

مقایسه اثر فوتوتراپی متناوب با فوتوتراپی ممتد بر کاهش هیپربیلیروبینمی در نوزادان

دکتر فاطمه اقبالیان*^۱، دکتر کامران سبزیان^۲

تاریخ دریافت: ۹۱/۰۴/۲۸، تاریخ پذیرش: ۹۱/۰۵/۲۴

چکیده

پیش زمینه و هدف: مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثربخشی فوتوتراپی متناوب و فوتوتراپی ممتد انجام شد. **مواد و روش‌ها:** در یک کار آزمایشی بالینی تصادفی کنترل شده ۹۶ نوزاد ترم سالم که به علت هیپربیلیروبینمی غیر مستقیم در بخش نوزادان بیمارستان بعثت همدان بستری شده بودند مورد مطالعه قرار گرفتند. نوزادان به صورت تصادفی به دو گروه ۴۸ نفری تقسیم شدند. گروه فوتوتراپی ممتد ۲ ساعت تحت فوتوتراپی قرار گرفتند و نیم ساعت دستگاه خاموش شد. گروه فوتوتراپی متناوب یک ساعت تحت فوتوتراپی قرار گرفتند و یک ساعت دستگاه خاموش شد. دو گروه از نظر دستگاه‌های فوتوتراپی و سایر شرایط فوتوتراپی (فاصله) همسان بودند. دو گروه از نظر وزن و سن و عوامل خطری مانند ناسازگاری ABO و Rh جور (match) شدند. سطح بیلی روبین توتال سرم ۱۲، ۲۴، ۳۶ و ۴۸ ساعت پس از شروع فوتوتراپی چک شد. اطلاعات با استفاده از آزمون T-test آنالیز شدند. **یافته‌ها:** تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر سن و وزن و میانگین بیلی روبین توتال قبل از شروع فوتوتراپی و ۱۲، ۲۴، ۳۶ و ۴۸ ساعت پس از شروع فوتوتراپی وجود نداشت ($P>0.05$). میانگین مدت بستری در گروه متناوب ۳۴ ساعت (انحراف معیار ۸/۸) و در گروه ممتد ۳۳/۲ (انحراف معیار ۸) بود. تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ($P>0.05$). هیچ‌کدام از نوزادان در دو گروه نیاز به تعویض خون پیدا نکردند. **نتیجه‌گیری:** بر اساس این مطالعه فوتوتراپی متناوب به اندازه فوتوتراپی ممتد در کاهش سطح بیلی روبین توتال سرم در نوزادان ترم موثر است. **کلید واژه‌ها:** زردی نوزادی، هیپربیلیروبینمی غیرمستقیم، فوتوتراپی متناوب، فوتوتراپی ممتد

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و سوم، شماره چهارم، ص ۳۶۷-۳۶۳، مهر و آبان ۱۳۹۱

آدرس مکاتبه: همدان بیمارستان بعثت، بخش نوزادان، تلفن: ۰۲۰-۲۶۴۰۰۲۰ - ۰۸۱۱

Email: eghbalian_fa@yahoo.com

مقدمه

اندازه فوتوتراپی ممتد مؤثر است (۸). در دو مطالعه دیگر maurer و vogl نشان دادند که فوتوتراپی متناوب موجب نیاز به دوره‌های طولانی تر فوتوتراپی نمی‌شود (۹،۱۰). مطالعات بالینی ای که اثرات فوتوتراپی متناوب و مداوم را مقایسه کرده‌اند نتایج متناقضی نشان داده‌اند. چند مطالعه نتوانستند اثر بخشی فوتوتراپی متناوب را نشان دهند این نتایج ممکن است ناشی از دوره‌های طولانی زمان فوتوتراپی و قطع آن (high ton&off) باشد (۶،۴). فوتوایزومریزاسیون بیلی روبین به طور اولیه در عرض چند دقیقه در لایه‌های پوست اتفاق افتاده و بیلی روبین به آهستگی در عرض چند ساعت به پوست مهاجرت می‌کند با توجه به اینکه ذخیره مجدد بیلی روبین در پوست ۱ تا ۳ ساعت طول می‌کشد به نظر می‌رسد فوتوتراپی متناوب به اندازه فوتوتراپی ممتد مؤثر می‌باشد (۴،۶،۱۰،۱۱).

