



**УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ ВО
СКОПЈЕ**

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ - СКОПЈЕ

ШКОЛА ЗА ДОКТОРСКИ СТУДИИ



Сања Бранко Ристовска

**ХИПОКСИЧНО-ИСХЕМИЧНА
ЕНЦЕФАЛОПАТИЈА КАЈ ДОНОСЕНИ И
ПРЕМАТУРНИ НОВОРОДЕНЧИЊА**

Докторски труд

Скопје, 2026



UNIVERSITY „Ss. CYRIL AND METHODIUS“
FACULTY OF MEDICINE - SKOPJE
SCHOOL FOR DOCTORAL STUDIES



Sanja Branko Ristovska

HYPOXIC-ISCHEMIC
ENCEPHALOPATHY IN TERM AND
PRETERM INFANTS

Doctoral Dissertation

Skopje, 2026

Докторанд: САЊА БРАНКО РИСТОВСКА

Тема: ХИПОКСИЧНО-ИСХЕМИЧНА ЕНЦЕФАЛОПАТИЈА КАЈ ДОНОСЕНИ И ПРЕМАТУРНИ НОВОРОДЕНЧИЊА

Ментор: проф. д-р Зоран Гучев

Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје

Комисија за одбрана:

проф. д-р Аспазија Софијанова (претседател)

Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје

проф. д-р Зоран Гучев (ментор)

Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје

проф. д-р Николина Здравеска (член)

Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје

проф. д-р Силвана Наунова-Тимовска (член)

Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје

проф. д-р Христина Манџуковска (член)

Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје

Научна област:

Педијатрија

Датум на одбрана:

АПСТРАКТ

Вовед: Хипоксично-исхемичната енцефалопатија (ХИЕ) е предизвикана од недостаток на кислород и/или нарушена перфузија на крв за време на бременост, породување или во постнаталниот период. 15-20 % од новороденчињата со ХИЕ умираат во неонаталниот период, додека 25-30 % од преживеаните имаат моторни, когнитивни, сензорни, бихејвиорални и социјални нарушувања.

Цел: Да се процени тежината, факторите на ризик и исходот на ХИЕ кај доносени и прематурни новороденчиња. Да се утврди невроразвојниот исход кај децата со ХИЕ на возраст од една година.

Материјали и методи: Трудот претставува ретроспективно-проспективна опсервациска студија работена во период од три години, за кој период беа анализирани 110 новороденчиња со ХИЕ (13 екстремно прематурни, 33 многу прематурни и 42 доцна прематурни) и доносени новороденчиња (по = 22) родени на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство во Скопје. Извршена е процена на перипарталните и интрапарталните ризик фактори на мајката, плацентата и на новороденчињата. Сите новороденчиња се анализирани за присуство на коморбидитети: респираторен дистрес синдром (РДС), анемија, инфекции / сепса, ретинопатија кај предвремено родени (РОП), проблеми со слухот, интракранијална хеморагија, исход, електролити и гликоза. Исто така, извршени се кранијална ултрасонографија и магнетна резонанција на мозокот.

Резултати: Прематурните новороденчиња се родени најчесто со абрупција на плацентата, заматена амнионска течност и папочна врвца обвиткана околу вратот. Во споредба со доносените новороденчиња, прематурните имаат понизок Апгар скор во првата и петтата минута, почесто покачени лактати и хипогликемија. Прематурните новороденчиња имаат повеќе коморбидитети: РДС ($p = 0,0001$), мултиорганско оштетување ($p = 0,05$), анемија ($p = 0,000003$) и РОП ($p = 0,0137$). Од 110 новороденчиња со ХИЕ церебрална парализа беше забележана кај 8 (7,27 %). За

одбележување е дека психодинамичкиот Griffiths скор на возраст од една година нема голема статистичка разлика помеѓу доносените и прематурните новороденчиња.

Заклучок: Фреквенцијата на ХИЕ беше поголема во споредба со забележаните извештаи (9,2 / 1000 живородени: 1,5-9 / 1 000 живородени). Раната идентификација на ризик факторите и употребата на класификацијата за тежината на ХИЕ би ја олесниле превенцијата, соодветниот и навремен третман и би резултирале со намалување на смртноста и тешките компликации. Мултидисциплинарен пристап за време на бременоста, породувањето, неонаталниот период, како и раното и навремено невноразвојно следење би го подобриле квалитетот на животот и би го намалиле психосоцијалното и економското оптоварување врз семејството и општеството.

