akhir ini, penggunaan oksigen konsentrasi rendah (21%-30%) mulai dianjurkan.

Tujuan. Mengetahui mortalitas dan morbiditas bayi prematur yang mendapatkan resusitasi neonatus dengan oksigen konsentrasi rendah dibandingkan konsentrasi tinggi.

Metode. Penelusuran pustaka database elektronik: PubMed, Cochrane, Google scholar, dan melalui penulis.

Hasil. Didapatkan dua studi meta analisis yang relevan dan satu studi acak terkontrol. Studi pertama menunjukkan tidak ada perbedaan mortalitas dan morbiditas pada kedua kelompok. Studi kedua menunjukkan tidak ada perbedaan mortalitas antara kedua kelompok, tetapi kejadian displasia bronkopulmonar lebih rendah pada kelompok konsentrasi oksigen rendah (RR=0,62). Studi terakhir menunjukkan bahwa resusitasi neonatus dengan oksigen hingga konsentrasi 50% masih aman digunakan.

Kesimpulan. Resusitasi neonatus menggunakan oksigen konsentrasi rendah tidak lebih inferior dibandingkan konsentrasi tinggi, bahkan menurunkan angka kejadian displasia bronkopulmonar. **Sari Pediatri** 2017;19(3):166-71

Kata kunci: resusitasi neonatus, prematur, konsentrasi oksigen, mortalitas dan morbiditas

Mortality and Morbidity of Preterm Neonates With Resuscitation Using Low Oxygen concentration

Syarimonitha Munadzilah, Rosalina Dewi

Background. Preterm neonates are at risk for active resuscitation. Over the years, neonatal resuscitation uses oxygen up to 100% concentration but this concentration will lead to oxidative stress and tissue damage that will increase morbidity and mortality. Lately the use of low oxygen concentration (21% - 30%) is recommended.

Objective. Determine the mortality and morbidity of preterm neonates who get neonatal resuscitation with low oxygen concentrations compared to high oxygen concentrations.

Methods. Literature research using electronic database: PubMed, Cochrane, Google scholar and through authors.

Results. There were two relevant meta-analysis studies and 1 randomized controlled study. The first study showed no differences in mortality and morbidity in both groups. The second study showed no difference in mortality between the two groups, but the incidence of bronchopulmonary dysplasia was lower in the low oxygen concentration group (RR 0.62). Recent studies have shown that neonatal resuscitation with oxygen up to 50% concentration is still safe to use.

Conclusion. Neonatal resuscitation using low-concentration oxygen is not inferior than high-oxygen concentration. Low oxygen concentration was more safe and lowering the incidence of bronchopulmonary dysplasia. **Sari Pediatri** 2017;19(3):166-71

Keywords: neonatal resuscitation, premature, oxygen concentration, mortality and morbidity

Transi dari intrauterin ke ekstrauterin saat proses persalinan membutuhkan kondisi anatomis dan fisiologis yang baik. Sekitar 85% bayi cukup bulan yang lahir akan langsung menangis dan bernapas spontan, hanya sekitar 5% bernapas dengan bantuan resusitasi. Bayi prematur yang lahir dengan kondisi anatomis paru yang belum sempurna memiliki risiko yang tinggi untuk mendapatkan bantuan resusitasi aktif.¹⁻⁴ Penggunaan oksigen 100% saat resusitasi neonatus akan mempercepat peningkatan saturasi perifer, tetapi dapat dengan cepat pula menyebabkan hiperoksia, menyebabkan stress oksidatif dan kerusakan jaringan yang akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas, terutama pada bayi prematur.¹⁻³

Berbagai studi dan meta analisis menunjukkan bahwa resusitasi neonatus cukup bulan dengan menggunakan udara ruang sama efektifnya dengan konsentrasi oksigen 100%. Badan internasional seperti *international liaison committee on resuscitation* (ILCOR) dan *world health organisation* (WHO) merekomendasikan konsentrasi oksigen 21% (udara ruang) untuk resusitasi pada bayi cukup bulan dan prematur.¹⁻⁵ Berdasarkan hal tersebut maka diajukan pertanyaan sebagai berikut? Berapakah konsentrasi oksigen inisial yang tepat untuk resusitasi pada bayi prematur dengan mempertimbangkan efek jangka panjang pada bayi? Apakah dapat diberikan oksigen fraksi rendah ataukah oksigen dengan fraksi yang tinggi dengan mempertimbangkan luaran utama berupa mortalitas, dan luaran sekunder adalah displasia bronkopulmonar (DPB), *retinopathy of prematurity* (ROP), dan perdarahan intra ventrikuler (IVH).