فوتوتراپی شناخته شده‌ترین شکل درمان و پیشگیری از هیپربیلیروبینمی غیر کونژوگه نوزادی می‌باشد نوزادانی که فوتوتراپی دریافت می‌کنند به طور مشخص نیازشان به تعویض خون کاهش می‌یابد (۵-۱). دو مکانیسم متفاوت در مورد اثر فوتوتراپی بر کاهش غلظت بیلی روبین سرم نوزادان پیشنهاد شده است: فوتوایزومریزاسیون و فوتواکسیداسیون. به نظر می‌رسد مکانیسم اکسیداسیون نسبت به ایزومریزاسیون اثر کمتری در فوتوکاتابولیسیم بیلیروبین داشته باشد (۴،۶،۷). دو محقق بهنام‌های lau و fung نشان دادند که در کینتیک و کاهش بیلیروبین سرم بین فوتوتراپی متناوب و ممتد تفاوت معنی‌داری وجود ندارد و روش متناوب یک ساعت در معرض فوتوتراپی قرار دادن نوزاد و چهار ساعت قطع فوتوتراپی به

^۱ استاد گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی همدان (نویسنده مسئول)^۲ دستیار کودکان دانشگاه علوم پزشکی همدان

کشیده (بیش از ۱۴ روز) ۷-بیلیروبین مستقیم بیشتر از 2mg/dl حجم نمونه:

حجم نمونه از مقایسه میانگین‌ها (فرمول زیر) محاسبه گردید:

$$N = \frac{2 \times (Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \times \delta^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2} \quad Z_{1-\alpha/2} = 1.28$$

$$Z_{1-\beta} = 0.84 \quad \mu_1 = 11.6$$

$$\delta \cong 2 \quad \mu_2 = 10.86 \quad N = 48$$

برآورد میانگین مقدار بیلی روبین غیر مستقیم در روش فوتوتراپی متناوب بر حسب میلی گرم: ۱۱/۰۶ و میانگین مقدار بیلی روبین غیر مستقیم در روش فوتوتراپی ممتد بر حسب میلی گرم: ۱۰/۸۶ در نظر گرفته شد. (۱۳) نظر به نتایج برخی مطالعات پیشین با توجه به برآورد احتمالی میانگین بیلی روبین غیر مستقیم در روش فوتوتراپی ممتد به مقدار ۱۰/۸۶ و در روش متناوب به میزان ۱۱/۰۶ با واریانس ۲ میزان خطای نوع اول و ۵ درصد خطای نوع دوم ۲۰ درصد حجم نمونه به تعداد ۴۸ نوزاد در هر گروه برآورد شد (۱۳).

مشخصات دستگاه‌های فوتوتراپی: دستگاه فوتوتراپی مربوط به شرکت توسان که دارای چهار لامپ آبی (که به طور متوسط 20mw/cm²/nm اشعه با طول موج 420-475 nm تولید می‌کنند) است در فاصله ۳۰ سانتی‌متری بالای سر نوزاد قرار گرفت.

در این مطالعه نوزادان به صورت تصادفی به دو گروه ۴۸ نفری تقسیم شدند. یک گروه تحت فوتوتراپی ممتد (۲ ساعت فوتوتراپی و ۰/۵ ساعت قطع آن) و یک گروه تحت فوتوتراپی متناوب (یک ساعت فوتوتراپی و یک ساعت قطع آن) قرار گرفتند. سطح بیلی روبین توتال در ابتدای مطالعه و هر ۱۲ ساعت تا ۴۸ ساعت اندازه‌گیری می‌شد.

اطلاعات به دست آمده با استفاده از آزمون‌های آماری T-test و Repeated analysis of variance تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها

این مطالعه با هدف مقایسه اثر فوتوتراپی متناوب با فوتوتراپی ممتد در درمان هیپر بیلی روبینمی نوزادان انجام شد. از ۹۶ نوزاد مورد مطالعه ۵۵ نفر (۵۷/۳٪) پسر و ۴۱ نفر (۴۲/۳٪) دختر بودند.

میانگین سن نوزادان مورد مطالعه ۵/۹۷ روز با انحراف معیار ۲/۶۸ (دامنه ۱۲-۳ روز) بود.