Клучни зборови: хипоксично-исхемична енцефалопатија, прематурни новороденчиња, доносени новороденчиња, ризик фактори.

ABSTRACT

Introduction: Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is caused by the lack of oxygen and/or disturbed blood perfusion during pregnancy, delivery, or in the postnatal period. 15-20% of newborns with HIE die in the neonatal period. 25-30% of the survivors have motor, cognitive, sensory, behavioral, and social impairments.

Objective: To assess the severity, risk factors and outcomes of HIE in term and premature infants. To determine the neurodevelopmental outcome of children with HIE at the age of one year.

Materials and methods: In this retrospective-prospective observational study for a period of three years, 110 newborns with HIE (13 extremely premature, 33 very premature, and 42 late premature) and term newborns (n=22) born at the University Clinic for Gynecology and Obstetrics, Skopje were analyzed. An assessment of peripartum and intrapartum risk factors in the mother, placenta, and newborns was performed. All newborns were analyzed for comorbidities: respiratory distress syndrome (RDS), anemia, infections/sepsis, retinopathy of prematurity (ROP), hearing problems, intracranial hemorrhage, outcome, electrolytes and glucose. Cranial ultrasonography and magnet resonance of the brain were also performed.

Results: Premature babies were frequently born in deliveries in which there was abruption of the placenta, cloudy amniotic fluid or nuchal cord. Compared with the term infants preterm babies had lower Apgar score at the first and the fifth minute, frequently elevated concentrations of lactate and low plasma glucose values. Preterm babies had more comorbidities: RDS ($p=0.0001$), multiorgan failure ($p=0.05$), anemia ($p=0.000003$) and ROP ($p=0.0137$). Among 110 babies with HIE cerebral palsy was observed in 8 children (7.27%). It is of note that the psychodynamic Griffiths score at the age of one year was without greater statistical difference between term and preterm infants.

Conclusion: HIE frequency was higher when compared to observed reports (9.2/1000 livebirth: 1.5-9/1000 livebirth). Early identification of risk factors and the use classification for the severity of HIE would facilitate prevention, appropriate and timely treatment and would result in reduction of death and severe complications. A multidisciplinary approach during pregnancy, childbirth, the immediate postnatal period, as well as early and timely

neurodevelopmental monitoring would improve the quality of life, and would reduce the psychosocial and economic burden on the family and society.

Keywords: hypoxic-ischemic encephalopathy, premature infants, term infants, risk factors.

СОДРЖИНА

АПСТРАКТ	4
ABSTRACT	6
СПИСОК НА СКРАТЕНИЦИ	10
1. ВОВЕД	13
1.1 Дефиниција.....	15
1.2 Етиологија.....	16
1.3 Критериуми за дефинирање и класификација на тежината на ХИЕ.....	19
1.4 Патофизиологија на ХИЕ.....	28
1.5 Клиничка слика и мултиорганска дисфункција кај новороденчињата со хипоксично-исхемична енцефалопатија.....	32
1.6 Типови на мозочна повреда кај новороденчињата со ХИЕ.....	35
1.6.1 Церебрален едем.....	36
1.6.2 Централна повреда или повреда на базалните ганглии и таламусот.....	36
1.6.3 Повреда на длабоките сиви јадра и мозочното стебло.....	37
1.6.4 Парасагитална церебрална повреда или Watershed injury.....	37
1.6.5 Глобален (целосен) модел на мозочна повреда.....	38
1.6.6 Повреда на бела маса.....	39
1.6.7 Церебеларна повреда.....	39
1.6.8 Повреда на мамиларните тела.....	39
1.6.9 Хронични лезии.....	40
1.7 Imaging и неврофизиолошки методи за дијагноза на ХИЕ.....	40
1.7.1 Кранијална ултрасонографија.....	40
1.7.2 Компјутеризирана томографија (КТ).....	41
1.7.3 Магнетна резонанција (Magnetic resonance imaging MRI).....	42
1.7.4 Електроенцефалографија (ЕЕГ).....	43
1.7.5 Cerebral Near-infrared spectroscopy (cNIRS).....	44
1.8 Биомаркери за детекција на ХИЕ.....	44