Kasus

Seorang bayi perempuan, usia gestasi 26 minggu, berat badan 980 gram dan panjang badan 28 cm dengan diagnosis neonatus kurang bulan sesuai masa kehamilan dan sesak napas akibat penyakit membran hialin. Bayi lahir secara seksio sesarea atas indikasi ibu dengan preeklampsia berat. Selama kehamilan, tidak ada faktor risiko pada ibu berupa demam, keputihan, anyang-anyangan, nyeri berkemih ataupun hasil pemeriksaan darah yang menunjukkan adanya infeksi (peningkatan leukosit atau hasil urinalisis yang menunjukkan infeksi saluran kemih). Saat lahir, bayi tidak langsung menangis dan dilakukan

resusitasi aktif. Bayi dibawa ke *infant warmer*, dihangatkan, dibungkus dengan plastik dan dipakaikan topi, dibersihkan jalan napas, diberi stimulasi dan diposisikan tetapi tidak terdapat usaha napas sehingga dilakukan resusitasi aktif dengan memberikan ventilasi tekanan positif. Pasien diberi ventilasi tekanan positif dengan tekanan puncak inspirasi 25 cmH₂O, puncak akhir ekspirasi adalah 5 cmH₂O dan konsentrasi oksigen 30%. Konsentrasi oksigen lalu dinaikkan bertahap sebanyak 10% setiap menit hingga saturasi yang diinginkan tercapai. Konsentrasi oksigen saat saturasi target tercapai adalah 50%. Usia 10 menit, bayi bernapas spontan, dengan saturasi perifer yang terbaca adalah 92%. Bayi lalu dipindahkan ke ruang *neonatal intensive care unit* (NICU), dilakukan evaluasi STABLE (*sugar, temperature, airway, blood pressure, laboratory, education*) dan menggunakan *non invasive positive pressure ventilator*. Selama perawatan, bayi menggunakan ventilator selama 8 hari dan disapih hingga menggunakan *high flow nasal* dengan *flow* 2 liter per menit. Tidak didapatkan *retinopathy of prematurity* dan perdarahan intraventrikular.

Metode penelusuran literatur

Prosedur pencarian literatur untuk menjawab masalah di atas adalah dengan menelusuri pustaka secara daring dengan mempergunakan instrumen pencari *Google scholar, Pubmed* dan *Cochrane*. Kata kunci yang digunakan adalah “*premature infants*”, “*preterm*”, “*neonatus*”, “*resuscitate*”, “*resuscitation*”, “*delivery room*”, “*birth*”, “*oxygen concentration*”, “*fraction oxygen*”, “*lower oxygen*” “*high oxygen*”, dengan menggunakan batasan: bahasa pengantar adalah bahasa Inggris, publikasi dalam rentang waktu 5 tahun terakhir, serta penelitian dengan studi uji klinis, uji klinis acak terkontrol, dan telaah sistematis. Didapatkan tiga artikel yang dianggap relevan dengan masalah. *Levels of evidence ditentukan berdasarkan klasifikasi yang dikeluarkan oleh Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*.⁶

Hasil penelusuran literatur

1. Studi meta-analisis: *Higher or lower oxygen for delivery room resuscitation of preterm infants below 28 completed weeks gestation: a meta-analysis (level of evidence I)*