برای تعیین بهترین الگوی زمانی فوتوتراپی متناوب لازم است یک مطالعه کارآزمایی بالینی (clinical trial) انجام و دو روش فوتوتراپی متناوب و ممتد با هم مقایسه گردد. بدیهی است در صورتی که فوتوتراپی متناوب به اندازه فوتوتراپی ممتد موثر باشد این فرصت به والدین و پرستار نوزاد داده می‌شود که لامپ‌های فوتوتراپی را برای مدت مناسب خاموش کرده، چشم بند نوزاد را برداشته و مادر نوزاد را در بدون ترس از کاهش اثر فوتوتراپی در آغوش بگیرد و به نظافت و تغذیه وی بپردازد. این امر موجب کاهش زمان روشن بودن دستگاه و طولانی‌تر شدن عمر دستگاه و صرفه جویی در انرژی می‌گردد.

ذکر این نکته ضروری است که عدم تحمل فوتوتراپی توسط نوزاد و قطع آن توسط والدین ناشایع نیست و در صورت تأیید یکسان بودن اثر روش فوتوتراپی متناوب و ممتد پذیرش فوتوتراپی متناوب برای والدین و نوزاد بی‌قرار بیشتر خواهد بود. از طرف دیگر با استفاده از روش فوتوتراپی متناوب و کمتر شدن زمان تماس نوزاد با امواج نورانی احتمال ایجاد عوارض فوتوتراپی بر نوزاد نیز کمتر می‌گردد (۱۲).

در مطالعات گوناگون دوره‌های ۱۵ دقیقه فوتوتراپی و ۱۵ دقیقه قطع آن و همچنین یک ساعت فوتوتراپی و چهار ساعت قطع آن نیز گزارش شده‌اند. اما دوره‌های کوتاه انجام و قطع فوتوتراپی (۱۵ دقیقه یا کمتر از یک ساعت) نیاز به مراقبت خیلی زیاد دارد و مراقبین نوزاد را خسته می‌کند (۱۱،۱۳،۱۴،۱۵).

در این مطالعه برانیم که فوتوتراپی ممتد (دو ساعت فوتوتراپی و نیم ساعت قطع آن)؟ را با روش متناوب (یک ساعت فوتوتراپی و یک ساعت قطع آن) مقایسه کنیم. این روش برای مراقبین نوزاد از روش‌های کوتاه‌تر از یک ساعت قابل قبول تر است و از روش‌های طولانی‌تر از یک ساعت فوتوتراپی و چهار ساعت قطع آن محافظه کارانه‌تر است.

مواد و روش کار

جامعه آماری: کلیه نوزادان ترم، در محدوده سنی ۱ تا ۱۴ روز و وزن بالای ۲۵۰۰ گرم که به علت هیپر بیلیروبینمی غیر مستقیم (16mg/dl<BIL<24 mg/dl) در بیمارستان بعثت بستری شدند از اردیبهشت ۱۳۸۸ لغایت اردیبهشت ۱۳۸۹ پس از گرفتن رضایت نامه کتبی از والدین وارد مطالعه شدند.

معیارهای خروج از مطالعه:

۱) وزن کمتر از ۲۵۰۰ گرم (۲) وجود بیماری همراه (مادرزادی و غیر مادرزادی) (۳) نیاز به تعویض خون (۴) نیاز به فوتوتراپی intensive (۵) سن حاملگی کمتر از ۳۷ هفته (۶) یک‌تر طول

هیچ کدام از بیماران در دو گروه نیاز به تعویض خون پیدا نکردند.

میانگین مدت زمان بستری در گروه متناوب ۳۴ ساعت (انحراف معیار ۸/۸) و در گروه ممتد ۳۳/۲ ساعت (انحراف معیار ۸) بود. تفاوت معنی داری از نظر مدت زمان بستری در دو گروه مشاهده نشد ($P>0.05$) (جدول ۱).

میانگین بیلی روبین توتال سرم نوزادان قبل از شروع فتوتراپی (بیلی روبین ۱) در گروه ممتد $18/64 \text{ mg/dl}$ با انحراف معیار $1/68$ و در گروه متناوب $18/54 \text{ mg/dl}$ با انحراف معیار $1/81$ بود (جدول ۲).

تفاوت معنی داری در دو گروه وجود نداشت ($p>0.7$).

