

Original Article

Late hyponatremia: its risk factors in preterm infants and short-term outcome

Manizheh Mostafa Gharehbaghi^{1*}, Sadollah Yeganedust², Elmira Naseri²¹Pediatric Health Research Center, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran²Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

ARTICLE INFO

Article History:

Received: 8 Nov 2020

Accepted: 16 Dec 2020

ePublished: 6 Nov 2021

Keywords:

Etiology,
Hyponatremia,
Mortality,
Premature infants

Abstract

Background. Prematurity is one of the major health problems and common causes of neonatal mortality. One of the complications of premature infants is hyponatremia. The effect of hyponatremia on the prognosis of preterm infants has not been well studied. This study aimed to evaluate infants with late hyponatremia, its risk factors, and prognosis.

Methods. This descriptive analytical study reviewed preterm infants (<34 weeks) admitted to Al-Zahra or Children's Hospital in Tabriz for one year (2019). Neonates diagnosed with hyponatremia after the second week were identified and evaluated for risk factors and short-term outcome.

Results. A total of 186 neonates were studied. The mean gestational age of the neonates was 30 weeks (first and third quarters = 29-32 weeks). 101 (54.3%) infants were male. The route of delivery was the cesarean section in 60.7% of cases. Late hyponatremia was present in 50 (26.8 %) infants. Gestational age and birth weight were significantly lower in infants with hyponatremia than in the control group. Multivariate analysis showed that low birth weight, the use of prenatal steroids, and inappropriate weight for gestational age status independently predict the incidence of late hyponatremia. There was a significant relationship between the presence of prolonged late hyponatremia (over 7 days) and bronchopulmonary dysplasia and osteopenia of prematurity. However, no significant association was found between the presence of prolonged late hyponatremia in preterm infants with the length of hospital stay and in-hospital mortality.

Conclusion. Based on the findings of this study, low birth weight, prenatal steroid use, and lack of appropriate weight for gestational age were risk factors for late hyponatremia in preterm infants. Prolonged hyponatremia is associated with bronchopulmonary dysplasia and osteopenia of prematurity

How to cite this article: Mostafa Gharehbaghi M, Yeganedust S, Naseri E. Late hyponatremia: its risk factors in preterm infants and short-term outcome. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2021;43(5):434-443. doi: 10.34172/mj.2021.069 . Persian.

Extended Abstract

Background

Prematurity is one of the major health problems and common causes of neonatal

mortality. One of the complications of premature infants is hyponatremia. Hyponatremia is defined as serum sodium

*Corresponding author; Email: gharehbaghimm@yahoo.com

© 2021 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

concentration less than 132 mEq/L or 133-135 mEq/L despite supplementary sodium intake. Late hyponatremia occurs beyond two weeks after birth. Inadequate sodium intake or its excessive urinary loss due to immature renal function predisposes preterm infants for hyponatremia. The effect of hyponatremia on the prognosis of premature infants has not been well studied. There are reports about association between restricted growth, neurodevelopmental delay, and sensory neural hearing loss and neonatal hyponatremia. This study aimed to evaluate infants with late hyponatremia, its risk factors, and prognosis

Methods

This descriptive analytical study reviewed preterm infants (<34 weeks) admitted to Al-Zahra or Children's hospital in Tabriz for one year(2019).newborns diagnosed with hyponatremia after the second week were identified and evaluated for risk factors and short term outcome. Exclusion criteria were congenital anomalies, birth asphyxia (Apgar score less than 4 at 1st minute), and parental refuse. All infants were followed till discharge for complications such as bronchopulmonary dysplasia, intra-ventricular hemorrhage, retinopathy of prematurity, osteopenia of prematurity and duration of hospital stay. We compared demographic characteristics and complications among infants with and without hponatremia.

Results

A total of 186 neonates were studied. The mean gestation age of the neonates was 30

weeks (first and third quarters=29-32 weeks). One hundred one (54.3%) infants were male. The route of delivery was the cesarean section in 60.7% of cases. All of the cases were Breast milk feeding and its fortification was used in 69(37%) infants. Late hyponatremia was present in 50 (26.8%) infants at median age 23 days (18-31 days) and duration 7 days (5-13 days). Gestational age and birth weight were significantly lower in infants with hyponatremia than in the control group. Multivariate analysis showed that low birth weight, the use of prenatal steroids, and inappropriate weight for gestational age status independently predict the incidence of late hyponatremia. There was a significant relationship between the presence of prolonged late hyponatremia in preterm infants (over 7 days) and bronchopulmonary dysplasia and osteopenia of prematurity. However, no significant association was found between the presence of prolonged late hyponatremia in preterm infants with the length of hospital stay and in-hospital mortality.

Conclusion

Based on the findings of this study, low birth weight, prenatal steroid use, and the lack of appropriate weight for gestational age were risk factors for late hyponatremia in preterm infants. Prolonged hyponatremia is associated with bronchopulmonary dysplasia and osteopenia of prematurity.

