



OPEN ACCESS

Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerde Gestasyon Yaşına Göre Küçük Olmanın Ciddiyeti Mortaliteyi Etkiler mi?

Does Severity of Being Small for Gestational Age in Very Low Birth Weight Infants Affect Mortality?

İD Aybüke Yazıcı¹, İD Mehmet Büyüktiryaki², İD Ömer Ertekin¹, İD Fatma Nur Sarı¹, İD Şerife Suna Oğuz¹, İD Evrim Alyamaç Dizdar¹

¹Ankara Şehir Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye

²Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yenidoğan Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Atıf: Yazıcı A, Büyüktiryaki M, Ertekin Ö, Sarı FN, Oğuz ŞS, Alyamaç Dizdar E. Does Severity of Being Small for Gestational Age in Very Low Birth Weight Infants Affect Mortality? J Tepecik Educ Res Hosp 2022;32(2):230-4

Öz

Amaç: Gestasyon yaşına göre küçük (SGA) olmanın klasik tanımı, pretermelerde değişik derecelerde büyüme kısıtlılığının olması durumunda yetersiz değerlendirmeye sebep olabilir. Bu çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (ÇDDA) ılımlı ya da ciddi düzeyde SGA olmanın mortalite üzerine etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya 2013-2017 tarihlerinde hastanemizde doğan doğum ağırlığı <1500 g olan 711 prematür bebek dahil edildi. Gestasyon haftasına göre doğum ağırlığı <10 persentil olanlar SGA, 10-19 persentil arasında olanlar ılımlı SGA (M-SGA) ve >20 persentil olanlar AGA olarak gruplandırıldı. Persentil belirlemede Fenton büyüme eğrisi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmada SGA, M-SGA ve AGA grubuna sırası ile 34, 46 ve 631 bebek dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen bebeklerden SGA olan grupta medyan doğum ağırlığı 660 g (560-720), M-SGA grubunda 800 g (720-870), AGA grubunda 1,080 g (920-1245) ($p<0,001$) idi. Mortalite oranları SGA (%44,1) ve M-SGA (%15,2) gruplarında AGA (%11,9) grubuna göre daha yüksek saptandı ($p<0,001$). Lojistik regresyon analizinde erken neonatal sepsis [Odds oranı (OR): 2,5, %95 güven aralığı (GA): 1,5-4,3], ciddi intraventriküler kanama (OR: 3,8, %95 GA: 2,08-6,77) ve SGA olmak (OR: 7,08, %95 GA: 2,5-14,7) mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. ılımlı SGA varlığı mortalite için bağımsız risk faktörü olarak saptanmadı.

Sonuç: Prematüriteye SGA'nın eşlik ediyor olması morbidite ve mortalite açısından risk oluşturmaktadır. ÇDDA'larda ılımlı SGA varlığı da mortaliteyi arttırabilir. SGA ciddiyeti de göz önüne alınarak hazırlanmış yeni sınıflandırmalarla yapılan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik yaşına göre küçük, prematüre, mortalite



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Aybüke Yazıcı, Ankara Şehir Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 530 325 90 27 **E-posta:** aybukeyzc07@gmail.com
ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9387-0029

Geliş tarihi/Received: 27.10.2020
Kabul tarihi/Accepted: 03.03.2021

Abstract

Objective: The classic definition of being small for gestational age (SGA) may lead to inadequate evaluation if there are varying degrees of growth restriction in preterms. In this study, we aimed to investigate the effectiveness of moderate or severe SGA on mortality in very low birth weight infants.

Methods: In this retrospective study, 711 premature babies with birth weight <1500 g born in our hospital between 2013 and 2017 were included. According to the gestational week, with a birth weight <10 percentile were grouped as SGA, between 10-19 percentile were grouped as moderate SGA (M-SGA) and with >20 percentile were grouped as AGA. Fenton growth curve was used to determine percentile.

Results: In the study, 34, 46 and 631 babies were included in the SGA, M-SGA and AGA groups, respectively. The median birth weight was 660 g (560-720) in the SGA group, 800 g (720-870) in the M-SGA group and 1080 g (920-1245) in the AGA group ($p<0.001$). Mortality rates were higher in SGA (44.1%) and M-SGA (15.2%) groups than in AGA (11.9%) groups ($p<0.001$). In logistic regression analysis, early neonatal sepsis [Odds ratio (OR): 2.5, 95% confidence interval (CI): 1.5-4.3], severe intraventricular bleeding (OR: 3.8, 95% CI: 2.08-6.77) and being SGA (OR: 7.08, 95% CI: 2.5-14.7) are found as independent risk factors for mortality. The presence of moderate SGA was not detected as an independent risk factor for mortality.