بیلی روبین توتال نوزادان در دو گروه ۱۲ و ۲۴ و ۳۶ و ۴۸ ساعت پس از شروع فتوتراپی اندازه گیری شد. اطلاعات به دست آمده با استفاده از T-test آنالیز شد. با مراجعه به جدول آزمون T مستقل و مشاهده میزان معنی داری نظر به اینکه کلیه ارقام Pv در همه چهار مرحله چک بیلی روبین (۱۲ و ۲۴ و ۳۶ و ۴۸ ساعت بعد از شروع فتوتراپی)، بیش از ۰.۰۵ هستند، تفاوت معنی داری بین دو گروه مقایسه شده وجود ندارد (جدول ۳ و نمودار ۱).

جدول شماره (۱): مقایسه میانگین مدت زمان بستری (ساعت) در دو گروه

گروه	تعداد	میانگین (*SD) مدت بستری (ساعت)	p value
متناوب	۴۸	۳۴(۸/۸)	۰.۲
ممتد	۴۸	۳۳/۲(۸)	

*SD: Standard Deviation

جدول شماره (۲): مقایسه میانگین بیلی روبین توتال سرم (mg/dl) بدو بستری در دو گروه

گروه	تعداد	میانگین (SD*) بیلی روبین توتال mg/dl	نتایج p v df t
متناوب	۴۸	۱۸/۵۴(۱/۸۱)	۰/۷ ۹۴ -۰/۰۲۶
ممتد	۴۸	۱۸/۶۴ (۱/۶۸)	

*SD: Standard Deviation

جدول شماره (۳): مقایسه میانگین بیلیروبین توتال سرم (mg/dl) ۱۲، ۲۴، ۳۶ و ۴۸ ساعت بعد از شروع فتوتراپی در دو گروه

زمان (ساعت)	گروه	تعداد	میانگین (SD*) توتال (mg/dl)	نتایج p v df t
۱۲	متناوب	۴۸	۱۶/۰۱(۱/۶۸)	/۱ ۹۴ ۱/۳۰
	ممتد	۴۸	۱۵/۵۴ (۱/۸۱)	
۲۴	متناوب	۴۸	۱۳/۲۵ (۱/۶۹)	/۲ ۹۴ ۱/۱۳
	ممتد	۴۸	۱۲/۸۵ (۱/۷۱)	
۳۶	متناوب	۴۸	۱۱/۱۴ (۱/۵۴)	/۲ ۹۴ ۱/۱۳
	ممتد	۴۸	۱۰/۸ (۱/۳۸)	
۴۸	متناوب	۴۸	۹/۲۴ (۱/۳۴)	/۶ ۹۴ /۴۹
	ممتد	۴۸	۹/۱۱ (۱/۲۲)	

*SD: Standard Deviation

میانگین وزن نوزادان مورد مطالعه $3191/6$ گرم با انحراف معیار $414/7$ (دامنه $4100-2500$ گرم) بود.

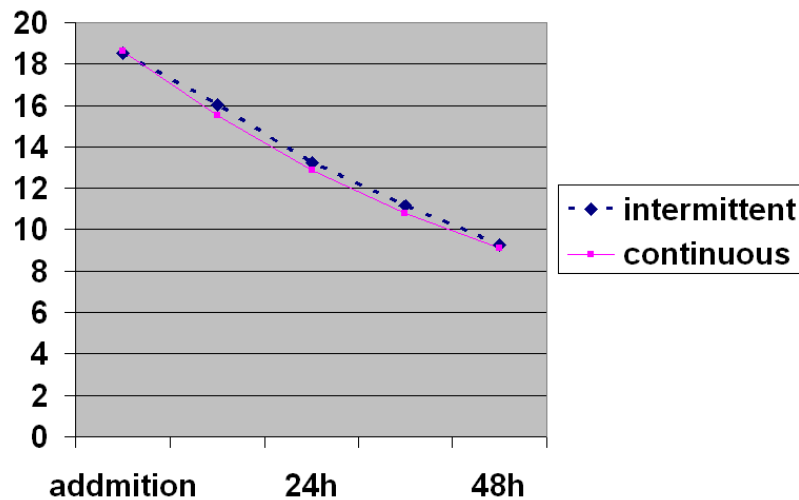
میانگین وزن نوزادان در گروه متناوب $3246/8$ گرم با انحراف معیار $374/9$ و در گروه ممتد $3136/4$ گرم با انحراف معیار $448/2$ بود.

تفاوت معنی داری در وزن نوزادان در دو گروه وجود نداشت ($P>0.05$).