تعیین فراوانی و عوامل خطر ساز هایپوناترمی دیررس در نوزادان نارس و سرانجام کوتاه مدت آن

منیژه مصطفی قره باغی^{۱*}، سعداله یگانه دوست^۲، المیرا ناصری^۲^۱مرکز تحقیقات سلامت کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران^۲دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله:

دریافت: ۱۳۹۹/۸/۱۸

پذیرش: ۱۳۹۹/۹/۲۶

انتشار برخط: ۱۴۰۰/۸/۱۵

کلیدواژه‌ها:

هایپوناترمی دیررس،

نوزادان نارس،

مرگ و میر، اتیولوژی

چکیده

زمینه. زایمان زودرس و نارس نوزاد یکی از مشکلات عمده بهداشتی و از شایع‌ترین علل مرگ‌های نوزادی است. یکی از عوارض مربوط به نوزادان نارس، هایپوناترمی است. تاثیر هایپوناترمی در پیش‌آگهی نوزادان نارس به‌خوبی مطالعه نشده است لذا ما در این مطالعه بر آنیم تا نوزادان با هایپوناترمی دیررس را بررسی کرده، عوامل خطر دخیل را شناسایی و از نظر پیش‌آگهی این نوزادان را ارزیابی کنیم .

روش کار. این مطالعه توصیفی تحلیلی روی نوزادان نارس (سن حاملگی کمتر از ۳۴ هفته) - که بعد از تولد در مرکز آموزشی درمانی الزهرا یا کودکان تبریز در طول سال ۱۳۹۸ بستری گردیده‌اند انجام شد. نوزادانی که طی بستری دچار هایپوناترمی دیررس شدند شناسایی شده و با نوزادانی که هایپوناترمی دیررس نداشتند تا زمان ترخیص از بیمارستان از نظر عوامل خطر و پیش‌آگهی پیگیری و مقایسه شدند.

یافته‌ها. از تعداد ۱۸۶ نوزاد بررسی شده، سن حاملگی نوزادان با میانه ۳۰ هفته (چارک اول و سوم ۲۹ و ۳۲ هفته) بود. جنسیت در ۱۰۱ نوزاد مذکر (۵۴/۳ درصد) و نوع زایمان در ۶۰/۷ درصد موارد سزارین بود. هایپوناترمی دیررس در ۵۰ نوزاد (۲۶/۸ درصد) وجود داشت. سن حاملگی و وزن هنگام تولد هایپوناترمی به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود. براساس آنالیز چندمتغیری، وزن پایین در زمان تولد و دریافت استروئید قبل از تولد و همچنین کم بودن وزن نسبت به سن حاملگی به‌طور مستقل پیش‌بینی کننده بروز هایپوناترمی دیررس در نوزادان نارس است. وجود هایپوناترمی دیررس طول کشیده در نوزادان نارس با بروز دیسپلازی برونکوپولمونری و استئوپنی نرسی رابطه معنی‌دار داشت ولی ارتباط معنی‌داری با مدت بستری در بیمارستان و میزان مرگ‌ومیر داخل بیمارستانی یافت نشد.

نتیجه‌گیری. براساس یافته‌های این پژوهش، وزن کم موقع تولد، مصرف استروئید قبل تولد و کم بودن وزن نسبت به سن حاملگی از عوامل خطر هایپوناترمی دیررس در نوزادان نارس بود. هایپوناترمی طول کشیده در پیش‌آگهی نوزادان نارس از نظر دیسپلازی برونکوپولمونری و استئوپنی نرسی موثر است.

مقدمه

که به دو صورت زودرس و دیررس بروز می‌کند. هایپوناترمی دیررس طبق تعریف به هایپوناترمی گفته می‌شود که از هفته دوم بعد از تولد اتفاق می‌افتد.^۳ هایپوناترمی در زمینه دریافت ناکافی سدیم و یا دفع بیش از حد آن از کلیه به علت عدم تکامل کافی عملکردی کلیه نوزاد نارس است. میزان بروز، شدت و مدت زمان هایپوناترمی بستگی به ماچورپته کلیه دارد. در نوزادان نارس

زایمان زودرس و نارس بودن نوزاد یکی از مشکلات عمده بهداشتی و از شایع‌ترین علل مرگ‌های نوزادی است. این نوزادان در معرض عوارض زیادی مانند سندرم زجر تنفسی، بیماری‌های مزمن ریوی، خونریزی مغزی داخل بطنی، عوارض ذهنی و عصبی درازمدت، آنتروکولیت نکروزان و اختلال تکامل حسی-عصبی قرار دارند.^{۱،۲} یکی دیگر از عوارض مربوط به نوزادان نارس، هایپوناترمی است

* نویسنده مسؤول: ایمیل: gharehbaghim@yaho.com

حق تالیف برای مولفان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

نکات کاربردی

هیپوناترمی دیررس از مشکلات نسبتاً شایع نوزادان نارس و کم وزن است و در حدود یک چهارم موارد دیده می شود. لازم است سطح سرمی سدیم در نوزادان نارس بعد از هفته دوم تولد کنترل شود تا موارد هیپوناترمی دیررس تشخیص داده شود و ضمن انجام اقدامات اصلاحی، همراهی با مشکلاتی نظیر دیسپلازی برونکوپولمونی، استئوپنی ناری و مراحل پیشرفته رتینوپاتی ناری ارزیابی و درمان شود.