Oei dkk⁷ melakukan studi tinjauan sistematis mengenai hasil luaran pada bayi prematur yang mendapatkan resusitasi dengan konsentrasi oksigen yang rendah ($\leq 30\%$) dibandingkan dengan konsentrasi oksigen tinggi ($\geq 60\%$). Studi ini mengambil total 509 neonatus yang terbagi menjadi 251 neonatus dengan konsentrasi oksigen rendah dan 258 neonatus dengan konsentrasi oksigen tinggi. Usia gestasi rata-rata adalah 26 minggu dan lahir antara tahun 2005 hingga 2014. Kriteria inklusi adalah resusitasi bayi prematur dengan menggunakan konsentrasi oksigen awal rendah ($\leq 30\%$) dan tinggi ($\geq 60\%$). Mortalitas didapatkan 66 (12,9%) dari 509 neonatus meninggal di rumah sakit dan tidak terdapat perbedaan antara pemberian konsentrasi oksigen rendah (34/251, 13,5%) dan tinggi (32/258, 12,4%) ($p=0,12$). Tidak terdapat perbedaan antara kedua kelompok pada kejadian displasia bronkopulmonar ($p=0,43$), perdarahan intraventrikular ($p=0,36$), ataupun *retinopathy of prematurity* ($p=0,5$).

2. Studi meta-analisis: *Systematic review and meta-analysis of optimal initial fraction of oxygen levels in the delivery room at ≤ 32 weeks (Level of evidence I)*

Saugstad dkk⁵ melakukan meta analisis mengenai efek konsentrasi oksigen tinggi dan rendah saat resusitasi neonatus pada 677 bayi dengan usia gestasi ≤ 32 minggu. Kriteria inklusi adalah neonatus yang lahir dengan usia gestasi ≤ 32 minggu dan dilakukan resusitasi dengan menggunakan inisial oksigen konsentrasi rendah antara 21%-30% atau konsentrasi tinggi antara 60%-100%. Total 677 neonatus yang terbagi dalam kelompok dengan oksigen rendah 321 neonatus dan kelompok dengan oksigen tinggi 356 neonatus. Kejadian mortalitas pada kelompok konsentrasi oksigen rendah lebih rendah dibandingkan konsentrasi oksigen tinggi (21/31(6,5%) vs 35/356(9,8%) dengan angka *relative risk* 0,62). Tidak ada perbedaan signifikan antara kedua kelompok pada angka kejadian displasia bronkopulmonar dan perdarahan intraventrikular.

3. Uji klinis acak tersamar: *Analysis on the impact of the difference of exposure to initial oxygen concentration in resuscitation of premature infants against bronchopulmonal dysplasia, mucosal integrity and*

intestinal micro biota (Level of evidence II)

Kaban dkk² melakukan studi uji acak terkontrol untuk membandingkan dampak pajanan konsentrasi oksigen awal pada resusitasi neonatus terhadap displasia bronkopulmonar, integritas mukosa, dan mikrobiota usus. Studi ini dilakukan selama periode Januari–September 2015 pada 84 neonatus (masing-masing 42 bayi pada kelompok 30% dan 50%). Pada kedua kelompok, konsentrasi oksigen akan dinaikkan 10% setiap 1 menit bila terjadi bradikardia < 100 kali per menit setelah ventilasi mekanis efektif berupa *continous positive airway pressure* (CPAP) atau ventilasi tekanan positif (VTP) selama 30 detik atau bila saturasi tidak mencapai 88%–92% pada menit ke-10 setelah lahir. Konsentrasi oksigen dinaikkan menjadi 100% bila denyut jantung < 60 kali per menit setelah VTP 30 detik dan konsentrasi oksigen tetap bila denyut jantung > 100 kali per menit sampai menit ke-10 setelah lahir. Konsentrasi oksigen akan diturunkan 10% setiap 60 detik bila saturasi perifer $> 92\%$. Tidak ada perbedaan bermakna antara kedua kelompok terhadap angka mortalitas ($p=0,643$), angka kejadian displasia bronkopulmonar ($p=0,825$), perdarahan intraventrikular ($p=0,675$), dan *retinopathy of prematurity* ($p=1$).