تعداد هفت مورد ($14/5$ ٪)، ناسازگاری گروه خونی (ABO Incompatibility) در گروه ممتد و تعداد ۵ مورد ($10/4$ ٪)، ناسازگاری گروه خونی (ABO Incompatibility) در گروه متناوب وجود داشت.

تفاوت معنی داری از نظر ناسازگاری گروه خونی (ABO Incompatibility) در دو گروه وجود نداشت. ($P>0.05$).

تعداد یک مورد ناسازگاری Rh (مادر Rh منفی و نوزاد Rh مثبت) در گروه ممتد وجود داشت که تست کومبس مستقیم آن منفی بود و نیاز به فتوتراپی شدید (Intensive) نداشت. ناسازگاری Rh در گروه متناوب وجود نداشت. تفاوت معنی داری از نظر ناسازگاری Rh در دو گروه وجود نداشت ($P>0.05$).



نمودار شماره (۱): مقایسه کاهش بیلی روبین توتال سرم (mg/dl) در دو گروه

بحث

مطالعات بالینی که اثر فتوتراپی ممتد و متناوب را بر کاهش بیلی روبین توتال را مقایسه کرده‌اند، نتایج متفاوتی را ارائه کرده‌اند. به منظور یافتن دوره‌های مطلوب روشن و خاموش کردن دستگاه فتوتراپی در درمان هیپر بیلی روبینمی نوزادان، این مطالعه در دو گروه از نوزادان انجام شد. در این مطالعه ۹۶ نوزاد مبتلا به زردی که به بخش نوزادان بیمارستان بعثت همدان ارجاع شده بودند، به صورت تصادفی در دو گروه مورد مطالعه قرار گرفتند. گروه یک را تحت فتوتراپی متناوب (یک ساعت فتوتراپی و یک ساعت قطع آن) و گروه دو را تحت فتوتراپی ممتد (دو ساعت فتوتراپی و نیم ساعت قطع آن) قرار دادیم.

بیلی روبین توتال سرم در دو گروه در بدو بستری و همچنین، ۱۲ و ۲۴ و ۳۶ و ۴۸ ساعت بعد از شروع فتوتراپی تفاوت معنی‌داری نداشتند ($P > 0.05$).

نتایج این مطالعه نشان داد که روش فتوتراپی متناوب (که در آن بیمار یک ساعت تحت فتوتراپی قرار گرفت و یک ساعت دستگاه خاموش شد)، به اندازه فتوتراپی ممتد (که در آن بیمار دو ساعت تحت فتوتراپی قرار گرفت و نیم ساعت دستگاه خاموش شد)، در پایین آوردن سطح بیلی روبین توتال سرم، در نوزادان ترم موثر است. در مطالعه Lau و Fung نشان داده شد که در کینتیک بیلی روبین سرم، تفاوت معنی‌داری بین فتوتراپی ممتد و متناوب وجود ندارد و یک برنامه فتوتراپی متناوب (که در آن بیمار یک ساعت تحت فتوتراپی قرار گرفت و چهار ساعت فتوتراپی قطع شد) به اندازه فتوتراپی ممتد موثر است (۸). در دو مطالعه جداگانه Vogl و Maurer، نشان دادند که فتوتراپی متناوب باعث دوره‌های طولانی‌تر فتوتراپی نمی‌شود (۱۰، ۹).

بر اساس مطالعه دکتر نیک نفس و همکاران با در نظر گرفتن این واقعیت که فوتوایزومریزاسیون در عرض چند دقیقه اتفاق می‌افتد و بیلی روبین به آهستگی در ظرف چند ساعت به پوست مهاجرت می‌کند، این فرضیه مطرح شده که برنامه فتوتراپی متناوب، به اندازه روش ممتد، موثر می‌باشد (۱۳).

در مطالعات ذکر شده فوق و مطالعه دکتر نیک نفس، این فرضیه مورد آزمایش قرار گرفت و تایید شد (۱۳).

برنامه‌های درمانی از ۱۵ دقیقه فتوتراپی و ۱۵ دقیقه استراحت، تا ۱ ساعت فتوتراپی و ۴ ساعت استراحت، در مطالعات مختلف به کار گرفته شده و نتایج رضایت بخشی گزارش شده است (۱۰، ۷، ۶).