مطالعه حاضر پس از تایید کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی تبریز وارد مرحله اجرا شد. محرمانه بودن اطلاعات شخصی بیماران و عدم تحمیل هزینه اضافی به بیماران رعایت شد. برای انجام مطالعه از والدین یا قیم بیماران رضایت نامه آگاهانه اخذ شد. در ابتدا، اطلاعات مربوط به شرایط پره ناتال این نوزادان شامل حوادث دوران حاملگی، تولد نوزاد نارس قبلی، وجود فشار خون بالا مادر، پره اکلامپسی، اکلامپسی، دیابت، پارگی زودرس پرده‌ها، دریافت کورتیکواستروئیدهای قبل از تولد و مشخصات بعد از تولد نوزادان مانند سندرم دیسترس تنفسی، مدت نیاز به اکسیژن، دریافت سورفاکتانت و... در فرم‌های مخصوصی توسط کمک پژوهشگر جمع‌آوری شد. مقادیر سدیم سرم این بیماران و تغییرات آن طی روند درمان در چارت مخصوص ثبت شد. تناسب وزن نوزاد با سن حاملگی براساس نمودار فانتون تعیین شد.^{۱۳} در مواقعی که وزن تولد نسبت به سن حاملگی در محدوده صدک ۱۰ تا ۹۰ باشد وزن متناسب با سن حاملگی (AGA) در نوزادانی که وزن نسبت به سن حاملگی زیر صدک ۱۰ باشد SGA و در مواردی که بالای صدک ۹۰ باشد LGA در نظر گرفته شد. نوزادان تا زمان ترخیص از بیمارستان از نظر عوارض ناری و مواردی شامل مدت زمان بستری، بروز دیسپلازی برونکوپولمونر (BPD)، خونریزی داخل بطنی (IVH)، رتینوپاتی ناری (ROP) و استئوپنی ناری ارزیابی و پیگیری شدند. پیامد اولیه مرگ و میر بیمارستانی و مدت بستری در بیمارستان در نظر گرفته شد. دیسپلازی برونکوپولمونی براساس تداوم نیاز به اکسیژن بعد از ۲۸ روزگی و شواهد رادیوگرافیک تشخیص

کسر دفعی سدیم بیشتر است و پروتکل تغذیه‌ای، میزان سدیم وارد شده به بدن نوزاد را کنترل می‌کند.^{۴،۵} هیپوناترمی به سدیم زیر ۱۳۲ میلی‌اکی‌والان در لیتر یا سدیم بین ۱۳۳-۱۳۵ میلی‌اکی‌والان در لیتر همزمان با مصرف مکمل سدیم اطلاق می‌گردد.^۳ میزان سدیم موجود در شیر مادر کم است، به همین دلیل استفاده از شیر مادر در نوزادان نارس کافی نیست. عوامل خطر بسیاری برای هیپوناترمی در مطالعات مختلف ذکر شده است.

هیپوکسی، داروها و دیسترس تنفسی می‌تواند باعث تشدید هیپوناترمی گردد.^{۶-۹} تولید آلدسترون در این شرایط افزایش می‌یابد تا با تاثیر بر کلیه باز جذب سدیم را افزایش دهد. طبق مطالعات انجام شده در هیپوناترمی دیررس ترشح روزانه آرژنین وازوپرسین (AVP) افزایش می‌یابد. همچنین اثر AVP بیشتر از آلدسترون بوده و همزمان با ماچورپته کلیه این حساسیت افزایش می‌یابد. بنابراین افزایش AVP می‌تواند در مکانیسم هیپوناترمی دیررس دخیل باشد.^{۱۰،۱۱} تاثیر هیپوناترمی در پیش‌آگهی نوزادان نارس به‌خوبی مطالعه نشده است ولی طبق اطلاعات در دسترس، محدودیت رشد در نمونه‌های حیوانی و انسانی گزارش شده است. از دیگر اثرات هیپوناترمی می‌توان به آسیب مغزی و تاخیر تکامل و از دست دادن شنوایی حسی عصبی اشاره کرد.^{۱۲} لذا ما در این مطالعه بر آنیم تا نوزادان با هیپوناترمی دیررس را بررسی کرده، عوامل خطر دخیل را شناسایی و از نظر پیش‌آگهی این نوزادان را ارزیابی کنیم.

روش کار

در یک مطالعه توصیفی تحلیلی، نوزادان نارس با سن حاملگی کمتر از ۳۴ هفته که بعد از تولد در مرکز آموزشی درمانی الزهرا یا کودکان تبریز بستری شده بودند تا زمان ترخیص از نظر بروز هیپوناترمی دیررس پیگیری شدند. نوزادانی که دچار هیپوناترمی دیررس شده بودند با نوزادانی که هیپوناترمی نداشتند مقایسه شدند. نمونه‌ها در طول یک سال (۱۳۹۸) جمع‌آوری شده و نوزادان از نظر عوامل خطر ارزیابی شده و پیش‌آگهی بیمارانی که هیپوناترمی داشتند تعیین شد. معیارهای خروج از مطالعه شامل وجود آنومالی مادرزادی شدید، اختلال ژنتیکی شناخته شده مانند سندرم داون، آسفکسی شدید (نمره آپگار دقیقه ۵ کمتر از ۴) و عدم رضایت والدین در خصوص شرکت نوزادشان در مطالعه بود.

