

Andrea Šimić Klarić
Marijana Tomić Rajić
Zdravko Kolundžić
Helena Tesari
Vlado Drkulec

UDK: 616-053.2(497.5Požega)
Izvorni znanstveni članak
Rukopis prihvaćen za tisak: 13.4.2011.

SOMATSKI RAST DJECE ROĐENE NAKON INTRAUTERINOG ZASTOJA RASTA U POŽEŠKOJ REGIJI

Sažetak

Intrauterini zastoj rasta (IUGR) usporenje je rasta ploda kao posljedica prilagodbe organizma na nepovoljne uvjete u maternici. Cilj je ovog istraživanja procijeniti somatski rast predškolske djece rođene nakon IUGR-a u Rodilištu Požega.

Metode: Izmjerene su tjelesna masa, visina i opseg glave 50-ero djece u dobi od 5,5 do 7 godina koja su rođena nakon IUGR-a te 50-ero djece kontrolne skupine koja su rođena s urednom porođajnom masom, a odgovaraju prvoj skupini djece po kronološkoj i gestacijskoj dobi te po spolu.

Rezultati: Usporedba dviju istraživanih skupina prema podacima o tjelesnoj masi, visini i opsegu glave ukazala je na postojanje statistički značajnih razlika u sve tri varijable (TM P 0,002; TV P 0,001; OG P<0,001). Petero je djece s masom ispod 5. centile za dob i spol, a troje djece ima opseg glave ispod 2. centile (mikrocefalija).

Zaključak: Tjelesna masa, visina i opseg glave u djece s IUGR-om znatno su manji nego u kontrolnoj skupini djece. Djeca rođena nakon IUGR-a po rođenju započnu sa zamahom rasta koji većina ove djece dostigne u prvih šest mjeseci života. Kod određenog broja djece taj proces izostaje, pa su ta djeca i kasnije niskog rasta.

Ključne riječi: tjelesna masa; visina; opseg glave; djeca; IUGR.

Uvod

Pojam intrauterinog zastoja rasta (IUGR; *intrauterine growth restriction*) podrazumijeva usporenje rasta ploda čiji je potencijal za rast veći od dostignutog (Kurjak, 2003.). Djeca sa zastojem rasta intrauterino su ometena u rastu i razvoju te zbog toga nisu dostigla genetski predviđenu porođajnu masu. Intrauterini rast ploda rezultat je međudjelovanja genetskog potencijala ploda za rast i potpore rastu koju plod dobiva od majke preko posteljice. Usporeni fetalni rast posljedica je prilagodbe organizma na nepovoljne uvjete u maternici. IUGR se najčešće definira porođajnom masom manjom od 10. centile za gestacijsku dob, spol i paritet te ispod 2. standardne devijacije ili na 2. standardnoj devijaciji za gestacijsku dob (Mardešić, 2003.).

Incidencija IUGR-a jest 3 – 10% (Fattal-Valevski, 1999.). Čimbenici koji dovode do intrauterinog zastoja u rastu mogu biti majčinski, fetalni i čimbenici okoline.

Osnovna je podjela IUGR-a prema razdoblju trudnoće tijekom kojeg nastaje. Prema toj podjeli, on može biti simetričan ili rani (30 – 40%) i asimetričan ili kasni zastoj (60 – 70%). Nedostatna funkcija posteljice čini 80% razloga za IUGR. Ta je skupina djece perinatalno najugroženija.

Utjecaj IUGR-a na postnatalni somatski rast

Nakon razdoblja nepovoljnih intrauterinih uvjeta kod djece s IUGR-om nakon rođenja započinje zamah rasta (*catch up growth*), odnosno proces ubrzanog rasta. Nadoknadu rasta većina djece dostigne u prvih šest mjeseci života, ali većina rezultata istraživanja pokazuje da kod velikog broja djece, prema nekim studijama 15 – 20%, taj proces izostaje, zbog čega su ta djeca niskog rasta i u kasnijim godinama života (Botero, 1999.). Djeca koja do dvije godine starosti ne dostignu rast vršnjaka ostat će niska u odrasloj dobi s vjerojatnošću od 50% (Palloto, 2006.). Navedena su odstupanja češća kod djece sa simetričnim nego asimetričnim zastojem rasta te kod nedonoščadi. Djeca koja nemaju primjeren zamah rasta imaju i povećan rizik za lošiji neurološki ishod.