دوره‌های کوتاه شروع و قطع فتوتراپی (۱۵ دقیقه تا کمتر از یک ساعت)، نیازمند مراقبت بسیار نزدیک است و موجب نگرانی و خستگی مراقبین می‌شود؛ در عین حال، برنامه‌های طولانی شروع و قطع فتوتراپی مستلزم کنترل دقیق میزان اشعه لامپ‌های دستگاه فتوتراپی با استفاده از فوتومتر می‌باشد؛ و متغیرهای بسیاری (مانند سطحی از بدن که در معرض نور قرار می‌گیرد و فاصله نوزاد از دستگاه فتوتراپی و...) باید حذف شود.

لیکن قضاوت بالینی پزشک باید قوی باشد و در صورتی که سطح بیلی روبین خون نوزاد به حد تعویض خون (Exchange) نزدیک شود، بایستی از فتوتراپی ممتد جهت کاهش رضایت بخش سطح بیلی روبین سرم استفاده شود (۱۶).

نتیجه گیری

بر مبنای نتایج این مطالعه، دوره‌های فتوتراپی متناوب (یک ساعت روشن نمودن دستگاه و یک ساعت خاموش کردن آن) به

مضطرب، روش فتوتراپی ممتد محافظه کارانه تر به نظر می‌رسد.

سیاسگزاری

نویسندگان مقاله بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی همدان و آقای دکتر محمد فلاح که در انجام این طرح با ما همکاری نمودند، تشکر می‌کنند.

اندازه فتوتراپی ممتد (دو ساعت روشن نمودن دستگاه و نیم ساعت خاموش کردن آن)، در درمان هیپر بیلی روبینمی غیر مستقیم نوزادان ترم، موثر است. این روش از دوره‌های شروع و قطع فتوتراپی کمتر از یک ساعت، برای مراقبین نوزادان، پذیرفتنی‌تر است و از دوره‌های طولانی‌تر محافظه کارانه تر می‌باشد.

البته در مواردی مانند نزدیکی بیلی روبین به سطح تعویض خون، پره‌ترم بودن نوزاد، وجود بیماری همراه و یا والدین به شدت

References:

1. Fletcher MA, MacDonald (eds). Neonatology: pathology and management of the newborn. 6th Ed. Philadelphia: Lippincott; 2005. P. 768-835.
2. Maisels MJ. Jaundice in a newborn. *Contempor Pediatr* 2005;22(5): 34-54.
3. Tan KL. Phototherapy for neonatal jaundice. *Clin Perinatal* 1991;18(3):423-39.
4. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the fetus and infant. 8th Ed. Philadelphia: Mosby; 2006.
5. Sheidt PC, Bryla DA, Nelson KB. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia: six year follow-up of NICHD clinical trial. *Pediatr* 1990;85(4):455-63.
6. Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for neonatal jaundice. *N Engl Med* 2008;358(9):920-8.
7. IP S, Chung M, Kulig J. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatr* 2004;14(1): 130-53.
8. Lau SP, Fung KP. Serum bilirubin kinetics in intermittent phototherapy of physiologic jaundice. *Arch Dis Child* 1984;50(9):892-4.
9. Maurer HM. Controlled trial comparing agar, intermittent phototherapy and continuous phototherapy for reducing neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 1973;82(1): 73-6.
10. Vogl TP, Hegyl T, Hiatt IM. Intermittent phototherapy in the treatment of Jaundice in the premature infant. *J Pediatr* 1978; 92(4):627-630.
11. Brown AK, Kim MH, Wu PYK. Efficacy of phototherapy in prevention and management of neonatal hyperbilirubinemia *Pediatr* 1985;75(2 pt 2):393-400.
12. Govil YC, Misra PK, Malik GK, Kaul R. Phototherapy – a modified, approach. *Indian J Pediatr* 1984; 51(1):21-4.
13. Niknafs P, Mortazavi AA, Torabinejad MH. Intermittent versus continuous phototherapy for reducing neonatal hyperbilirubinemia. *Iranian J Pediatr* 2008;18(3):251-6.
14. Mc Donagh AF, Lightner DA. Like a Shrivelled blood orange- Bilirubin, jaundice and phototherapy. *Pediatr* 1985;75(3); 443-550.
15. Maisels MJ. Phototherapy In :Maisels MJ , Watchko JF, Editors. Neonatal jaundice. New York: Haward Academyic Publisher; 2000. P.177-203.
16. American Academy of Pediatrics Clinical Practice Guideline. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatr* 2004;114(1):297-316.