مشخصات دموگرافیک نوزادان مطالعه در (جدول ۱) نشان داده شده است. مدت زمان بستری در گروه هایپوناترمی به طور معنی داری بیشتر از گروه کنترل بود. از نظر عوارض BPD و ROP تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت اما میزان استئوپنی به طور معنی داری در گروه هایپوناترمی بیشتر بود ($P=0/04$) (جدول ۲).

آزمون رگرسیون تک متغیره نشان داد که وزن در زمان تولد، کم بودن وزن نسبت به سن حاملگی، آپگار دقیقه اول، آپگار دقیقه پنجم، نوع تغذیه، دریافت استروئید پره ناتال، مشکلات نوزاد مانند سیتی سمی، سندرم دیسترس تنفسی و باز بودن مجرای شریانی، استفاده از فورزماید، آلومین و تغذیه کامل داخل وریدی با بروز هایپوناترمی دیررس ارتباط معنی داری دارند اما در آنالیز چند متغیری با کنترل عوامل مخدوشگر فقط وزن پایین در زمان تولد، دریافت استروئید پره ناتال و کم بودن وزن نسبت به سن حاملگی به طور مستقل پیش بینی کننده بروز هایپوناترمی دیررس در نوزادان نارس هستند (جدول ۳).

در ارتباط با پیش آگهی نوزادان نارس با هایپوناترمی دیررس نشان داده شد که وجود هایپوناترمی دیررس در نوزادان پره ترم با بروز استئوپنی رابطه معنی دار داشت به طوری که وجود هایپوناترمی احتمال بروز استئوپنی را تا ۲ برابر افزایش می دهد. اما ارتباط معنی داری بین وجود هایپوناترمی دیررس در نوزادان پره ترم با دیسپلازی برونکوپولمونی، لکومالاسی پری و نتریکولار، رتینوپاتی نیازمند لیزر و یا نیازمند تزریق، مدت بستری بیمارستانی و مرگ و میر داخل بیمارستانی یافت نشد (جدول ۴).

در ارتباط پیش آگهی بیماراران با هایپوناترمی دیررس طول کشیده (بیش از ۷ روز) در مقایسه با هایپوناترمی کوتاه مدت یا بدون هایپوناترمی در نوزادان پره ترم نتایج نشان داد که وجود هایپوناترمی دیررس طول کشیده در نوزادان نارس با بروز دیسپلازی برونکوپولمونی، استئوپنی نارس و رتینوپاتی نارسی شدید (نیازمند لیزر درمانی) رابطه معنی داری داشت. اما ارتباط معنی داری بین وجود هایپوناترمی دیررس طول کشیده در نوزادان نارس با مدت بستری بیمارستانی، مرگ و میر داخل بیمارستانی و رتینوپاتی نارسی نیازمند تزریق آواستین یافت نشد.

داده شد. همه نوزادان برای تشخیص IVH در سن ۳ تا ۵ روزگی و پایان یک ماهگی، توسط رادیولوژیست متبحر سونوگرافی مغزی شدند. در ۲۸ روزگی نوزادان توسط متخصص چشم از نظر تشخیص رتینوپاتی نارسی، معاینه چشم شدند. نوزادانی که درجات بالاتری از رتینوپاتی نارسی داشتند با نیاز به تزریق آواستین و موارد شدیدتر با نیاز به لیزر درمانی مشخص شدند. داده های مطالعه با استفاده از نرم افزار SPSS و روش های آماری آنالیز شد. در این پژوهش برای توصیف داده ها، شاخص های آمار توصیفی نظیر درصد، فراوانی و در موارد نرمال نبودن توزیع داده های پیوسته میانه و چارک اول و سوم به کار گرفته شد و از آزمون مجذور کای و تی تست برای آنالیز تحلیلی و در صورت نرمال نبودن توزیع داده ها از آزمون ویتنی یو استفاده شد. معنی دار بودن هر رابطه بر اساس P کمتر از ۰/۰۵ قضاوت شد. از آزمون رگرسیون تک متغیره و چند متغیره برای بررسی ارتباط بین متغیرها و حذف اثر مخدوش کنندگی استفاده شد.