Fattal-Valevski i suradnici zaključili su u istraživanju djece u dobi od tri godine da djeca rođena nakon zastoja u rastu imaju povećan rizik smanjenog rasta kasnije u djetinjstvu i životu. U dobi od tri godine ta djeca imaju manju tjelesnu masu, visinu i opseg glave nego djeca rođena s odgovarajućom masom za gestacijsku dob (Fattal-Valevski, 1999.).

Djeca rođena s malom porođajnom masom i malom porođajnom duljinom od dvije godine starosti pa do odrasle dobi kraća su nego djeca rođena s urednom porođajnom masom, a njihova konačna visina odstupa od srednje očekivane visine s obzirom na visinu roditelja za više od jedne standardne devijacije (Carrascosa, 2006.).

Indeks tjelesne mase (BMI; *body mass index*) pri rođenju nije povezan s postnatalnim zamahom rasta, ali porođajna su duljina i ciljna visina važne. Smatra se da genetski utjecaj na zamah rasta počinje rođenjem (Luo, 1998.).

Djeca sa zastojem u rastu nakon rođenja zahtijevaju veći proteinski unos nego djeca rođena s tjelesnom masom normalnom za gestacijsku dob (De Boo, 2007.). U težim slučajevima zastoja rasta reprogramiranje endokrinog sustava dovodi do metaboličkih komplikacija, pa tada nije preporučljivo forsirati zamah rasta (Rosenberg, 2008.).

Djeca anemičnih majki rođena s malom porođajnom masom za gestacijsku dob (SGA – *small for gestational age*) u krvi iz pupkovine imaju sniženu razinu tireoidnih hormona zbog prilagodbe osi hipofiza – štitnjača na nepovoljne intrauterine uvjete (Mahajan, 2005.).

Terapija hormonom rasta

S obzirom na hormonski status, preporuka je *International SGA Advisory Boarda* da se provede terapija hormonom rasta kod djece čija je masa manja od dvije standardne devijacije u dobi od dvije do tri godine života. Djeca rođena s malom porođajnom masom koja u dobi od dvije do tri godine imaju visinu ispod dvije standardne devijacije za dob vjerojatno neće postići zadovoljavajući rast i zahtijevaju terapiju hormonom rasta. Koštana dob nije pouzdan prediktor njihova potencijala rasta u visinu (Lee, 2003.).

Hokken-Koelega i suradnici istraživali su djecu koja su bila na terapiji hormonom rasta i utvrdili kod njih pozitivan učinak hormona rasta na sve antropometrijske parametre, dakle tjelesnu masu, visinu i opseg glave, te povišenje kvocijenta inteligencije koje je pozitivno koreliralo s porastom opsega glave (Hokken-Koelega, 2005.).

S obzirom na to da se receptori za hormon rasta nalaze u mozgu, hormon rasta vjerojatno ima utjecaj i na rast i razvoj mozga. Zapaženo je da u kulturi stanica hormon rasta pojačava neuronalnu i glijalnu proliferaciju i diferencijaciju te sinaptogenezu (Ajo, 2003.; Harvey, 2003.).

Rezultati nekih studija navode da nedostatak hormona rasta ima blag, ali znatan negativni učinak na kognitivni razvoj, i to posebno na kontrolu pozornosti, brzinu obrade podataka i pamćenje. Ipak, rezultati su istraživanja, s obzirom na pozitivno djelovanje terapije hormonom rasta na inteligenciju i kogniciju, zasad kontradiktorni (de Bio, 2010.).

Metaboličke komplikacije IUGR-a

Djeca rođena nakon IUGR-a imaju veći izgled za razvoj metaboličkog sindroma, posebno inzulinske rezistencije i dijabetes melitusa tipa 2, hipertenzije, bubrežne bolesti, dislipidemije, ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti. Smatra se da je takav ishod posljedica prilagodbe endokrinog sustava lošim unutarmaterničnim uvjetima. Barkerova hipoteza navodi da je IUGR rizični čimbenik za razvoj kronične hipertenzije, ishemijske srčane bolesti, dijabetesa i opstruktivne plućne bolesti u odrasloj dobi.