Pembahasan

Pada saat proses persalinan, terjadi masa transisi dari kehidupan intrauterin ke ekstrauterin yang membutuhkan kondisi anatomi dan fisiologis yang tepat agar mencapai perpindahan pertukaran gas dari plasenta menjadi pernapasan paru.¹ Pada bayi aterm, sekitar 85% bayi lahir langsung menangis, 10% akan mulai bernapas ketika diberikan stimulasi dan 3% akan mulai bernapas dengan ventilasi tekanan positif. Sekitar 2% membutuhkan intubasi dan alat bantu napas dan hanya sekitar 0,1% yang membutuhkan kompresi dada bahkan obat-obatan. Akan tetapi pada bayi prematur, terdapat struktur paru yang belum matang/ sempurna, defisiensi surfaktan, dan kelemahan otot napas sehingga meningkatkan risiko diperlukannya resusitasi aktif.^{2,3,8-10} Sampai saat ini, resusitasi bayi prematur ditujukan untuk menghindari hiperoksemia dan hipoksemia.² Bayi prematur mempunyai risiko mengalami stres oksidatif dan kerusakan sel karena

antioksidan belum berkembang atau jumlah yang belum cukup. Segera setelah lahir, bantuan respirasi dibutuhkan untuk mencegah hipoksemia, Akan tetapi, pajanan konsentrasi oksigen inspirasi yang tinggi dapat meningkatkan risiko morbiditas, seperti displasia bronkopulmonal (DBP) dan *retinopathy of prematurity* (ROP).^{1,2}

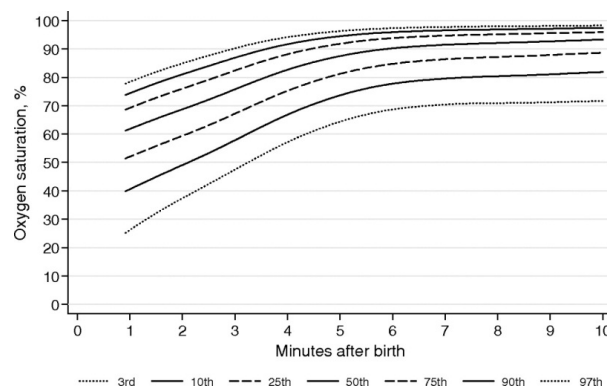
Resusitasi pada bayi prematur sering membutuhkan konsentrasi oksigen yang lebih tinggi daripada resusitasi pada bayi cukup bulan untuk mencapai target saturasi yang diinginkan. Hingga saat ini belum ada target saturasi spesifik untuk bayi kurang bulan sehingga digunakan target saturasi yang sama seperti pada bayi cukup bulan, yaitu sebagai berikut :

Tabel 1. Target saturasi bayi baru lahir¹¹

Waktu dari lahir	Target saturasi pre duktal
1 menit	60-70%
2 menit	65-85%
3 menit	70-90%
4 menit	75-95%
5 menit	80-90%
10 menit	85 -95%

Pada tahun 2010, Dawson dkk¹² mengembangkan rentang saturasi oksigen perifer pada 10 menit pertama untuk bayi cukup bulan, preterm, dan *extremely preterm*. Dawson menggabungkan tiga data, dua data berasal dari Australia dan satu data berasal dari Spanyol. Dawson's nomogram merupakan rentang saturasi pada bayi prematur yang baru lahir, tetapi perlu diingat bahwa rentang target saturasi ini berdasarkan neonatus yang bernapas dengan udara ruang. Studi yang dilakukan oleh Vento dkk¹³ tahun 2013 menunjukkan bahwa bayi prematur yang membutuhkan CPAP, pada udara ruang menunjukkan saturasi perifer yang tinggi dibandingkan dengan data pada normogram Dawson.

Penetapan kadar konsentrasi oksigen awal saat resusitasi berbeda pada setiap institusi. Oei dkk¹⁴ pada tahun 2016 melakukan studi di 25 negara mengenai pilihan konsentrasi oksigen inisial saat resusitasi bayi preterm. Sekitar 60% dari 630 responden merupakan *neonatologist* dan nilai rata-rata konsentrasi oksigen inisial adalah 30%. Jepang menggunakan konsentrasi tertinggi pada survey, (40%) dan terendah adalah UK (21%). Di Indonesia, bahkan di RSCM belum tersedia data ataupun panduan pemberian konsentrasi oksigen.¹¹



