



Trends in Treatment Outcome and Critical Predictors of Mortality for Congenital Diaphragmatic Hernia in a Single Center

Ji Hye Hwang, MD¹,
Chae Young Kim, MD¹,
Hye Won Park, MD, PhD²,
Jung-Man Namgoong, MD³,
Dae Yeon Kim, MD, PhD^{3,*},
Seong-Chul Kim, MD, PhD³,
Mi Young Lee, MD, PhD⁴,
Hye Sung Won, MD, PhD⁴,
Jae Yoon Shim, MD, PhD⁴,
Pil Ryang Lee, MD, PhD⁴,
Ahm Kim, MD, PhD⁴,
Euseok Jung, MD¹,
Byong Sop Lee, MD, PhD¹,
Ki-Soo Kim, MD, PhD¹,
Ellen Ai-Rhan Kim, MD, PhD^{1,*}

¹Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Asan Medical Center Children's Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; ²Department of Pediatrics, Konkuk University Medical Center, Konkuk University School of Medicine, Seoul; ³Division of Pediatric Surgery, Department of Surgery, Asan Medical Center Children's Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; ⁴Department of Obstetrics and Gynecology, Asan Medical Center Children's Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Received: 6 December 2017
Revised: 31 January 2018
Accepted: 20 February 2018

Correspondence to

Ellen Ai-Rhan Kim, MD, PhD
Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Asan Medical Center Children's Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3377

Fax: +82-2-3010-6978

E-mail: arkim@amc.seoul.kr

Dae Yeon Kim, MD, PhD
Division of Pediatric Surgery, Department of Surgery, Asan Medical Center Children's Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3961

Fax: +82-2-3010-6863

E-mail: kimdy@amc.seoul.kr

*These two authors contributed equally to this study.

Copyright© 2018 by The Korean Society of Perinatology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited.

Objective: To review trends in treatment outcomes, to determine risk factors for mortality, and to present a cut-off values of observed/expected lung to head ratio (O/E LHR) predicting mortality in infants with congenital diaphragmatic hernia (CDH).

Methods: A retrospective study of infants with CDH treated in the neonatal intensive care unit at tertiary medical center over 27 years (1989 to 2016) was done. We analyzed the factors associated with mortality and based on significant factors in predicting the mortality, the best cut-off value of O/E LHR was sought.

Results: A total of 264 patients were included for the study. The mean gestational age and birth weight were 38.0±2.2 weeks and 2,934.2±578.2 g, respectively. Seventy nine patients (29.9%) died. The range of yearly mortality rate varied from 0 to 67%. Prenatal, neonatal, and surgical factors associated to mortality included time of prenatal diagnosis, polyhydramnios, O/E LHR, associated major congenital anomalies (cardiac, gastrointestinal or chromosomal anomalies), gestational age, birth weight, Apgar scores, initial pH and pCO₂, and number of herniated organs. Among 62 fetuses whose O/E LHR were available, O/E LHR and major congenital anomalies were independent risk factors for mortality (area under curve=0.918), fetuses with O/E LHR <44% without congenital anomalies showed predicted mortality of 72% and fetuses with O/E LHR ≥44% without congenital anomalies showed expected mortality of 7%.

Conclusion: The mortality of Infants with CDH has not improved despite advance of neonatal care. The O/E LHR and the presence of major congenital anomalies could be used adjunctively when counseling parents about the prognosis.

Key Words: Congenital diaphragmatic hernia, Prenatal diagnosis, Mortality

서론

선천성 횡격막 탈장(congenital diaphragmatic hernia, CDH)은 신생아 2,000-4,000명 당 1예로 발생하는 드문 질환이다.¹ 신생아 집중 치료의 발전에도 불구하고 CDH의 사망률은 아직 높은 상태이며, 기관에 따라 20-45%로 다양하다.²⁻⁴ 연도별 CDH 환자의 치료 및 결과는 미국과 유럽 등에서 분석한 적이 있으나⁴⁻⁶ 아직 국내 보고는 없다.