Premature adrenarhe i ovarijski hiperadrogenizam češće se javljaju kod djevojčica koje su rođene sa zastojem u rastu (Kanaka, 2003.).

Djeca s IUGR-om koja imaju sporiji postnatalni rast kandidati su za terapiju faktorom rasta. S obzirom na to da osovina faktor rasta-IGF-I utječe na metabolizam glukoze i lipida, istražuje se hoće li ta terapija imati povoljan utjecaj na smanjenje učestalosti kasnijih metaboličkih komplikacija (Delemarre, 2007.).

Metaboličke komplikacije koje se vidaju kasnije u životu mogu se smanjiti dovoljnom nadoknadom rasta u prvim mjesecima života. Svakako treba izbjevati

prekomjeran prirast na tjelesnoj masi. Najveći rizik metaboličkih komplikacija imaju djeca rođena s IUGR-om koja imaju spori rast tijekom dojenačke dobi, a zatim prekomjeran prirast na tjelesnoj masi nakon dvije godine života.

Ispitanici i metode

Cilj je ovog istraživanja procijeniti somatski rast u predškolskoj dobi djece rođene nakon IUGR-a te povezanost tjelesne mase i visine s porastom opsega glave kod djece s IUGR-om.

Ovim su istraživanjem obuhvaćeni podaci za ukupno 100 ispitanika dječje dobi koji su bili svrstani u dvije skupine. Prvu skupinu (N=50) čine djeca rođena s asimetričnim intrauterinim zastojem rasta (IUGR) u OŽB-u Požega od 2002. do 2004. godine, a u vrijeme ispitivanja u dobi su između pet i pol i sedam godina. Kriterij uključivanja djece s IUGR-om bio je da su rođena s porođajnom masom ispod 10. centile za GD, paritet i spol. U ovome smo se istraživanju koristili Dražančićevom tablicom percentila iz knjige *Porodništvo*, koja je temeljena na rezultatima istraživanja porođajne težine djece zagrebačke regije (Dražančić, 1994.). Iz istraživanja su isključena djeca s prirođenim malformacijama, kromosomopatijama, konatalnim infekcijama, teškom perinatalnom asfiksijom i infekcijama središnjeg živčanog sustava.

Drugu, kontrolnu skupinu djece (N=50) čine djeca koja su ujednačena s obzirom na kronološku i gestacijsku dob, paritet i spol s djecom rođenom nakon IUGR-a. Svim ispitanicima izmjerena je tjelesna masa, visina i opseg glave. Opseg glave računali smo po Nellhausovim centilnim krivuljama (Nellhause, 1968.).

Statistička analiza

U analizi su korištene deskriptivne i inferencijalne statističke metode. Od deskriptivnih metoda korištene su neparametrijske metode zbog male veličine uzorka i prirode analiziranih varijabli. Kao mjera središnje tendencije korišten je medijan, a kao mjera varijabilnosti podataka interkvartilni raspon. U skladu s tim korištene su i neparametrijske inferencijalne metode, Mann-Whitneyev test za analizu numeričkih varijabli i Spearmanov test za analizu korelacije numeričkih varijabli.

Analiza je provedena korištenjem statističkog programa SPSS (SPSS Inc, Chicago, SAD), s razinom statističke značajnosti postavljenom na $P < 0,05$.

Rezultati

Usporedba osnovnih obilježja ispitanika iz ove dvije skupine ukazala je na veliku razinu sličnosti, obilježenu nepostojanjem statistički značajnih razlika u spolnoj strukturi uzorka ($\chi^2=0,04$; $P=0,840$) i paritetu majke ($\chi^2=8,07$; $P=0,152$). Te se dvije skupine nisu statistički značajno razlikovale prema kronološkoj dobi (IUGR medijan 76,0; interkvartilni raspon [IKR] 7,0; kontrole medijan 77,0; IKR 7,0; Mann-Whitney

$P=0,699$) ni prema gestacijskoj dobi (IUGR medijan 277,0; IKR 12,0; kontrole medijan 279,0; IKR 8,0; Mann-Whitney $P=0,353$).