یافته ها

با توجه به معیارهای ورود و خروج از مطالعه، تعداد ۱۸۶ نوزاد بررسی شدند. سن حاملگی نوزادان با میانه ۳۰ هفته (چارک اول و سوم = ۲۹ تا ۳۲) بود. جنسیت اغلب نوزادان مذکر بود (۱۰۱ پسر، ۳/۵۴٪). نوع زایمان در ۶۰/۷٪ موارد سزارین بود. نوع تغذیه در همه موارد با شیر مادر بود که در ۶۹ (۳۷٪) مورد با تقویت کننده شیر مادر غنی سازی شده بود. هایپوناترمی دیررس در ۵۰ نوزاد (۲۶/۸٪) وجود داشت. سن بروز هایپوناترمی دیررس با میانه ۲۳ روز (۱۸ تا ۳۱) بود. در این گروه میانه طول مدت هایپوناترمی ۷ روز (۵ تا ۱۳) بود. سن حاملگی به طور معنی داری در گروه با هایپوناترمی کمتر از گروه کنترل بود ($P=0/001$). دو گروه از نظر توزیع جنسی تفاوت معنی داری نداشتند. نوع زایمان نیز در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت. میزان وزن هنگام تولد در گروه هایپوناترمی به طور معنی داری کمتر از گروه کنترل بود ($P=0/001$). از نظر آپگار دقیقه اول و پنجم نیز نتایج نشان داد که در گروه هایپوناترمی میزان آپگار به طور معنی داری پایین تر از گروه کنترل بود (به ترتیب ۰/۲۵ و $P=0/009$).

جدول ۱. میزان مشخصه‌های پایه‌ای در دو گروه بیماران دارای هایپوناترمی و بدون هایپوناترمی

P value	با هایپوناترمی ۵۰ مورد	بدون هایپوناترمی ۱۳۶ مورد		
./۰۰۱	۲۹(۲۸-۳۰)	۳۱(۳۰-۳۳)		سن حاملگی، هفته
./۰۹۶	۲۷(۵۴)	۷۴(۵۴/۴)	پسر	جنسیت، تعداد (درصد)
./۰۸۳	۳۱(۶۲)	۶۲(۴۶)	سزارین	نوع زایمان، تعداد (درصد)
./۰۰۱	۱۱۰(۸۹۰-۱۴۵۰)	۱۸۰۰(۱۳۲۵-۲۱۵۰)		وزن در زمان تولد (گرم)
./۰۰۷	۷(۱۴)	۶(۴/۴)	SGA	وزن نسبت به سن حاملگی، تعداد(درصد)
	۴۱(۸۲)	۱۲۴(۹۱/۱)	AGA	
	۲(۴)	۶(۴/۴)	LGA	
./۰۰۹	۶/۵(۶-۸)	۷(۷-۸)		آپگار دقیقه اول
./۰۰۲	۸(۸-۹)	۹(۸-۹)		آپگار دقیقه پنجم
./۰۴۸	۱۷(۳۴)	۳۹(۲۸/۶)	دارد	خونریزی داخل بطنی
./۰۰۲	۲۷(۵۴)	۹۹(۷۲/۷)	شیر مادر	نوع تغذیه، تعداد (درصد)
	۲۲(۴۴)	۳۷(۲۷/۲)	شیر مادر با تقویت کننده	
./۰۰۱	۵۳(۳۵-۶۷)	۳۳(۲۰-۵۰)		مدت بستری در بیمارستان، روز
./۰۳۸	۷(۱۴)	۱۳(۹/۵)	دارد	مرگ داخل بیمارستانی، تعداد (درصد)
	۱۲۸(۱۲۴-۱۲۹)	۱۳۹(۱۴۲/۷ - ۱۳۶)		مقادیر سدیم سرم، میلی اکی والان در لیتر

جدول ۲. دارو ها و مشکلات حین بستری در نوزادان براساس وجود یا نبود هایپوناترمی

P value	با هایپوناترمی ۵۰ مورد	بدون هایپوناترمی ۱۳۶ مورد		
./۰۰۱	۳۵(۷۰)	۸۶(۶۳/۲)	Sepsis	عوامل خطر مرتبط با نوزاد
	۲(۴)	۴(۲/۹)	NEC	
	۹(۱۸)	۱۴(۱۰/۲)	PDA	
	۴۰(۸۰)	۱۱۱(۸۱/۶)	RDS	
./۰۰۹	۳/۲(۲/۶ - ۳/۵)	۳/۴(۳ - ۳/۵)		آلبومین سرم، گرم در دسی لیتر
./۰۰۱	۱۶(۳۲)	۸(۵/۸)	دارد	مصرف فورزماید، تعداد (درصد)
./۰۲۱	۷(۴/۵ - ۱۱)	۵/۵(۴ - ۷/۵)		مدت زمان مصرف فورزماید (روز)
./۰۰۱	۴۶(۸۶)	۵۷(۴۱/۹)	دارد	تغذیه کامل داخل وریدی (TPN)، تعداد (درصد)
./۰۶۲	۲۰(۱۴-۲۵)	۲۰(۱۲-۲۲)		مدت زمان مصرف TPN، روز
./۰۱۰	۱۳(۲۶)	۲۲(۱۶/۱)	دارد	اسیدوز متابولیک، تعداد (درصد)
./۰۰۱	۱۴(۲۸)	۸(۵/۸)	دارد	سدیم بی‌کربنات، تعداد (درصد)
./۰۲۳	۲۸(۵۴)	۶۰(۴۴/۱)	دارد	BPD ، تعداد (درصد)
./۰۰۴	۲۰(۴۰)	۳۴(۲۵)	دارد	استئوپنی ، تعداد (درصد)
./۰۸۹	۲۰(۴۰)	۵۳(۳۸/۹)	دارد	ROP، تعداد (درصد)
./۰۲۸	۷(۱۴)	۱۲(۸/۸)	دارد	رتینوپاتی با نیاز به تزریق، تعداد (درصد)
./۰۸۹	۲(۴)	۵(۳/۶)	دارد	رتینوپاتی با نیاز به لیزر، تعداد (درصد)