Conclusion: SGA with accompanying prematurity involves more risk for morbidity and mortality. The presence of moderate SGA in very low birth weight infants may also increase mortality. Further studies are needed with new classifications prepared considering the severity of SGA.

Keywords: Small for gestational age, premature, mortality

Giriş

Gestasyon yaşına göre küçük (SGA) bebekler doğum ağırlığı büyüme eğrisinde 10 persentilin altındaki bebekler olarak tanımlanır^(1,2). İntrauterin dönemde genetik, maternal, fetal ve plasental faktörler büyüme üzerine etkilidir⁽³⁾. Uteroplazental disfonksiyon; oksijen, glukoz, laktat, aminoasit gibi maddelerin fetusa yeterince sağlanamaması ile SGA gelişimine neden olur⁽⁴⁾. SGA preterm, gebelik yaşına uygun (AGA) pretermle karşılaştırıldıklarında morbidite ve mortalitede artış gözlenir⁽⁵⁾. SGA'larda hipotermi, hipoglisemi, solunum desteği gerektiren solunum morbiditeleri, pulmoner hemoraji, sepsis, asfiksienensefalopati, beslenme intoleransı, nekrotizan enterokolit ve uzun dönem takipte nörogelişimsel gerilik riski de artmıştır^(1,5).

Klasik SGA tanımı, pretermelerde büyümenin daha hafif düzeyde etkilenmiş olması durumunda yetersiz değerlendirmeye sebep olabilir. Literatürde ılımlı SGA'ların da dahil edildiği sınıflandırmanın kullanıldığı bir çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı bebekler (ÇDDA) mortalite ve nörogelişimsel sonuçlar açısından karşılaştırılmıştır⁽²⁾.

Biz de bu çalışmada bebeklerin gestasyon haftasına (GH) göre doğum ağırlıklarını persentillere göre gruplandırarak, ÇDDA bebeklerde ılımlı ya da ciddi düzeyde SGA olmanın mortalite üzerine etkinliğinin araştırılmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Ünitemizde 2013-2017 yılları arasında izlenen ÇDDA'lı bebeklerin kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışmamıza doğum ağırlığı <1500 g olan 711 prematür bebek

dahil edildi. GH'ye göre doğum ağırlığı <10 persentil olanlar SGA, 10-19 persentil arasında olanlar ılımlı SGA (M-SGA) ve ≥ 20 persentil olanlar AGA olarak gruplandırıldı⁽²⁾. Hastaların doğum ağırlığının değerlendirilmesinde Fenton büyüme eğrisi kullanıldı⁽⁶⁾. Doğum sırasındaki gestasyon yaşı annelerin son adet tarihi ve obstetrik değerlendirme sonuçlarına göre belirlendi. Çalışmaya yalnızca AGA ve SGA olan bebekler dahil edildi, LGA (>90 persentil) bebekler dışlandı. Majör konjenital anomalisi olan ve verilerinde eksiklik olan bebekler çalışma dışı bırakıldı.

Erken membran rüptürü; amniyon kesesinin doğum henüz başlamadan 18-24 saat önce yırtılması ve amniyon sıvısının gelmeye başlaması olarak tanımlandı. Histopatolojik koryoamniyonit tanısı plasentanın histopatolojik olarak incelenmesi ile konuldu. İlk trimesterden sonra hala devam eden hipertansiyon ve proteinürinin olması preeklampsi olarak tanımlandı.