1.8.1 Плацентарни биомаркери.....	45
1.8.2 Постнатални биомаркери.....	46
1.9 Терапија и невропротекција кај новороденчиња со ХИЕ.....	47
2. МОТИВ.....	55
3. ЦЕЛИ.....	56
3.1 Примарни цели.....	56
3.2 Секундарни цели.....	56
4. ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ.....	57
5. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА.....	63
6. РЕЗУЛТАТИ.....	64
7. ДИСКУСИЈА.....	126
8. ЗАКЛУЧОК.....	160
9. РЕФЕРЕНЦИ.....	163

СПИСОК НА СКРАТЕНИЦИ

ADH - *antidiuretic hormone* (антидиуретичен хормон)

aEEГ - *Амплитудна електроенцефалографија*

AGA - *Appropriate for Gestational Age* (соодветно за гестациска возраст)

AGT – *Angiotensinogen* (ангиотензиноген)

aPTT – *Activated Partial Tromboplastin Time* (активирано парцијално
тромбопластинско време)

ATPase - *Аденозинтрифосфатаза*

АТП – *Аденозинтрифосфат*

BE - *Base Excess* (базен дефицит)

BNP - *B-type natriuretic peptide* (Б-тип натриуретски пептид)

CARD8 - *Caspase recruitment domain family member 8*

cNIRS - *Cerebral near-infrared spectroscopy* (церебрална блискоинфрацрвена
спектроскопија)

CPR - *Cardiopulmonary resuscitation* (кардиопулмонална реанимација)

CRP - *C reactive protein* (Ц-реактивен протеин)

CTG – *Cardiotocography* (кардиотокографија)

ДИК - *Дисеминирана интраваскуларна коагулација*

ДНК - *Дезоксирибонуклеинска киселина*

DM gestationes - *Diabetes mellitus gestationes* (гестациски дијабетес)

DWI - *Diffusion-weighted imaging* (дифузиски пондерирана магнетна резонанција)

ЕЕГ - *Електренцефалографија*

ELBW - *Extremely Low Birth Weight* (екстремно ниска родилна тежина)

ЕПО - *Еритропоетин*

г.н. - *гестациска недела*

GABA - *Gamma Aminobutyric Acid* (гама-аминобутерна киселина)

GFAP - *Glial Fibrillary Acidic Protein* (глијален фибриларен кисел протеин)

GMDS - *Griffiths Mental Development Scales* (Грифитсова скала за ментален развој)

ХИЕ - *Хипоксично-исхемична енцефалопатија*

HIC - *Intracranial Haemorrhage* (интракранијално крвање)

HIF1A - *Hypoxia Inducible Factor 1 Subunit Alpha*

IAIPs - *Inter-alpha Inhibitor Proteins* (интер-алфа инхибиторен протеин)

IL-1 β - *Interleukin1 β* (интерлеукин 1 β)

IL-6 - *Interleukin 6* (интерлеукин 6)

IPPV - *Intermittent Positive Pressure Ventilation* (интермитентна вентилација со позитивен притисок)

IUGR - *Intrauterine Growth Retardation* (интраутерин застој во растот)

IVH - *Intraventricular Haemorrhage* (интравентрикуларно крвање)

IVF et ET - *in vitro fertilization et embryo transfer*

КТ - *Компјутеризирана томографија*

Лас - *Лактати*

LBW - *Low Birth Weight* (ниска родилна тежина)

LDH - *Lactate Dehydrogenase* (лактат дехидрогеназа)

LGA - *Large for Gestational Age* (голем за гестациска возраст)

LISA - *Less Invasive Surfactant Administration* (минимално инвазивна апликација на сурфактант)

LPS – *Lipopolysaccharide* (липополисахарид)

MAS - *Meconium Aspiration Syndrome* (меконијален аспирациски синдром)

MOF - *Multi organ failure* (мултиорганско оштетување)

МРА - *Магнетна резонантна ангиографија*

МРВ - *Магнетна резонантна венографија*

MRI – *Magnetic Resonance Imaging* (магнетна резонанција)

MRS - *Magnetic Resonance Spectroscopy* (магнетна резонантна спектроскопија)

NAA - *N-acetylaspartat* (Н-ацетиласпартаза)

НЕ - *Неонатална енцефалопатија*

NFL - *Neurofilament light chain protein* (лесен синџир на неврофиламенти)