جدول ۳. نتایج رگرسیون چند متغیره در عوامل خطر احتمالی بروز هایپوناترمی در نوزادان نارس

95% CI				Adjusted OR	
P value	Upper	lower			
۰/۴۲	۲/۳۵	۰/۶۹	۱/۲۸		سن حاملگی
۰/۰۱	۰/۹۹	۰/۹۹	۰/۹۹		وزن در زمان تولد (گرم)
۰/۰۶	۰/۰۶	۰/۰۰	۰/۰۰	LGA	تناسب وزن نسبت به سن حاملگی
۰/۰۵	۰/۰۷	۰/۰۰	۰/۰۰	SGA	
۰/۰۱	۰/۰۵	۰/۰۰	۰/۰۱	AGA	
۰/۹۹	۱/۹۲	۰/۵۲	۱/۰۱		آپگار دقیقه اول
۰/۹۴	۲/۵۱	۰/۳۷	۰/۹۶		آپگار دقیقه پنجم
۰/۴۱	۴/۸۴	۰/۵۲	۱/۵۶		نوع تغذیه
۰/۰۴	۰/۹۰	۰/۰۰	۰/۰۱	ندارد	استروئید پره ناتال
۰/۰۰	۰/۲۷	۰/۰۲	۰/۰۸	دارد	
95%CI				Adjusted OR	
P value	Upper	lower			
۰/۰۸	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	Sepsis	عوامل خطر مربوط به نوزاد
۰/۱۳	۱/۹۳	۰/۰۰	۰/۱۰	NEC	
۰/۹۹	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	PDA	
۰/۴۲	۱۶۷	۰/۱۱	۴/۳۷	RDS	
۰/۱۵	۹/۲۴	۰/۷۰	۲/۵۵		استفاده از فورزماید
۰/۲۵	۴۳/۲۱	۰/۳۷	۴/۰۱		TPN
۰/۴۳	۲/۰۴	۰/۱۹	۰/۶۲		اسیدوز متابولیک
۰/۶۸	۲/۳۱	۰/۲۷	۰/۸۰		آلبومین

جدول ۴. ارتباط وجود هایپوناترمی دیررس با پیش آگهی نوزادان نارس

95% CI				Adjusted OR	
P value	Upper	lower			
۰/۲۳	۲/۸۵	۰/۷۸	۱/۴۹		BPD
۰/۰۴	۳/۹۷	۱/۰۱	۲		استئوپنی
۰/۸۹	۲/۰۲	۰/۵۴	۱/۰۴		ROP
۰/۸۹	۵/۹۴	۰/۲۱	۱/۱۱		رتینوپاتی با نیاز به لیزر
۰/۲۸	۴/۶۶	۰/۶۴	۱/۷۲		رتینوپاتی با نیاز به تزریق
۰/۰۰۱	۲۱/۴۷	۷/۶۱	۱۴/۵۳		مدت بستری در بیمارستان
۰/۳۸	۴/۱۱	۰/۵۷	۱/۵۴		مرگ و میر داخل بیمارستانی

بحث

نداشتند. نوزادان با هایپوناترمی، نمره آپگار دقیقه اول و پنجم پایین تری از گروه کنترل داشتند. مدت زمان بستری در گروه هایپوناترمی بیشتر از گروه کنترل بود. از نظر میزان مرگ و میر داخل بیمارستانی در گروه هایپوناترمی بیشتر از گروه کنترل بود، هرچند از نظر آماری این تفاوت معنی دار

در این مطالعه با بررسی نوزادانی که هایپوناترمی دیررس داشتند، عوامل خطر دخیل شناسایی شده و پیش آگهی این نوزادان ارزیابی شد. بر اساس نتایج این مطالعه سن حاملگی و وزن تولد در گروه با هایپوناترمی کمتر از گروه کنترل بود ولی دو گروه توزیع جنسی متفاوتی