Usporedba dviju istraživanih skupina prema podacima o aktualnim antropometrijskim pokazateljima ukazala je na postojanje statistički značajnih razlika u aktualnoj masi (medijan slučajevi 20,5, IKR 6,0; kontrole 23,0; IKR 4,0; Mann-Whitney $P=0,002$), aktualnoj visini (medijan slučajevi 118, IKR 6; medijan kontrole 121, IKR 5; $P=0,001$) i aktualnom opsegu glave (medijan slučajevi 50,5; IKR 2,1; medijan kontrole 52,5; IKR 1,6; $P<0,001$).

Tablica 1. Razlike između IUGR-a i kontrola s obzirom na antropometrijske parametre

	IUGR (medijan)	IUGR IKR			Kontrole (medijan)	Kontrole IKR			P
TT	20,5	6	16	34	22,95	4	18	29	0,002
TV	118	6	105	134	121	5	114	129	0,001
OG	50,5	2,1	47,5	54,5	52,5	1,6	50	55	<0,001

Tablica 2. Udio djece s niskom tjelesnom masom

Aktualna tjelesna masa	Broj djece (IUGR)	Postotak
<5. ct	5	10%
>5. ct	45	90%

Tablica 3. Udio djece s malim opsegom glave

Aktualni opseg glave	Broj djece (IUGR)	Postotak
<2.ct	3	6%
>2.ct	47	94%

Petero djece (10%) iz skupine djece s IUGR-om ima aktualnu tjelesnu masu manju od 5. centile za dob i spol, a troje djece (6%) ima opseg glave ispod 2. centile (mikrocefalija).

Nijedno dijete iz kontrolne skupine djece nije imalo aktualnu tjelesnu masu ili visinu ispod 5. centile za dob i spol ni opseg glave ispod 2. centile.

Tablica 4. Korelacija porasta opsega glave kod djece s IUGR-om s antropometrijskim pokazateljima

Pokazatelj	R	P
Opseg glave kod poroda	-0,38	0,007
Aktualna tjelesna masa	0,58	<0,001
Aktualna visina	0,54	<0,001

Iz tablice korelacije porasta opsega glave od rođenja do predškolske dobi vidljivo je da postoji povezanost s aktualnom tjelesnom masom i visinom te s opsegom glave kod poroda.

Rasprava

Namjera je ovog istraživanja bila procijeniti somatski rast predškolske djece rođene nakon IUGR-a te povezanost aktualne tjelesne mase i visine s porastom opsega glave kod djece s IUGR-om.

Iz rezultata je vidljivo da postoji statistički značajna razlika u svim antropometrijskim mjerama (tjelesna masa, visina i opseg glave) između skupine djece s IUGR-om i kontrolne skupine djece (tablica 1). Ovi podaci temeljeni su na mjerenju djece predškolske dobi koja su rođena u Rodilištu Požega u razdoblju od 2002. do 2004. godine. Petero je te djece (10%) u predškolskoj dobi težinom ispod 5. centile za dob i spol, a troje djece (6%) ima opseg glave ispod 2. centile (mikrocefalija) (tablice 2 i 3). Iz tablice korelacije porasta opsega glave od rođenja do predškolske dobi vidljivo je da postoji povezanost s aktualnom tjelesnom masom i visinom te s opsegom glave kod poroda (tablica 4).

Rezultati dobiveni ovim istraživanjem u skladu su s dosadašnjim istraživanjima somatskog rasta djece rođene nakon IUGR-a u inozemstvu. Fattal-Valevski i suradnici zaključili su istražujući djecu u dobi od tri godine rođenu nakon IUGR-a da ona imaju manju tjelesnu masu, visinu i opseg glave nego djeca rođena s odgovarajućom masom za gestacijsku dob (Fattal-Valevski, 1999.), što je u skladu s našim istraživanjem djece predškolske dobi.

Španjolske studije na djeci od 2. do 8. godine pokazuju da su djeca rođena nakon IUGR-a prosječno niža od očekivane visine za dob (Carrascosa, 2006.).

Prema Pallotu, djeca koja do dvije godine ne dostignu rast vršnjaka ostat će niska u odrasloj dobi s vjerojatnošću od 50% (Palloto, 2006.).