CDH의 사망은 주로 폐 발달의 정도와 그에 따른 폐동맥 고혈압이 중요한 역할을 한다.^{7,8} CDH 환자의 증증도를 예측하기 위하여 이전부터 여러 연구가 이루어졌으며 관련된 인자로는 산전 초음파 소견, 출생 후 임상 소견, 수술 소견 등이 밝혀졌다.^{6,9-15} 그러나 관련 인자들이 매우 다양하여 아직도 CDH의 정확한 예후예측은 어려운 상태이다.

따라서 본 저자들은 국내의 단일센터에서 치료받은 CDH 환아들의 시기별 생존율의 변천사를 살펴보고 사망과 연관된 인자를 파악하여 사망률 예측에 대한 기준을 제시하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1989년 6월부터 2016년 10월까지 약 27년간 본 신생아중환자실에 입원하여 CDH를 진단받은 환자는 266명이었다. 결손 위치는 좌, 우 상관 없이 모두 포함시켰으며 치료 중 타 병원으로 전원간 경우(2명)는 연구 대상에서 제외하였다. CDH는 산전 초음파나 출생 후 일반 X-선 검사 및 복부 초음파 같은 영상 장비를 사용하여 흉강내 복부 장기가 관찰되는 경우 진단하였고 수술을 하는 경우에는 수술 소견으로 진단하였다. 산전 초음파로 CDH를 진단한 경우에는 진단 일에 양수양, 흉강 내로 올라간 장기의 종류, 동반 기형 등을 체크하였으며 2013년 11월부터는 폐-머리 비율(lung-to-head ratio, LHR)도 길이와 면적으로 측정하였다. 이 연구에는 다양한 재태연령의 환아가 포함되었기 때문에 이를 보정할 수 있는 관찰/기대되는(observed/expected, O/E) LHR을 사용하였으며¹⁶ 면적으로 측정한 값이 더 정확하게 폐의 면적을 측정할 수 있는 것으로 알려져 있어 이를 이용하였다.¹⁷ 인구통계학적 및 임상적 자료는 의무 기록을 통하여 후향적으로 조사하였다.

2. 치료 방침

저자들은 산전에 CDH로 진단된 환아가 분만될 경우 분만장에서 즉시 기도 삽관을 시행하고 기계환기를 시작하였다.¹⁸ 연구 기간 중 신생아 집중치료의 중요한 변화는 1998년에 고빈도 진동환기 치료(high frequency oscillation ventilation, HFOV)와 흡입 일산화 질소 치료(inhaled nitric oxide, iNO)가 도입되었고 2008년에 체외막 산소화 장치(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)가 도입되었다. 고식적 기계환기 사용시 최대 흡기 압력이 25 cmH₂O 이상에도 불구하고 동맥혈 가스 분석에서 저산소증과 고탄산혈증을 보이는 경우 HFOV를 적용하였고 HFOV에서 평균 기도 압력이 16-22 cmH₂O에도 불구하고 폐동맥 고혈압증으로 호흡 부전이 있는 경우 iNO를 시행하였다.¹⁹ HFOV에서 평균 기도 압력이 22 cmH₂O 이상에도 산소화 지수(oxygen index)가 40 이상의 심한 호흡 부전이 있으면서 재태 연령 34주 이상, 몸무게 2 kg 이상인 환자 중 치명적인 기형이나 심한 두개내 출혈이 없는 경우 ECMO를 고려하였다.²⁰ 수술을 시행시기별로 나누어 본다면 출생 이후부터 생후 3일 안에 시행하는 것은 조기 수술, 생후 3일 이후 수술 전 활력 징후가 안정화된 후에 시행하는 것을 지연 수술이라 한다.²¹ 본원에서는 2000년을 기점으로 조기 수술에서 지연 수술로 정책이 변화하였다.