Gambar 1. Normogram Dawson¹³

Pemberian oksigen inisial konsentrasi tinggi dan rendah saat resusitasi tidak memberikan perbedaan mortalitas yang bermakna. Dua dari tiga studi di atas menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan mortalitas antara kelompok yang diberi oksigen konsentrasi rendah dan konsentrasi tinggi. Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Saugstad⁵ dilaporkan bahwa mortalitas lebih rendah pada kelompok dengan oksigen konsentrasi rendah. Pada studi meta analisis yang dilakukan Oei dkk⁷ laporan studi yang dilakukan di atas tahun 2009, mortalitas pada kelompok dengan konsentrasi oksigen rendah jauh lebih rendah dibandingkan dengan kelompok dengan konsentrasi oksigen tinggi pada usia gestasi di bawah 28 minggu. Hal tersebut mungkin disebabkan karena klinisi memiliki kemampuan yang lebih baik terhadap perubahan titrasi oksigen berdasarkan saturasi perifer.^{7,9,12,13}

Bronkopulmonari displasia adalah ketergantungan oksigen persisten sampai usia 28 hari yang diklasifikasikan sebagai DBP ringan, sedang, dan berat berdasarkan kebutuhan dukungan respirasi. Faktor risiko utama yang memengaruhi angka kejadian DBP adalah imaturitas paru, inflamasi, penggunaan ventilasi mekanis, serta pajanan oksigen.^{14,15} Studi yang dilakukan oleh Kapadia dkk⁹ melaporkan bahwa pemberian oksigen dengan konsentrasi rendah mengurangi terjadinya DBP. Hal tersebut didukung dengan studi yang dilakukan Saugstad dkk⁵ yang melaporkan bahwa pemberian oksigen konsentrasi rendah (21%-30%) memberikan efek protektif terhadap terjadinya DBP sehingga menganjurkan pemberian oksigen dengan konsentrasi 21%-30% saat resusitasi neonatus. Studi lain menunjukkan

tidak ada perbedaan bermakna angka kejadian DBP antara resusitasi dengan konsentrasi oksigen rendah dan tinggi.⁹ Bila dihitung secara meta analisis, maka *number needed to treat* untuk studi di atas dengan penggunaan oksigen konsentrasi rendah adalah 5 sehingga pemberian oksigen dengan konsentrasi rendah dapat mencegah terjadinya DBP pada bayi prematur.

Retinopathy of prematurity adalah perubahan pada mata yang disebabkan karena supresi faktor pertumbuhan akibat hiperoksia.¹⁶ Ketiga studi di atas memperlihatkan bahwa angka kejadian ROP tidak berbeda bermakna pada kelompok dengan konsentrasi oksigen yang tinggi dan rendah. Demikian pula dengan angka kejadian perdarahan intraventrikel tidak berbeda bermakna pada kelompok dengan konsentrasi oksigen yang tinggi dan rendah. Morbiditas lainnya berupa PDA dan NEC juga tidak menunjukkan perbedaan bermakna pada kedua perlakuan.

Panduan yang dirilis pada tahun 2010 oleh ILCOR dan telah diperbaharui pada tahun 2015 merekomendasikan pemberian oksigen yang dititrasi hingga mencapai target saturasi yang diinginkan. Bayi prematur secara umum mendapatkan suplementasi oksigen untuk mencapai saturasi perifer sesuai dengan bayi cukup bulan.⁴ *The premature infants resuscitated with oxygen or air (PRESOX) trial*, yang direncanakan merekrut 1260 bayi merupakan uji klinis pada bayi prematur yang akan menilai penggunaan oksigen konsentrasi rendah dan tinggi untuk inisial resusitasi. Uji ini rencananya akan menggunakan target saturasi oksigen dalam 15 hingga 20 menit pertama dan membandingkan antara konsentrasi oksigen inisial yang rendah dan tinggi. Luaran yang akan dinilai meliputi bayi yang hidup tanpa oksigen ketika usia koreksi 36 minggu dan bayi hidup tanpa ROP dan luaran jangka panjang tanpa gangguan *neurodevelopmental* ketika berusia 2 tahun.¹²

Pada kasus ini, pasien mendapatkan oksigen yang dimulai dengan konsentrasi oksigen 30%. Berdasarkan studi yang ada, pemilihan konsentrasi oksigen ini sudah sesuai. Oksigen dapat dinaikkan secara bertahap sesuai dengan kebutuhan. Pada kasus ini, konsentrasi oksigen dinaikkan hingga 50%. Hal yang perlu dipantau selanjutnya adalah apakah terdapat luaran lain yang bermanifestasi pada pasien, misalnya displasia bronkopulmonar, perdarahan intraventrikel, dan ROP. Berdasarkan studi yang ada dan telah

dibahas sebelumnya, penggunaan oksigen konsentrasi rendah dapat mengurangi risiko terjadinya displasia bronkopulmonar.