Kan kültüründe üreme gösterilerek enfeksiyonu kanıtlanmış hastalar sepsis olarak değerlendirildi. İntraventriküler kanama (İVK) ardışık kranial ultrasonografi sonuçlarına göre belirlenerek Papile sınıflamasına göre derecelendirildi⁽⁷⁾.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences® for Windows versiyon 22 programı kullanıldı. Kategorik veriler için ki-kare testi kullanıldı, $p<0,05$ altında olması anlamlı kabul edildi. Devamlı değişkenler, medyan ve standart sapmalarına göre kıyaslandı, $p<0,05$ altında olması anlamlı kabul edildi. Mortalite ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesinde çok değişkenli analiz kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya toplam 711 bebek dahil edildi. SGA grubunda 34, M-SGA grubunda 46, AGA grubunda 631 bebek vardı. Grupların ortanca GH [SGA; 28,5 (27-29)-M-SGA; 28 (28-29)-AGA; 28 (26-29)] ve doğum ağırlığı [660 (560-720)-800 (720-870)-1080 (920-1245) g, $p<0,001$] idi. Gruplar arasında anne yaşı, koryoamniyonit, erken membran rüptürü, antenatal steroid almış olmak, çoğul gebelik, sezaryen ile doğum, cinsiyet, resüsitasyon ihtiyacı, APGAR skoru oranları benzerdi. Preeklampsi oranı gruplar arasında anlamlı olarak farklıydı ($p<0,001$). Klinik risk indeksi (CRIB) SGA ve M-SGA grubunda AGA grubuna göre daha yüksek tespit edildi. Mortalite oranları SGA (%44,1) ve M-SGA (%15,2) gruplarında AGA (%11,9) grubuna göre daha yüksek saptandı ($p<0,001$) (Tablo 1).

Koryoamniyonit ve erken neonatal sepsis (ENS) varlığında, doğum ağırlığı <1000 g olanlarda, surfaktan ihtiyacı ve grade 3-4 İVK olanlarda mortalitenin arttığı görüldü ($p<0,001$). Lojistik regresyon analizinde ENS [Odds oranı (OR): 2,5, %95 güven aralığı (GA): 1,5-4,3], ciddi İVK [OR: 3,8, %95 GA: 2,08-6,77] ve SGA varlığının (OR: 7,08, %95 GA: 2,5-14,7) mortalite için bağımsız risk faktörleri olduğu görüldü (Tablo 2). İlmü SGA varlığı mortalite için bağımsız risk faktörü olarak saptanmadı.

Tartışma

Çalışmamızın sonucuna göre ENS ve İVK'nin yanı sıra GH'ye göre doğum ağırlığının 10 persentilin altında olması mortalite için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur.

SGA'larda intrauterin hipoksemi ve intrauterin oksidatif hasarlanma organ sistemlerinde yapısal-metabolik programlanmayı değiştirerek, anabolik hormonlarda azalmaya sebep olmaktadır⁽⁵⁾. Prematürite bebeklerde SGA varlığı morbidite ve mortalite açısından risk oluşturmaktadır. Antioksidan savunma mekanizmalarının azalmış olması neonatal morbiditede önemli rol oynar. Serbest O₂ radikallerine maruz kalmaları durumunda intrauterin dönemde olumsuz etkilenmekte ve doğumdan sonra da bu etkiler devam etmektedir⁽⁴⁾. Literatürde AGA bebekler ile karşılaştırıldığında SGA bebeklerde farklı mortalite oranları bildirilmiştir⁽⁸⁻¹⁰⁾. Yapılan bir çalışmada SGA bebekler AGA bebeklerle mortalite açısından karşılaştırıldığında, AGA'larda binde 5,2 SGA'larda binde 16,7 mortalite tespit edilmiştir. SGA'ya prematüritenin de eşlik etmesiyle mortalitenin AGA'larla karşılaştırıldığında 14 kat arttığı görülmüştür⁽¹¹⁾.

Guellec ve ark.⁽²⁾ intrauterin büyüme kısıtlılığı olan bebeklerde SGA'nın sadece 10 persentil altı olarak adlandırılmasının yetersiz olabileceğini, büyüme kısıtlılığının sonuçlarının GH ve büyüme kısıtlılığının ciddiyetine göre belirlenmesi