3. 통계분석

통계는 SPSS version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 분석하였다. 연구 자료에서 비연속변수의 두 군 간 비교는 카이제곱검정(chi-square test)과 피셔정확검정(Fisher exact test)을 이용하여 백분율로 나타내었고 연속변수의 두 군 간 비교는 *t*-검정(2-sample *t*-test)과 만-휘트니 *U*검정(Mann-Whitney *U* test)을 이용하여 평균 값±표준편차로 나타내었다. 중요 인자를 선별하는 것은 로지스틱회귀분석(logistic regression)을 이용하여 변수 선택을 시행하였다. *P*-value가 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판단하였다. 관정 기준치(cut-off value)는 유덴 지수(Youden index)를 이용하여 산출하였다.

결과

1. 연구 대상의 임상적 특징

전체 264명의 환자(평균 재태 연령은 38.0±2.2주, 출생 체중은 2,934.2±578.2 g) 중 원내 출생은 230명(87.1%), 타원 출생은 34명(12.9%)이었다. 이 중 사망한 환자의 수는 79명(29.9%)이었다. 사망과 연관된 산전, 신생아, 수술적 요인으로는 산전 진단, 양수과다증, O/E LHR, 주 기형 동반 유무와 재태 연령, 출생 체중, 1분, 5분 Apgar 점수, 출생 후 첫 pH 및 결손 크기, 패치 사용 유무, 흉곽내 장기 수, 흉곽내 장기 중 간의 유무 등이 있었다 (*P*<0.05) (Table 1). 재태 연령이 34주 이하인 환자는 총 15명이었으며 1명을 제외하고 모두 사망하였다(93.3%). 주 기형이 동반된 환자는 19명(7.2%)이었으며 이 중 순환기계는 8명(3.0%); 대동맥 축착, Fallot 4정, 대혈관 전위, 폐동맥 판막 폐쇄, 좌심형성 부전 증후군, 양 대혈관 우심실 기시, 심점액종, 소화기계는 4명(1.5%); 배꼽류, 항문막힘증, 염색체 혹은 유전자 결함은 3명(1.1%); Edward 증후군, Wolf-Hirschhorn 증후군, 기타 4명(1.5%); 기관협착증, 낭포성 활액낭증, 태아수종, sialic acid 축적병)이었다.

2. 시기별 치료 및 사망률의 변천사

본 기관의 연도별 CDH 사망률은 Fig. 1과 같다. 1989년부터 iNO와 HFOV가 도입되기 전을 1기(1989-1997년), ECMO가 도입되기 전을 2기(1998-2007년), 이후부터 현재까지를 3기(2008-2016년)로 보았을 때 시기별 사망률은 각각 40.0%, 21.6%, 32.4%로 유의한 차이를 보이지 않았다(*P*=0.144) (Fig. 2A). 2000년 이전에 조기 수술을 시행한 시기와 2000년 이후에 지연 수술을 시행한 시기를 비교해 보았을 때 지연 수술을 시행

Table 1. Patient Demographics between Survivors and Non-survivors

	Total	Survivors	Non-survivors	P-value
Prenatal factors				
Prenatal diagnosis	219/264 (83.0)	147/185 (79.5)	72/79 (91.1)	0.021
Polyhydramnios	50/227 (22.0)	25/154 (16.2)	25/73 (34.2)	0.002
Associated major congenital anomalies	19/264 (7.2)	3/185 (1.6)	16/79 (20.3)	0.000
O/E LHR (%)	54.8±18.3	62.0±15.7	38.5±12.3	0.000
Neonatal factors				
Male	154/264 (58.3)	108/185 (58.4)	46/79 (58.2)	0.982
Gestational age (wks)	38.0±2.2	38.4±1.3	37.1±3.2	0.036
Birth weight (g)	2,934.2±578.2	3,030.3±460.8	2,709±743.8	0.005
Cesarean section	146/264 (55.3)	93/185 (50.3)	53/79 (67.1)	0.012
1-min Apgar score	5.5±1.9	6.0±1.6	4.3±1.9	0.000
5-min Apgar score	7.4±1.5	7.9±1.1	6.3±1.7	0.000
Left CDH	226/264 (85.6)	162/185 (87.6)	64/79 (81.0)	0.165
Inborn	230/264 (87.1)	155/185 (83.8)	75/79 (94.9)	0.013
Surgical factors				
Defect size (cm)	4.4±1.6	4.3±1.5	5.0±0.0	<0.001
Need for patch	47/222 (21.2)	30/185 (16.2)	17/79 (45.9)	<0.001
Presence of hernia sac	66/205 (32.2)	58/177 (32.8)	8/28 (28.6)	0.659
Number of herniated organ	3.1±1.2	3.0±1.2	3.6±1.3	0.002