NMDA - *N-метил-D-аспартат*

NO• - *Азотен оксид*

NOS3 - *Азотен оксид синтаза 3*

NSE – *Neuron-specific enolase* (неврон-специфична енолаза)
NT-1 - *Netrin-1*
OAE - *Otoacoustic Emissions* (отоакустични емисии)
ОИИТ - *Оддел за неонатална интензивна нега и терапија*
OLIG2 - *Олигодендроцитен транскрипциски фактор 2*
PARP - *Poly (ADP-ribose) polymerase* (поли (АДП-рибоза) полимераза)
PIH - *Pregnancy Induced Hypertension* (хипертензија индуцирана во бременоста)
31P-MRS - *Фосфорна магнетна резонантна спектроскопија*
PaO₂ - *Парцијален кислород*
PPHN - *Перзистентна пулмонална хипертензија кај новороденче*
PT - *Протромбинско време*
PVL – *Periventricular Leukomalacia* (перивентрикуларна леукомалација)
Q.A - *вкупен општ количник*
RDS - *Respiratory distress syndrome* (РДС-респираторен дистрес синдром)
RNA - *Ribonucleic acid* (рибонуклеинска киселина)
ROP - *Retinopathy of Prematurity* (прематурна ретинопатија - РОП)
rSO₂ - *Регионална церебрална кислородна сатурација*
S100B - *S100 calcium-binding protein B* (калциум врзувачки протеин S100B)
SGA - *Small for Gestational Age* (мал за гестациска возраст)
SNP - *Single-nucleotide polymorphism*
TACR3 - *Тахикинински рецептор 3*
TLR - *Toll like receptor*
TNF- *Tumor necrosis factor* (*тумор некроза фактор*)
TNF α - *Tumor necrosis factor α* (*тумор некроза фактор α*)
UCHL -1 - *C-terminal hydrolase L-1*
VEGF - *Vascular Endothelial Growth Factor* (васкуларен ендотелен фактор на раст)
VLBW - *Very Low Birth Weight* (многу ниска родилна тежина)

1. ВОВЕД

На глобално ниво 2,4 милиони деца во 2020 година починале во текот на првиот месец од животот, од кои околу една третина од вкупниот број неонатални смртни случаи се случиле во првиот ден по раѓањето и речиси три четвртини во првата недела од животот (1). Една од главните причини за неонаталниот морталитет освен прематуритетот и инфекциите, е и перипарталната хипоксично-исхемична мозочна повреда (2, 3).

Перинаталната смртност во нашата земја е повисока во однос на развиените земји, но и повисока од некои соседни земји. Податоците од Eurostat за 2019 година покажуваат висока перинатална смртност во Република Северна Македонија од 9,9 на 1 000 раѓања во споредба со земјите во регионот и развиените земји (Србија – 8,1; Бугарија – 7,8; Хрватска – 6,7; Грција – 5,1; Шведска – 4,2; Австрија – 4,1; Финска – 3,3; Норвешка – 3,2) (4).

Неонаталниот морталитет во Република Северна Македонија според податоците добиени од Светска банка за 2019 година изнесува 3,9 на 1 000 живородени новороденчиња, што е повисок резултат во споредба со соседните земји (Бугарија – 3,3; Србија – 3,2; Хрватска – 2,9; Грција – 2,3; Црна Гора – 1,3), но и со развиените земји (Франција – 2,7; Германија – 2,3; Австрија – 2,1; Италија – 1,9; Шведска – 1,9; Норвешка – 1,4; Јапонија – 0,8). За среќа, во последните неколку години бележи значаен тренд на намалување од 2,2 на 1 000 живородени новороденчиња за 2022 година (5).

И покрај големиот напредок на феталниот мониторинг, како и новите знаења од феталната и перинаталната медицина и подобрената неонатална грижа, сепак перинаталната асфиксија или посоодветно хипоксично-исхемичната енцефалопатија (ХИЕ) е значајна причина за смртност и долгорочен морбидитет (6, 7). Многу фактори на ризик поврзани со мајката / бременоста, фетусот и породувањето можат да влијаат за развој на оваа болест (8).