بروز هایپوناترمی دیررس شناخته شد اما نوع تغذیه نوزادان در آنالیز چند متغیره به عنوان عامل موثر شناخته نشد. همسو با مطالعه حاضر، کیم و همکاران نشان دادند که BPD، رتینوپاتی ناشی از پره ماچوریتی، استئوپنی پره ماچوریتی و مدت زمان طولانی بستری در گروه با هایپوناترمی دیررس بیشتر اتفاق می افتد. در مقایسه بین دو گروه با هایپوناترمی طول کشیده بیشتر از ۷ روز و کمتر از ۷ روز، میزان بستری بیمارستانی و لکومالاسی پری و نتریکولار و BPD در گروهی که هایپوناترمی بیشتر از ۷ روز طول می کشد بیشتر است.^۳ مطالعه حاضر محدودیت هایی نیز داشت. به طور مثال این مطالعه فقط در یک مرکز انجام شد در حالی که با انجام مطالعات چند مرکزی می توان تعداد نمونه بیشتری را بررسی کرد. همچنین میزان پیگیری بیماران فقط در طول بستری بود در حالی که ممکن است برخی از عوارض ناشی از هایپوناترمی در این دوران بروز نکرده و اثرات خود را در درازمدت نشان دهد. پیشنهاد می شود در مطالعات آینده بیماران به مدت طولانی تری پیگیری شوند. همچنین مطالعه به طور گسترده تر و چند مرکزی انجام شود. مطالعه حاضر نشان داد که وزن پایین در زمان تولد، مصرف دوز بالاتر استروئید پره ناتال و همچنین عدم وجود وضعیت AGA در جنین هرکدام به طور مستقل پیش بینی کننده بروز هایپوناترمی دیررس در نوزادان پره ترم هستند. در مطالعه حاضر در ارتباط پیش آگهی بیماران با هایپوناترمی دیررس در نوزادان پره ترم نتایج نشان داد که وجود هایپوناترمی دیررس در نوزادان پره ترم با بروز استئوپنی رابطه معنی دار داشت به طوری که وجود هایپوناترمی احتمال بروز استئوپنی را تا ۲ برابر افزایش می دهد. این ارتباط در حالی که هایپوناترمی دیررس طول کشیده باشد شدیدتر است، به طوری که وجود هایپوناترمی دیررس طول کشیده در نوزادان پره ترم با بروز برونکوپولمونری دیسپلازی و رتینوپاتی نارسی نیازمند درمان با لیزرتراپی رابطه معنی دار داشت. اما ارتباط معنی داری بین وجود هایپوناترمی دیررس طول کشیده در نوزادان پره ترم با مدت بستری، مرگ و میر داخل بیمارستانی و رتینوپاتی نارسی نیازمند تزریق آواستین یافت نشد.

نشد. در این مطالعه با کنترل عوامل مخدوشگر فقط وزن پایین در زمان تولد، مصرف استروئید پره ناتال و عدم وجود وضعیت AGA در جنین هرکدام به طور مستقل پیش بینی کننده بروز هایپوناترمی دیررس در نوزادان پره ترم بودند. در مطالعه کیم و همکاران در سال ۲۰۱۵ روی نوزادان نارس نوزاد زیر ۳۴ هفته، درکل ۱۶۱ نمونه ارزیابی شد.^۳ از این تعداد، ۴۹ نوزاد هایپوناترمی دیررس داشتند. متوسط سن این نوزادان ۲۸ هفته بود و وزن متوسط آن ها ۹۸۹ گرم بود. هایپوناترمی در روزهای ۱۴-۵۱ ایجاد شده بود. پارگی زودرس پرده ها (PROM) بیش از ۱۸ ساعت، استفاده از آنتی بیوتیک توسط مادر، سندرم دیسترس تنفسی، وجود PDA نیازمند درمان مدیکال و جراحی در نوزاد، سپسیس و استفاده از آنتی بیوتیک یا فورزماید بعد از تولد به مدت ۱۴ روز با LOH یا هایپوناترمی دیررس ارتباط داشت.^۳ گوکچه و همکاران مطالعه ای منتشر کردند که در آن ۱۴۵ نوزاد با وزن کم تولد - که رژیم غذایی کامل یا تقریباً کامل داشتند- را از نظر وجود و زمان تشخیص هایپوناترمی دیررس (LOH) و همچنین عوامل موثر در پیشرفت آن بررسی کردند. تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک نشان داد که وزن هنگام تولد کمتر از ۱۰۰۰ گرم، پارگی زودرس پرده ها و تغذیه با شیر مادر غنی شده عوامل خطری برای LOH بودند. تجزیه و تحلیل زیرگروه ها نشان داد که شیوع LOH در نوزادان با وزن تولد کمتر از ۱۰۰۰ گرم، دو برابر (۳۹/۲٪) بود.^{۱۴} به طور مشابه، در مطالعه حاضر نیز وزن تولد پایین عامل مستقل برای بروز هایپوناترمی دیررس شناخته شد. کلویبر و همکاران با هدف تعیین شیوع هایپوناترمی تاخیری در نوزادان با وزن بسیار کم و شناسایی عوامل خطر مرتبط مطالعه ای انجام دادند. عوامل خطر مهم در بروز هایپوناترمی تاخیری در این مطالعه، وزن هنگام تولد ۱۰۰۰ گرم یا کمتر ($P < 0/001$)، تغذیه با شیرمادر غنی شده ($P < 0/01$) و بروز خونریزی داخل بطنی ($P < 0/03$) بود. تغذیه با شیر انسانی غنی شده برای هر دو گروه وزنی (وزن هنگام تولد بیشتر از یا کمتر از ۱۰۰۰ گرم) از عوامل خطر قابل توجه در بروز هایپوناترمی تاخیری بود.^{۱۵} به طور مشابه در مطالعه حاضر نیز وزن تولد پایین عامل مستقل برای

نتیجه‌گیری

براساس یافته‌های این پژوهش وزن کم موقع تولد، مصرف استروئید قبل تولد و عدم تناسب وزن با سن حاملگی از عوامل خطر هایپوناترمی دیررس در نوزادان نارس هستند. هایپوناترمی به‌خصوص موارد طول کشیده در پیش‌آگهی نوزادان نارس از نظر دیسپلازی برونکوپولمونری، استئوپنی و رتینوپاتی نارسا شدید موثر است.