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

Abbreviations: O/E LHR, observed/expected lung-to-head ratio; CDH, congenital diaphragmatic hernia.

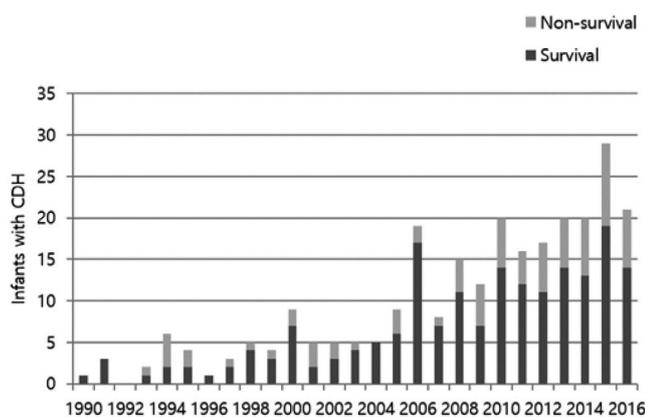


Fig. 1. The mortality rate by year was from 0 to 67% and did not improve significantly despite the progress in treatment modalities. CDH, congenital diaphragmatic hernia.

한 시기의 사망률이 낮았다($P=0.003$) (Fig. 2B).

3. 주요 사망 예측인자의 선별

산전 정보와 출생 정보 중 사망 예측에 중요한 인자를 선별하기 위하여 O/E LHR를 측정하기 전과 후로 나누어 로지스틱회귀 분석을 이용하여 변수 선택을 시행하였다. 그 결과 O/E LHR 값

이 없을 때에는 5분 Apgar 점수, 출생 후 첫 pH 및 주 기형 유무가 사망을 예측하는데 중요하였으나(곡선하 면적[area under curve, AUC]=0.883) (Fig. 3A), O/E LHR 값이 있을 때에는 O/E LHR과 주 기형 유무가 사망을 예측하는데 더 중요하였다(AUC=0.918) (Fig. 3B). 사망을 예측할 수 있는 적합한 O/E LHR의 관정 기준치(cut-off value)는 44%였으며, 이는 민감도 79%, 특이도 88%, 유덴 지수(Youden index) 0.67이었다(Fig. 4). 주 기형이 동반되지 않은 상태에서 O/E LHR이 44% 이하인 태아는 72%의 사망률을 예측할 수 있으며 44% 이상은 7%의 사망률을 보였다. O/E LHR이 28 이하인 환아는 모두 사망하였다.

고찰

선천성 횡격막 탈장(CDH)은 중대한 질환으로 치료법이 꾸준히 발전하고 있으나 아직도 사망률이 높다.^{18,22} 저자들은 27년간 단일센터에서 선천성 횡격막 탈장으로 입원한 환아들의 치료 및 결과의 변천사에 대해 살펴보았다. 연구 기간 중 전체 사망률은 약 30%였으며 이는 외국 연구들과 비슷한 수준이었다.^{2,3} 연도별 사망률을 살펴보면, 1990년대 초반에 사망률이 낮