Kesimpulan

Penggunaan konsentrasi oksigen rendah (21%-30%) pada saat resusitasi tidak lebih inferior dibandingkan konsentrasi oksigen 100% terhadap luaran mortalitas, displasia bronkopulmonar dan *retinopathy of prematurity*. Pemberian oksigen konsentrasi rendah dapat mengurangi terjadinya stress oksidatif pada neonatus. Resusitasi neonatus dimulai dengan konsentrasi oksigen rendah terlebih dahulu dan dapat dinaikkan bertahap sebanyak 10% setiap 60 detik untuk mencapai target saturasi yang diinginkan.

Daftar pustaka

1. Wyllie J, Perlman JM, Katwink J, Wyckoff MH, Aziz K, Guinsburg R dkk. Part 7 : Neonatal resuscitation 2015 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators. Resuscitation 2015;95:169–201.
2. Kaban RK. Analisis dampak perbedaan pajanan konsentrasi oksigen awal pada resusitasi bayi prematur terhadap displasia bronkopulmonar, integritas mukosa, dan mikrobiota usus, disertasi. Jakarta: Universitas Indonesia, 2016.
3. Vento M, Moro M, Escrig R, Arruza L, Villar G, Izquierdo I, dkk. Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxydative stress, inflammation, and chronic lung disease. Pediatrics 2009;124:439–49.
4. White LN, Thio M, Owen LS, Kamlin CO, Sloss S, Hooper SB, dkk. Achievement of saturation targets in preterm infants <32 weeks' gestational age in the delivery room. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2017;0:F1-5.
5. Saugstad OD, Aune D, Aguar M, Kapadia V, Finer N, Vento M. Systematic review and meta-analysis of optimal initial fraction of oxygen levels in the deliveryroom at ≤32 weeks. Acta Paediatr 2014;103:744-51.
6. Oxford Centre of Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence.. Diakses pada tanggal 27 Maret 2016. Didapat dari: <http://www.cebm.net/ocebml-levels-of-evidence/>
7. Oei JL, Vento M, Rabi Y, Wright I, Finer N, Rich W, dkk. Higher or lower oxygen for delivery room resuscitation of preterm infants below 28 completed weeks gestation: a meta-

- analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2017;102:F24-30.
8. Oei JL, Saugstad OD, Lui K, Wright IM, Smyth JP, Craven P, dkk. Targeted oxygen in the resuscitation of preterm infants, a randomized clinical trial. Pediatrics 2017;139:23-31.
 9. Kapadia VS, Chalak LF, Sparks JE, Allen JR, Savani RC, Wyckoff MH. Resuscitation of preterm neonates with limited versus high oxygen strategy. Pediatrics 2013;132:1488-96.
 10. Brown JV, Moe T, Harden M, McGuire W. Lower versus higher oxygen concentration for delivery room stabilisation of preterm neonates: systematic review. Plos one 2012;7:F1-5.
 11. Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI). Algoritma resusitasi neonatus. Diakses pada tanggal 27 Maret 2016. Didapat dari: <http://www.idai.or.id/guidelines/consensus/>.
 12. Rook D, Schierbeek H, Vento M. Resuscitation of preterm infants with different inspired oxygen fractions. J Pediatr 2014;164:1322-6.
 13. Vento M, Cubells E, Escobar JJ, Escrig R, Aguar M, Brugada M, dkk. Oxygen saturation after birth in preterm infants treated with continuous positive airway pressure and air: assessment of gender differences and comparison with a published nomogram. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2013;98:F228-32.
 14. Oei JL, Ghadge A, Coates E, Wright IM, Saugstad OD, Vento M, dkk. Clinicians in 25 countries prefer to use lower levels of oxygen to resuscitate preterm infants at birth. Acta Paediatr 2016;105:1061-6.
 15. Kair LM, Leonard D, Anderson JM. Bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics 2012;33:45-8.
 16. Hellstrom A, Smith L, Dammann. Retinopathy of prematurity. The lancet 2013;38:1445-57.