Перинаталната асфиксија е причина за рана неонатална смрт кај 19,7 %, а кај доносените новороденчиња дури кај 60 % (9). Неонаталниот морталитет предизвикан од ХИЕ во светски рамки изнесува 22 % (10). Една петтина или дури 717 000 од умрените во неонаталната возраст во светот умреле од породилна хипоксија (11). Според податоците на Светската здравствена организација за нашата земја од 2019 година кај голем дел од доносените новороденчиња кои починале во првите 24 часа, причината е перинаталната хипоксија.

Инциденцијата на ХИЕ е 1,5-2 на 1 000 живородени деца во развиените земји (12, 13), а 10-20 на 1 000 живородени деца во земјите во развој (14, 15, 16). Вистинската инциденција на ХИЕ кај прематурните новороденчиња е тешко да се одреди, па затоа се користат различни дефиниции (17). Голема кохортна студија објави дека стапката на хипоксично-исхемична енцефалопатија кај прематурни неонатуси е значително повисока во однос на доносените и изнесува 37,3 на 1 000 прематурни новороденчиња (18).

Во литературата преваленцијата на хипоксично-исхемична енцефалопатија варира од 0,3 до 2 на 1 000 живородени доносени новороденчиња (19).

Во САД се проценува дека ХИЕ се среќава кај околу 12 000 новороденчиња (10). Околу 400 000 бебиња во светот годишно развиваат невроразвојни нарушувања како последица од ХИЕ (20). Исходот на новороденчињата со хипоксично-исхемична енцефалопатија е многу варијабилен и може да се движи од нормален развој до тешка когнитивна дисфункција, спастична-дискинетична церебрална парализа или рана смрт (21, 22). Од засегнатите новороденчиња, 15-20 % умираат во раниот неонатален период, а 25-30 % од преживеаните имаат тешка невролошка попреченост, како на пример церебрална парализа, епилепсија, оштетување на видот и слухот, нарушена когниција, интелектуални, бихејвиорални и социјални нарушувања (23). Супсахарска Африка и Јужна Азија се земји со најголеми последици каде што ХИЕ претставува значаен товар за општеството (24, 25). Во Индија смртноста предизвикана од ХИЕ изнесува 60 % за 2019 година, што ја

вклучува меѓу првите десет земји со највисока смртност поради перипартална хипоксија (26).

Центрите за контрола и превенција од болести (Centers for Disease Control and Prevention) процениле дека само за родените во текот на 2000 година трошокот за лекување на деца со церебрална парализа изнесувал 11,5 милијарди американски долари (27). Од друга страна пак, била направена процена на економската вредност од изгубената продуктивност како последивца од ХИЕ. Таа вредност изнесувала 63 милијарди американски долари. Економскиот губиток бил голем затоа што трошоците за живот за вакви лица опфаќале финансиски трошоци за поединци, здравствени системи и други системи за социјална поддршка (28-30).

Со намалување на бројот на деца засегнати од ХИЕ би дошло до намалена перинатална смртност и намалени сериозни, доживотни компликации.

1.1 Дефиниција

Хипоксемија е ниска концентрација на кислород во крвта, *хипоксија* е намалена оксигенација на клетките и органите (31, 32), а *исхемија* е намален проток на крв во ткивата, со што се губи или намалува испораката на кислород, гликоза и останатите супстрати (31-33). Затоа хипоксијата и исхемијата често се комбинираат. Спротивно на нив, асфиксијата е нарушена размена на гасови што се карактеризира со хипоксемија и екстремна хиперкарбија (31, 33).

Перинаталната асфиксија е недостаток на кислород до системите и органите поради хипоксична или исхемична повреда што настанува во перипарталниот и/или интрапарталниот период кај новороденчето (32). Терминот „асфиксија“ има грчко потекло и значи задушување, а се користи за да се опише прекилот на довод на кислород преку плацентата и папочната врвца до фетусот (33).

Хипоксичната-исхемична енцефалопатија (ХИЕ) е вид на мозочно нарушување што се јавува кога мозокот во одреден временски период не добива

доволно кислород поради хипоксична или исхемична повреда настаната во тек на бременоста, породувањето или во постнаталниот период (34, 35). Оваа синергија на хипоксија-исхемија води до нарушувања на клеточното енергетско производство и клеточниот метаболизам, клеточна мозочна дисфункција и смрт. Хипоксично-исхемичниот процес започнува кај 20 % од случаите пред раѓање, интраутерино, кај 30 % се случува за време на актот на породувањето, а кај 35 % пред и за време на раѓањето. Само 10 % од новороденчињата развиваат хипоксија-исхемија по раѓањето (36, 37).