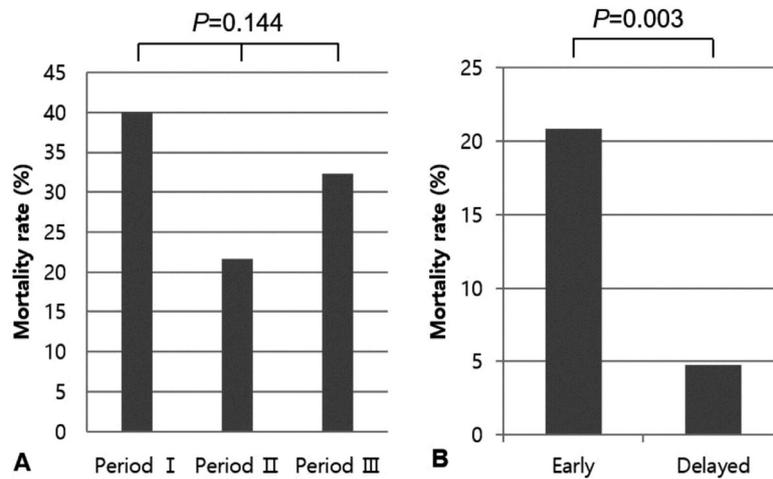


Fig. 2. (A) Period was divided into the introduction of inhaled nitric oxide and high frequency oscillation ventilation and the introduction of extracorporeal membrane oxygenation. The mortality rates of each period were 40.0%, 21.6%, and 32.4%, respectively ($P=0.144$). (B) The mortality rate of delayed operation was significantly lower than early operation ($P=0.003$).

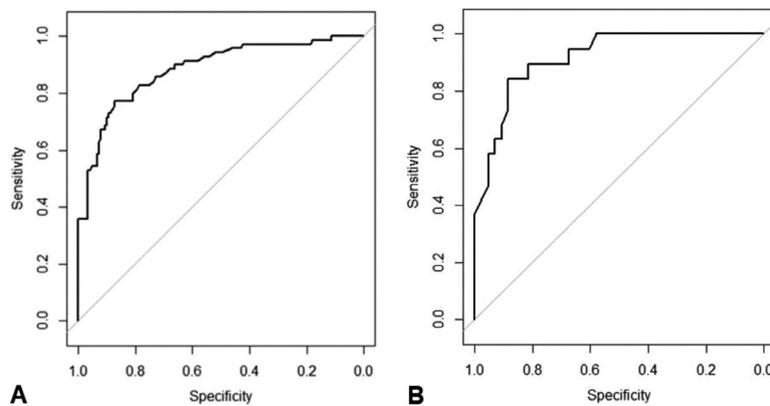


Fig. 3. (A) In the absence of O/E LHR value, 5-minute Apgar score, first postnatal pH, and associated major congenital anomalies were important to predict mortality (AUC=0.883). (B) In the presence of the O/E LHR value, O/E LHR and associated major congenital anomalies were more significant to predict mortality (AUC=0.918). O/E LHR, observed/expected lung-to-head ratio; AUC, area under the curve.

었는데 이는 아마도 타원에서 출생 후 선천성 횡격막 탈장을 진단받고 전원은 환자의 비율이 높은 것, 즉 타원에서 출생하여 전원은 경우에는 산전에 진단이 안 될 정도로 그 정도가 심하지 않거나 전원이 가능할 정도의 임상적 상태를 지녔다고 판단된다.²³ Table 1에서 본원 출생의 환자의 경우 사망률이 의미 있게 높은 것으로도 그 연관성을 알 수 있다($P=0.013$). 내과적 치료 중 가장 획기적인 변화는 HFOV, iNO 및 ECMO의 도입이라 볼 수 있으나 이 치료들이 도입된 시기 전후로도 사망률의 차이는 의미 있게 관찰되지는 않았다.²⁴ 이는 Harting과 Lally⁴의 연구