U svojem uzorku djece s IUGR-om nismo imali ispitanika koji su tjelesnom visinom u predškolskoj dobi odstupali od dozvoljenih vrijednosti visine za dob (5. centila). Ipak, statistički je značajno niža skupina djece s IUGR-om u odnosu na djecu iz kontrolne skupine.

Botero 1999. godine navodi da kod 15 – 20% djece rođene nakon IUGR-a postnatalni rast nije primjeren (Botero, 1999.), što u ovom istraživanju nismo pokazali. U ovome je istraživanju 10% djece je u predškolskoj dobi težinom ispod 10. centile.

Djeca s IUGR-om iz ovog istraživanja koja su imala veći opseg glave kod poroda imala su manji porast opsega glave kasnije u djetinjstvu, što se objašnjava manjom potrebom za zamahom rasta. Nasuprot tome, djeca koja su imala manji opseg glave kod rođenja imala su veći porast opsega glave u djetinjstvu. Djeca rođena nakon IUGR-a kod kojih je primijećen veći porast glave bila su i teža i viša, u skladu s uspješnim zamahom i nadoknadom rasta.

Zaključak

Djeca rođena nakon intrauterinog zastoja rasta nakon rođenja najčešće prolaze kroz proces ubrzanog rasta kako bi nadoknadila zaostatak rasta u maternici. Kod 70 – 80% djece ovaj je proces uspješan i oni nadoknađuju zaostatak tjelesne mase i duljine. Međutim, kod relativnog velikog broja djece (njih 20 – 30%) zbog reprogramiranja endokrinog sustava tijekom intrauterinog života, zamah rasta nije dovoljan i ona ostaju i u kasnijim godinama lakša i niža od djece čiji intrauterini rast nije bio usporen.

Naše je istraživanje potvrdilo da djeca s IUGR-om imaju znatno manju tjelesnu masu i visinu u predškolskoj dobi u odnosu na skupinu djece koja su rođena s odgo-varajućom porođajnom masom.

Zbog toga je važno pojačano pratiti somatski rast djece rođene s IUGR-om pa ih je, u slučaju da u dobi od dvije do tri godine nisu dostigla rast vršnjaka, potrebno uputiti endokrinologu. Ta su djeca kandidati za terapiju hormonom rasta koja dokazano dovodi do poboljšanja svih antropometrijskih mjera. Također je dokazano da djeca koja imaju bolji postnatalni rast imaju i bolji neurorazvojni ishod, a u tijeku su istraživanja koja postavljaju hipotezu da je nakon terapije hormonom rasta manja mogućnost nastanka metaboličkih komplikacija.

Literatura

- Ajo, R.; Cacicedo, L.; Navarro, C.; Sanchez-Franco, F., 2003., Growth hormone action on proliferation and differentiation of cerebral cortical cells from fetal rat, *Endocrinology*, 144, 1086-1097.
- Botero, D.; Lifshitz, F., 1999., Intrauterine growth retardation and long-term effects on growth, *Curr Opin Pediatr*, 11, 340.+347.
- Carrascosa, A.; Vicens-Calvet, E.; Yeste, D.; Espadero, R. M.; Ulied, A., 2006., SGS Spanish Collaborative 2-8 years of age are short from infancy to adulthood. Dana from a cross-sectional study of 486 Spanish children, *Pediatr Endocrinol Rev*, 4(1), 15-26.
- De Bio, H. M. A.; Oostrom, K. J.; Delemarre-van de Waal, H. A., 2010., Brain development, Intelligence and Cognitive Outcome in Children Born Small for Gestational Age, *Horm Res Paediatr*, 73, 6-14.
- De Boo, H. A.; Harding, J. E., 2007., Protein metabolism in preterm infants with particular reference to intrauterine growth restriction, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 92(4), F315-9.
- Delemarre, E. M.; Rotteveel, J.; Delemarre-van de Waal, H. A., 2007., Metabolic implications of GH treatment in small for gestational age, *Eur J Endocrinol*, 157, Suppl 1, S 47-50.