Tablo 1. Çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri

	SGA (<10 persentil)	M-SGA (10-19 persentil)	AGA (≥20 persentil)	p
	n=34	n=46	n=631	
Anne yaşı*	27 (24-32)	28 (22-34)	28 (23-33)	0,76
Gestasyon haftası*	28,5 (27-29)	28 (28-29)	28 (26-29)	0,03
Doğum ağırlığı, g*	660 (560-720)	800 (720-870)	1.080 (920-1.245)	<0,001
Doğum şekli (C/S) n (%)	29 (85,3)	43 (93,5)	514 (81,5)	0,1
Cinsiyet (erkek) n (%)	17 (50)	17 (37)	331 (52,5)	0,12
APGAR 1. dakika*	4 (3-6)	5 (5-6)	5 (4-6)	0,16
APGAR 5. dakika*	7 (5-8)	8 (7-8)	8 (6-8)	0,37
Histolojik koryoamniyonit n (%)	8 (23,5)	9 (19,6)	84 (13,3)	0,14
Erken membran rüptürü n (%)	6 (17,6)	6 (13)	135 (21,4)	0,36
Preeklampsi n (%)	11 (33,3)	24 (53,3)	93 (15)	<0,001
Antenatal steroid n (%)	18 (52,9)	20 (43,5)	268 (42,5)	0,48
Çoğul gebelik n (%)	5 (14,7)	6 (13)	149 (23,6)	0,13
Resusitasyon ihtiyacı n (%)	16 (47,1)	14 (30,4)	172 (27,3)	0,17
CRIB skoru*	8 (5-11)	5 (4-8)	3 (1-5)	<0,001
Mortalite n (%)	15 (44,1)	7 (15,2)	75 (11,9)	<0,001

*Ortanca (çeyreklerarası aralık) (%25-75).

CRIB: Bebekler için klinik risk indeksi, SGA: Gestasyon yaşına göre küçük, AGA: Gebelik yaşına uygun

gerektiğini vurgulamışlardır. Haftasına göre doğum ağırlığı 10 persentilden büyük ancak 20 persentilden daha küçük olan hasta grubu ılımlı SGA olarak tanımlanmıştır. Hastalar SGA, M-SGA ve AGA şeklinde 3 grup altında değerlendirilmiştir. SGA ve M-SGA'da mortalite oranlarına bakıldığında, GH küçük olanlarda (24-28 GH) AGA'lara göre daha yüksek mortalite oranları tespit edilmiştir. Yirmi dokuz-32 haftada ise AGA, SGA ve M-SGA'larda sırası ile %4,8-4,2-10,5 oranında mortalite tespit edilmiştir. Biz de çalışmamızda SGA'larda (%44) ve M-SGA'larda (%15), AGA'lara göre (%11) daha yüksek mortalite oranları tespit ettik. Literatürde bu konu ile alakalı tek mevcut çalışma Guellec ve ark.'nın⁽²⁾ yapmış olduğu çalışma olup mortalite açısından grupları belirlememizde örnek oluşturmuştur.

SGA bebeklerde özellikle annenin hipertansif olduğu durumlarda nötropheninin ve sepsisin sık olduğu gösterilmiştir⁽¹²⁾. Çalışmamızda preeklampsi SGA (%33) ve M-SGA'larda (%53,3) AGA'lara (%15) göre daha yüksek tespit edilmiştir. Bu durum ENS'yi kolaylaştırıcı bir faktör olarak mortaliteyi artırmış olabilir. Kanıtlanmış antenatal enfeksiyon oranlarının, mekonyum boyalı doğumun ve erken membran rüptürünün SGA'larda fazla olması nedeniyle sepsisin daha fazla tespit edildiği belirtilmiş⁽⁵⁾ olsa da Nobile ve ark.'nın⁽¹³⁾ yapmış olduğu çalışmada AGA ve SGA pretermiler arasında koryoamniyonit, sepsis açısından iki grup arasında fark tespit edilmemiştir. Bizim çalışmamızda koryoamniyonit açısından 3 grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmese de ENS mortalite için bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir.

SGA'larda uygun olmayan intrauterin çevre nedeniyle stres yanıtı etkisi ile hızlı bir akciğer maturasyonu gelişeceği ve solunum problemlerinin daha az görüleceği kanısı ön plandaydı. Fakat güncel çalışmalarda SGA pretermelerde anormal pulmoner vasküler gelişimin olması, kortizol seviyesinin artışı ile surfaktan salınımının-maturasyonunun azalması, postnatal gaz değişimini sağlayan havayollarının gelişiminin bozulması ve glukokortikoidlere yanıtın azalması ile kötü solunumsal sonuçlara neden olduğu görülmüştür⁽¹³⁻¹⁶⁾. Regev ve ark.'nın⁽⁴⁾ yapmış olduğu çalışmada da bizim çalışmamızla benzer sonuç olarak surfaktan ihtiyacı olanlarda mortalite oranı daha yüksek tespit edilmiştir.