결과와도 일치하는데 출생 후 치료 방법도 중요하지만 이보다 산전의 폐 발달이 어느 정도 이루어졌는지가 예후에 더 중요하다는 것을 알 수 있다. 수술을 하는 시기는 환자 상태가 안정된 후 하는 것이 폐의 유순도를 좋게 하고 폐동맥 고혈압의 악화를 감소시켜 사망률을 낮춘다고 보고된 바 있다.^{25,26} 이에 지연 수술을 하는 것이 추세이나 지연 수술이 생존율을 증가시키지 않는다는 보고도 있어 수술 시기와 생존율과의 연관성은 명확하지 않다.^{27,28} 본원에서는 조기에 수술을 받은 환자보다 안정된 후 수술을 받은 환자의 사망률이 의미 있게 낮았으나 수술을 받

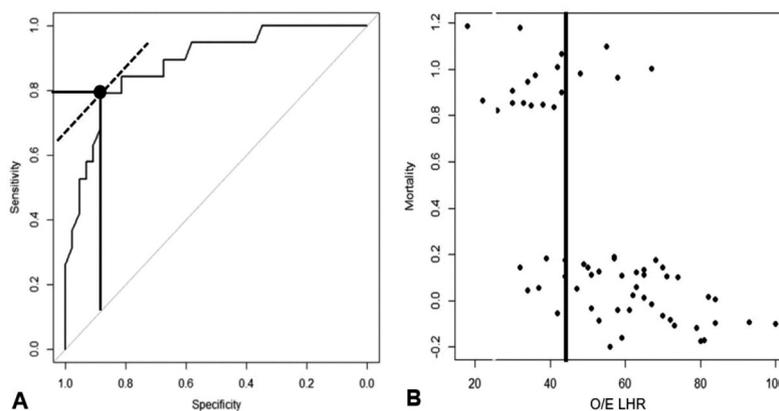


Fig. 4. (A) Youden index of O/E LHR is 44% using receiver operating characteristic (ROC) curve. (B) The 44% of O/E LHR shows 79% sensitivity and 88% specificity. O/E LHR, observed/expected lung-to-head ratio.

지 못하고 사망한 환자까지 포함하여 비교해 보면 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다. 지연 수술이 사망률 자체를 감소시켰다기보다는 불필요한 수술을 피할 수 있게 한 것으로 사료된다.

산전 폐 성숙이 선천성 횡격막 탈장의 예후에 무엇보다 중요하여 이를 예측하기 위하여 많은 연구들이 있었다.^{6,9-15} 본 연구에서는 환자의 산전 소견(산전 진단, 폐-머리 비율 값, 기형 유무) 및 출생 정보(재태 연령, 출생 체중, 아프가 점수) 중 어떤 요인이 환자의 사망률에 가장 영향이 있는지를 살펴보고자 회귀 분석을 통하여 변수 선택을 한 결과 두 개의 변수가 남았으며 이는 O/E LHR과 주 기형 동반 유무였다. Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group⁹은 결손 크기가 폐 형성 저하의 정도를 대체할 수 있다고 발표한 바 있어 위의 변수에 결손 크기도 포함하여 변수 선택을 하였으나 결과는 동일하였다. LHR은 산전 초음파를 통하여 반대편 폐의 면적을 간접적으로 측정함으로써 폐 발달의 정도를 예측하는 지표로 1996년에 처음 소개되었으며²⁹ 현재는 재태 연령을 감안한 O/E LHR을 사용하고 있다.¹⁶ O/E LHR 값으로 CDH 환자의 사망률을 예측하는 연구는 이미 보고된 바 있다. Jani 등³⁰은 O/E LHR값을 25%와 45%를 기준으로 사망률을 예측하였으며, Deprest 등³¹은 O/E LHR값을 15%, 25%, 35% 및 45%로 좀 더 세분화하여 각 구간의 사망률을 제시하고 있다. 그러나 이들의 연구는 기형 동반 없는 왼쪽 단독 병변을 가진 만삭의 CDH 환자로 국한하였다는 점에서 본 연구와 차이가 있다. Zaiss 등³²의 보고에 의하면 CDH를 가진 환자에서 40-60%의 경우 기형 동반이 보고되었고 28%는 심한 기형이 동반된 것으로 알려져 있다. 이런 측면에서 본 연구는 결손 위치, 동반 기형 유무, 재태 연령 및 출생 체중에 상관 없이 모든 CDH 환자를 대상으로 하였을 때 O/E LHR과 주 기형 유무가 중요한 요인으로 남았다는 점에서 그 의의가 있겠다. 본 연구에서

모든 CDH 환자를 대상으로 산출한 O/E LHR의 판정 기준치는 44%였다.