قدردانی

نویسندگان از پرسنل بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان بیمارستان الزهرا و کودکان که در جمع‌آوری اطلاعات این پایاننامه کمک کردند و نیز والدین نوزادان بستری تشکر و قدردانی می‌کنند. مقاله برگرفته از پایاننامه دکتر المیرا ناصری است که به شماره پایان نامه ۶۰۵۲۷ در دانشگاه علوم پزشکی تبریز ثبت شده است.

ملاحظات اخلاقی

پروتکل این مطالعه در کمیته منطقه‌ای اخلاق در پژوهش (مطالعات سوزده‌های انسانی) به شماره مرجع IR.TBZMED.REC.1397.362 تایید شده است.

منابع مالی

مقاله منتج از طرح تحقیقاتی است و تایید حمایت مالی از این طرح تحقیقاتی از طرف موسسه شورای پژوهشی مرکز تحقیقات سلامت کودکان در جلسه ۷۳ بند ۶ صورت گرفته است.

منافع متقابل

نویسندگان منافع متقابلی از تالیف و انتشار این مقاله ندارند.

مشارکت مولفان

منیژه مصطفی‌قره‌باغی طراحی مطالعه، اجرا، تهیه دست‌نوشته و تحلیل نتایج را عهده داشت. سعداله یگانه دوست در اجرا، تحلیل و تهیه دست‌نوشته مشارکت داشت. المیرا ناصری طراحی مطالعه، اجرا، تهیه دست‌نوشته و تحلیل نتایج را عهده داشت. نویسندگان مقاله را تالیف کرده و نسخه نهایی آن را خوانده و تایید کرده‌اند.

References

1. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ* 2012;345:e7976 doi: 10.1136/bmj.e7976
2. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010;126(3):443-56.
3. Kim Y-J, Lee JA, Oh S, Choi CW, Kim EK, et al. Risk factors for late-onset hyponatremia and its influence on neonatal outcomes in preterm infants. *J Korean Med Sci*. 2015;30(4):456-62. doi: 10.3346/jkms.2015.30.4.456
4. Quigley R. Renal aspects of sodium metabolism in the fetus and neonate. In: *Nephrology and Fluid/Electrolyte Physiology*. 3rd ed. Elsevier Inc; 2019.PP:47-64. doi: 10.1016/b978-0-323-53367-6.00004-2
5. Di Renzo GC, Tosto V, Giardina I. The biological basis and prevention of preterm birth. *Best Practice Res Clin Obstet Gyn*. 2018;52:13-22. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.022
6. Fine BP, Lestrang N, Levine OR. Sodium deprivation growth failure in the rat: alterations in tissue composition and fluid spaces. *J Nutr* 1987;117(9):1623-8. doi: 10.1093/jn/117.9.1623
7. Segar DE, Segar EK, Harshman LA, Dagle JM, Carlson SJ, Segar JL. Physiological approach to sodium supplementation in preterm infants. *Am J Perinatol* 2018; 35(10):994-1000. doi: 10.1055/s-0038-1632366
8. Moritz ML, Ayus JC. Hyponatremia in preterm neonates: not a benign condition. *Pediatrics* 2009;124(5):e1014-e6. doi: 10.1542/peds.2009-1869
9. Yamamoto S, Premji S. The role of body, mind, and environment in preterm birth: mind the gap. *J Midwifery*

- Women's Health 2017;62(6):696-705. doi: 10.1111/jmwh.12658
10. Sulyok E, Kovacs L, Lichardus B, Michajlovskij N, Lehottska V, Nemethova V, et al. Late hyponatremia in premature infants: role of aldosterone and arginine vasopressin. *J Pediatr* 1985;106(6):990-4. doi: 10.1016/s0022-3476(85)80256-0
11. Kovacs L, Sulyok E, Lichardus B, Mihajlovskij N, Bircak J. Renal response to arginine vasopressin in premature infants with late hyponatraemia. *Arch Dis Child* 1986;61(10):1030-2. doi: 10.1136/adc.61.10.1030
12. Ertl T, Hadzsiev K, Vincze O, Pytel J, Szabo I, Sulyok E. Hyponatremia and sensorineural hearing loss in preterm infants. *Neonatology* 2001;79(2):109-12. doi: 10.1159/000047076
13. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatric* 2003;3:13. doi: 10.1186/1471-2431-3-13
14. Gokçe İK, Oguz SS. Late onset hyponatremia in preterm newborns: is the sodium content of human milk fortifier insufficient? *J Maternal Fetal Neonatal Med* 2020;33(7):1197-1202. doi: 10.1080/14767058.2018.1517314
15. Kloiber LL, Winn NJ, Shaffer S, Hassanein R. Late Hyponatremia in Very-Low-Birth-Weight Infants: Incidence and Associated Risk Factors. *J Am Diabetic Ass.* 1996;96(9):880-4. doi: 10.1016/s0002-8223(96)00240-4.