Во склоп на хипоксично-исхемичната промена покрај мозокот се афектирани и други органи и органски системи со различен степен на оштетување: срце (43-78 %), бели дробови (71-86 %), бубрези (46-72 %), црн дроб (80-85 %), хематолошки систем (32-54 %) (38). Засегањето на различни органски системи кај новороденчињата со перинатална асфиксија води до развој на повеќесистемска инсуфициенција на органите (multisystem organ failure - MOF).

1.2 Етиологија

Хипоксично-исхемичната енцефалопатија може да биде резултат на промени кои се развиле пред, во тек и/или по раѓањето, при што причините можат да потекнуваат од мајката, плацентата и новороденчето. Најзначајните ризик фактори за појава на ХИЕ можат да се групираат во неколку подгрупи кои ги опфаќаат претконцепциските и социо-демографските ризик фактори од страна на мајката, антепарталните / пренатални, интрапарталните и неонаталните ризик фактори (42, 43).

Претконцепциски и социо-демографски ризик фактори од страна на мајката:

- возраст, образование, професија, позитивна фамилијарна анамнеза за наследни болести, асиситирано потпомогната репродукција (инсеминација, in vitro фертилизација).

Антепартални / пренатални ризик фактори од мајката:

- хронични болести кај мајката: хипо / хипертиреозидизам, хипертензија, diabetes mellitus тип I, имунолошки нарушувања (антифосфолипиден синдром);
- состојби во текот на бременоста: прееклампсија, еклампсија, вагинално крвавење, гестациски дијабетес (diabetes mellitus gestationes), инфекции-хориоамнионитис / фунизитис, обезитас, хипотензија, хипертензија асоцирана со бременоста, повеќеплодова бременост, нулипара;
- употреба на лекови, наркотици, пушење;
- траума;
- плацентарни абнормалности: плацентарна инсуфициенција, нарушена утероплацентарна циркулација, фетоплацентарна хеморагија;
- олигохидрамнион, полихидрамнион;
- фетални ризик фактори: интраутерин ограничен раст (intrauterine growth restriction - IUGR), абнормални протоци низ умбиликални и церебрални крвни садови.

Интрапартални ризик фактори:

- руптура на матка;
- пролапс на папочна врвца;
- абрупција на плацента;
- fetal distress;
- пролонгирано раѓање;
- shoulder dystocia;
- меконијална околуплодова вода;
- начин на породување (вагинално, царски рез, тешко инструментално породување);
- кардио-циркулаторен колапс кај мајката;
- папочна врвца обвиткана околу вратот на фетусот.

Неонатални ризик фактори:

- низок Apgar score;

- коморбидитети: сепса, менингитис, пневмонија, тешка пулмонална хипертензија, тешки пулмонални нарушувања, рекурентни апноични кризи;
- длабока примарна анемија;
- кај прематурни новороденчиња: респираторен дистрес синдром, некротизирачки ентероколитис, бронхопулмонална дисплазија.

Современите пристапи за детекција на генетските и молекуларните испитувања ги одредуваат и одредени *генетски фактори на ризик* за појава на ХИЕ. Новороденчињата со ХИЕ имаат различен профил на експресија на целиот геном при раѓање за разлика од здравите новороденчиња или новороденчињата со инфекција (44). Модулатори на перинаталната хипоксично-исхемична енцефалопатија се single-nucleotide polymorphism SNP што влијаат како медијатори на мозочната лезија: ендотелијална функција, инфламација и тромбоза-тромболиза. Кај IL-6 полиморфизмот, промоторниот регион е независен индикатор за лезија на мозокот (45). При голема мозочна лезија е пронајдена поголема преваленција на 677C >T алела (46).

ХИЕ се поврзува со полиморфизмите во генот на ангиотензиноген (AGT), генот за тахикининскиот рецептор 3 (TACR3), генот за caspase recruitment domain family member 8 (CARD8) (47, 48), генот на азотен оксид синтаза 3 (NOS3) (49), генот за олигодедрцитен транскрипциски фактор (OLIG2), но не и со генот на Hypoxia Inducible Factor 1 Subunit Alpha (HIF1A) (50). Некои некодирачки RNA, исто така се важни за развој на ХИЕ, како што се: microRNA-210, microRNA-30b, microRNA-204, microRNA-374a-5p, microRNA-139-5p, microRNA-363-3p (51, 52).