이 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 이 연구는 후향적으로 진행되었으며, 둘째, 본 연구에서는 세 명의 다른 산과 전문의가 O/E LHR을 측정하여 그 값에 오차가 있을 수 있다.³³ 또한 본 센터는 치료방침을 기반으로 환자마다 동일한 치료를 적용하고자 하였지만 연구 기간 중 치료가 발전함에 따라 실제 환자에 적용된 치료방침은 다를 수 있다. 이러한 제한에도 불구하고 본 연구는 결손 위치와 동반 기형 유무 등에 상관 없이 모든 CDH 환자를 대상으로 사망과 관련 있는 인자를 선별하고 있는 논문이라는 점에서 의미가 있겠다.

결론적으로, CDH의 사망률은 산전 폐성숙이 미치는 영향이 커서 발전된 신생아 치료에 비하여 사망률이 아직도 높은 것을 알 수 있었다. 45% 미만의 O/E LHR과 주 기형을 동반한 CDH 환자의 경우 사망률이 높아 이를 염두에 두고 보호자 상담을 한다면 도움이 될 수 있겠다.

References

- Langham MR Jr, Kays DW, Ledbetter DJ, Frentzen B, Sanford LL, Richards DS. Congenital diaphragmatic hernia. Epidemiology and outcome. *Clin Perinatol* 1996;23:671-88.
- Javid PJ, Jaksic T, Skarsgard ED, Lee S; Canadian Neonatal Network. Survival rate in congenital diaphragmatic hernia: the experience of the Canadian Neonatal Network. *J Pediatr Surg* 2004;39:657-60.
- Colvin J, Bower C, Dickinson JE, Sokol J. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study in Western Australia. *Pediatrics* 2005;116:e356-63.