Çalışmanın Kısıtlılığı

Retrospektif ve tek merkezli bir çalışma olması çalışmamızın kısıtlılığıdır.

Tablo 2. Mortalite ile ilişkili faktörlerin çok değişkenli analizi

	Odds oranı	%95 GA	p
SGA varlığı	7,08	2,5-14,7	<0,001
Gestasyon haftası	0,74	0,62-0,95	0,01
Doğum ağırlığı <1.000 gr	0,8	0,43-1,5	0,49
Erken neonatal sepsis	2,5	1,5-4,3	0,001
İntraventricüler kanama Evre 3-4	3,8	2,08-6,77	<0,001

GA: Güven aralığı, SGA: Gestasyon yaşına göre küçük

Sonuç

Çalışmamızda SGA varlığı ile preterm morbidite ve mortalitelerinin belirgin olarak artabileceğini gördük. ÇDDA'larda ılımlı SGA dahi mortaliteyi artırabilir. SGA ciddiyeti göz önüne alınarak oluşturulan yeni tanımlamaların kullanıldığı ileri çalışmaların yapılması ile dikkat edilmesi gereken yeni hasta grupları belirlenebilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız için Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Eğitimi ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu onayı alındı (29.05.2018-24).

Hasta Onayı: Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için hasta onayı alınmadı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.Y., E.A.D., Dizayn: A.Y., E.A.D, Ş.S.O., Veri Toplama veya İşleme: A.Y., M.B., Analiz veya Yorumlama: E.A.D, F.N.S, Literatür Arama: A.Y., Ö.E., Yazan: A.Y, E.A.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Narchi H, Skinner A, Williams B. Small for gestational age neonates-are we missing some by only using standard population growth standards and does it matter ? J Matern Fetal Neonatal Med 2010;23:48-54.
2. Guellec I, Lapillonne A, Renolleau S, et al. Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction. Pediatrics 2011;127:883-91.
3. McBride CA, Bernstein IM, Badger GJ, Soll RF. Maternal hypertension and mortality in small for gestational age 22-to 29-week infants. Reprod Sci 2018;25:276-80.

4. Regev RH, Lusky A, Dolfin T, et al. Excess mortality and morbidity among small for gestational age premature infants: a population- based study. *J Pediatr* 2003;143:186-91.
5. Mallick AK, Venkatnarayan K, Thapar RK, Tewari VV, Shaw SC. Morbidity patterns of late preterm babies born small for gestation. *Indian J Pediatr* 2019;86:578-83.
6. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr* 2003;3:13.
7. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529-34.
8. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:198-206.
9. Tyson JE, Younes N, Verter J, Wright LL. Viability, morbidity and resource use among newborns of 501 - to 800 g birth weight. *JAMA* 1996;276:1645-51.
10. Phelps DL, Brown DR, Tung B, et al. 28 - day survival rates of 6676 neonates with birth weights 1250 grams or less. *Pediatrics* 1991;87:7-17.
11. Kristensen S, Salihu HM, Keith LG, Kirby RS, Fowler KB, Pass MA. SGA subtypes and mortality risk among singleton births. *Early Hum Dev* 2007;83:99-105.
12. Koenig JM, Christensen RD. Incidence, neutrophil kinetics, and natural history of neonatal neutropenia associated with maternal hypertension. *N Engl J Med* 1989;321:557-62.
13. Nobile S, Marchionni P, Carnielli VP. Neonatal outcome of small for gestational age preterm infants. *Eur J Pediatr* 2017;176:1083-8.
14. Malhotra A, Sasi A, Miller SL, Jenkin G, Polglase GR. The efficacy of surfactant replacement therapy in the growth restricted preterm infant: what is the evidence? *Front Pediatr* 2014;2:118.
15. Qiu X, Lodha A, Shah PS, et al. Neonatal outcomes of small for gestational age preterm infants in Canada. *Am J Perinatol* 2012;29:87-94.
16. Rozance PJ, Seedorf GJ, Brown A, et al. Intrauterine growth restriction decreases pulmonary alveolar and vessel growth and causes pulmonary artery endothelial cell dysfunction in vitro in fetal sheep. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011;301:860-71.