- Dražančić, Ante, 1996., *Porodništvo*, Zagreb, Školska knjiga, 125.
- Fattal-Valevski, A.; Leitner, Y.; Kutai, M.; Tal-Posner, E., 1999., Neurodevelopmental outcome in children with intrauterine growth restriction, *Journal of Child Neurology*, 14, 11, ProQuest Education Journal, pg. 724.
- Harvey, S.; Hull, K., 2003., Neural growth hormone: an update, *J Mol Neurosci*, 20, 1-14.
- Hokken-Koelega, A.; Van Pereren, Y.; Arends, N., 2005, Effects of growth hormone treatment on cognitive function and head circumference in children born small for gestational age, *Horm Res*, 64, Suppl 3, 95-9.
- Kanaka-Gantenbein, C.; Mastorakos, G.; Chrousos, G.P., 2003., Endocrine-related causes and consequences of intrauterine growth retardation, *Ann NY Acad Sci*, 997, 150-7.
- Kurjak, Asim, 2003., *Ginekologija i perinatologija*, 2. svezak, Varaždinske Toplice, Naklada Tonimir, str. 66-80.
- Lee, P. A.; Chernausk, S. D.; Hokken-Koelega, A. C. S., 2003., International SGA Advisory Board Consensus Development Conference Statement: management of short children born small of gestational age, April 24-October 1, 2001., *Pediatrics*, 111, 253-1261.
- Luo, Z. C.; Albertsson-Wikland, K.; Karlberg, J., 1998., Length and body mass index at birth and target height influences on patterns of postnatal growth in children born small for gestational age, *Pediatrics*, 102(6), E72.
- Mahajan, S. D.; Aalinkel, R.; Singh, S.; Shah, P.; Gupta, N.; Kochupillai, N., 2005., Thyroid hormone dysregulation in intrauterine growth retardation associated with maternal malnutrition and/or anemia, *Horm Metab Res*, 37 (10), 663-40.
- Mardešić, Duško, 2003., *Pedijatrija*, Zagreb, Školska knjiga, str. 317-19.
- Nellhaus, G., 1968., Head circumference from birth to eighteen years, Practical composite International and Interracial Graphs, *Pediatrics*, 41(1), 106-114.
- Palloto, E. K.; Kilbride, H.W., 2006., Perinatal Outcome and Later Implications of Intrauterine Growth Restriction, *Clinical Obstetrics and Gynecology*, vol 49, No 2, 257-269.
- Rosenberg, A., 2008., The IUGR Newborn, *Semin Perinatology*, 32(3), 219-24.

Somatic Growth in Children with Intrauterine Growth Restriction

Summary

Intrauterine growth restriction (IUGR) means slowing down in fetal growth and development because of poor intrauterine conditions. The aim of the study was to examine growth in preschool children born with IUGR in Maternity Department of General Hospital Požega.

Methods: Body weight, height and head circumference were measured in 50 children born with IUGR and in control group of children. Children in the control group had normal birth weight and were matched with IUGR children for chronological age, gestational age and sex.

Results: Comparison of two groups according to weight, height and head circumference have shown statistical significance for all three variables (BW P 0,002; BH P 0,001, HC P<0,001). Five of the children examined had the weight below 5th centile and three of them had microcephaly.

Conclusion: IUGR children had significantly lower body weight, height and head circumference than children in control group. After birth, IUGR children often show catch up growth which continues for the first 6 months of life. In certain number of children that process failed so they remained short through adulthood.

Keywords: IUGR; growth; children; body weight; height; head circumference.

Andrea Šimić Klarić, dr. med., spec. pedijatar
Opća županijska bolnica Požega
Osječka 107, 34000 Požega
andrea.simic-klaric@po.t-com.hr

Mr. Marijana Tomić Rajić, dr. med., spec. pedijatar
Opća županijska bolnica Požega
Osječka 107, 34000 Požega

Dr. sc. Zdravko Kolundžić, prof. logoped
Opća županijska bolnica Požega
Osječka 107, 34000 Požega

Helena Tesari, dr. med., spec. pedijatar
Opća županijska bolnica Požega
Osječka 107, 34000 Požega

Mr. sc. Vlado Drkulec, dr. med., spec. pedijatar - pulmolog
Opća županijska bolnica Požega
Osječka 107, 34000 Požega