- 4) Harting MT, Lally KP. The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group registry update. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014;19:370-5.
- 5) Garriboli M, Duess JW, Rutenstock E, Bishay M, Eaton S, De Coppi P, et al. Trends in the treatment and outcome of congenital diaphragmatic hernia over the last decade. *Pediatr Surg Int* 2012;28:1177-81.
- 6) Skari H, Bjornland K, Frenckner B, Friberg LG, Heikkinen M, Hurme T, et al. Congenital diaphragmatic hernia in Scandinavia from 1995 to 1998: predictors of mortality. *J Pediatr Surg* 2002;37:1269-75.
- 7) Stege G, Fenton A, Jaffray B. Nihilism in the 1990s: the true mortality of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2003;112(3 Pt 1):532-5.
- 8) Nobuhara KK, Wilson JM. Pathophysiology of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg* 1996;5:234-42.
- 9) Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group, Lally KP, Lally PA, Lasky RE, Tibboel D, Jaksic T, et al. Defect size determines survival in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2007;120:e651-7.
- 10) Thébaud B, Azancot A, de Lagausie P, Vuillard E, Ferdjji L, Benali K, et al. Congenital diaphragmatic hernia: antenatal prognostic factors. Does cardiac ventricular disproportion in utero predict outcome and pulmonary hypoplasia? *Intensive Care Med* 1997;23:10062-9.
- 11) Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Estimating disease severity of congenital diaphragmatic hernia in the first 5 minutes of life. *J Pediatr Surg* 2001;36:141-5.
- 12) Numanoglu A, Morrison C, Rode H. Prediction of outcome in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 1998;13:564-8.
- 13) Deprest J, Jani J, Van Schoubroeck D, Cannie M, Gallot D, Dymarkowski S, et al. Current consequences of prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2006;41:423-30.
- 14) Fumino S, Shimotake T, Kume Y, Tsuda T, Aoi S, Kimura O, et al. A clinical analysis of prognostic parameters of survival in children with congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg* 2005;15:399-403.
- 15) Park HW, Lee BS, Lim G, Choi YS, Kim EA, Kim KS. A simplified formula using early blood gas analysis can predict survival outcomes and the requirements for extracorporeal membrane oxygenation in congenital diaphragmatic hernia. *J Korean Med Sci* 2013;28:924-8.
- 16) Jani J, Peralta CF, Van Schoubroeck D, Deprest J, Nicolaidis KH. Relationship between lung-to-head ratio and lung volume in normal fetuses and fetuses with diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:545-50.
- 17) Jani J, Peralta CF, Benachi A, Deprest J, Nicolaidis KH. Assessment of lung area in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:72-6.
- 18) Logan JW, Rice HE, Goldberg RN, Cotten CM. Congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and summary of best-evidence practice strategies. *J Perinatol* 2007;27:535-49.
- 19) Tracy ET, Mears SE, Smith PB, Danko ME, Diesen DL, Fisher KA, et al. Protocolized approach to the management of congenital diaphragmatic hernia: benefits of reducing variability in care. *J Pediatr Surg* 2010;45:1343-8.
- 20) Frenckner B, Ehren H, Granholm T, Linden V, Palmer K. Improved results in patients who have congenital diaphragmatic hernia using preoperative stabilization, extracorporeal membrane oxygenation, and delayed surgery. *J Pediatr Surg* 1997;32:1185-9.
- 21) Sakai H, Tamura M, Hosokawa Y, Bryan AC, Barker GA, Bohn DJ. Effect of surgical repair on respiratory mechanics in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr* 1987;111:432-8.
- 22) Burgos CM, Frenckner B. Addressing the hidden mortality in CDH: a population-based study. *J Pediatr Surg* 2017;52:522-5.
- 23) Skari H, Bjornland K, Haugen G, Egeland T, Emblem R. Congenital diaphragmatic hernia: a meta-analysis of mortality factors. *J Pediatr Surg* 2000;35:1187-97.
- 24) Kim BE, Ha EJ, Kim YA, Kim S, Par JJ, Yun TJ, et al. Four cases of extracorporeal membrane oxygenation for congenital diaphragmatic hernia. *J Korean Soc Neonatol* 2009;16:64-70.
- 25) Boloker J, Bateman DA, Wung JT, Stolar CJ. Congenital diaphragmatic hernia in 120 infants treated consecutively with permissive hypercapnea/spontaneous respiration/elective repair. *J Pediatr Surg* 2002;37:357-66.
- 26) Nakayama DK, Motoyama EK, Tagge EM. Effect of preoperative stabilization on respiratory system compliance and outcome in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr* 1991;118:793-9.
- 27) Moyer V, Moya F, Tibboel R, Losty P, Nagaya M, Lally KP. Late versus early surgical correction for congenital diaphragmatic hernia in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD001695.
- 28) Seo JY, Nam SH, Kim DY, Kim SC, Kim AR, Kim KS, et al. Prognosis of bochdalek hernia in neonate after change in management principle. *J Korean Assoc Pediatr Surg* 2006;12:192-201.
- 29) Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, Harrison MR, Adzick NS. Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1996;31:148-51; discussion 151-2.
- 30) Jani J, Nicolaidis KH, Keller RL, Benachi A, Peralta CF, Favre R, et al. Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:67-71.
- 31) Deprest JA, Flemmer AW, Gratacos E, Nicolaidis K. Antenatal prediction of lung volume and in-utero treatment by fetal endoscopic tracheal occlusion in severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:8-13.
- 32) Zaiss I, Kehl S, Link K, Neff W, Schaible T, Sütterlin M, et al. Associated malformations in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Perinatol* 2011;28:211-8.
- 33) Jani JC, Peralta CF, Nicolaidis KH. Lung-to-head ratio: a need to unify the technique. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:2-6.