Интрапарталните „sentinel events“ се дефинираат како потенцијални причинители што водат до акутно нарушување на плацентарниот проток на крвта, како што се: руптура на матката, плацентарна абрупција, пролапс на папочната врвца, shoulder dystocia, срцев удар на мајката или емболија од амнионската течност (53). Вакви процеси се случуваат приближно кај 5 на 1 000 раѓања, пришто плацентарната абрупција е најчестиот „sentinel event“, а руптурата на матката е со

највисок ризик за хипоксично-исхемична енцефалопатија (54). Новороденчињата кои имале „sentinel events“ имаат и поголем ризик од перинатален морталитет и морбидитет (55). ХИЕ може да се развие и во отсуство на „sentinel events“.

Факторите на ризик и потенцијалната етиологија од појава на ХИЕ во отсуство на јасни ризик фактори е малку позната и е поле на длабока дискусија и проучување.

1.3 Критериуми за дефинирање и класификација на тежината на ХИЕ

Во медицинската литература и клиничката практика се користат термините неонатална енцефалопатија (НЕ), хипоксично-исхемична енцефалопатија (ХИЕ) и перинатална асфиксија за да ја опишат оваа мозочна повреда. Но при анализа на ризик факторите се доаѓа до заклучок дека голем број дополнителни фактори можат да доведат до неонатална енцефалопатија. Денес е широкоприфатено дека ХИЕ е подгрупа на неонаталната енцефалопатија која се должи на асфиксија при раѓање (56).

Дефиницијата на ХИЕ е предмет на дискусии. Златен стандард за дефиниција за ХИЕ нема.

Според American College of Obstetricians and Gynecologists критериумите за ХИЕ при акутна перипартална или интрапартална промена се:

1. Apgar score < 5 во 5 min и 10 min.
2. $pH < 7,0$ и/или $BE \geq -12 \text{ mmol/l}$ (од умбиликална артерија).
3. Детектирана акутна мозочна промена со MRI (магнетна резонанција) или MRS (магнетна резонантна спектроскопија) во тек на првата недела.
4. Мултиорганско оштетување во склоп на хипоксично-исхемичните промени (42).

Дијагностички критериуми за појава на ХИЕ кај доносени новороденчиња (Gillam-Krakauer M et al. 2021):

1. Метаболна ацидоза со $\text{pH} < 7,0$ во крв од папочна врвца или од новороденчето.
2. $\text{BE} -12 \text{ mmol/l}$.
3. Apgar score - 5 во 10-тата минута со потреба од континуирана реанимација.
4. Мултиорганско оштетување.
5. Клинички доказ за енцефалопатија: хипотонија, абнормални околумоторни или пупиларни движења, слаб или отсутен рефлекс за цицање, апнеја или тахипнеја или клинички видливи конвулзии.
6. Невролошките промени не се предизвикани од друга причина (вродени грешки во метаболизмот, генетско нарушување, конгенитални аномалии на нервниот систем, лекови) (57).

Кај прематурните новороденчиња дефинирањето на хипоксично-исхемичната повреда, нејзиниот клинички тек, следењето и исходите и понатаму се сложени. „Енцефалопатија на прематуритет“ е термин кој се користи за да ја прикаже мозочната дисфункција кај прематурните новороденчиња заради деструктивни и дисматурни процеси (58). Од друга страна, се смета дека хипоксијата, исхемијата и системското воспаление можат да влијаат на овие процеси (58, 59). Затоа хипоксично-исхемичната енцефалопатија може да се разбере како подгрупа на енцефалопатија на прематуритет.

Мал број студии ја испитуваат ХИЕ кај прематурни новороденчиња. Достапните публикации се доста различни, со варијабилни критериуми за вклучување и различни резултати (табела 1). Поради овие причини перинаталната хипоксија-исхемија кај прематурните новороденчиња, нејзината клиничка манифестација, препознавање и следење не се добро проучени.

Табела 1: Студии за ХИЕ кај прематурни новороденчиња

Студија	Гестациска недела	Критериуми за ХИЕ	Клиничка слика	Исход
Barkovich&Sargent 1995 (60), n=5	27-32	Длабока хипоксија на раѓање	Нема наведено	MRI мозочни повреди
Salhab&Perlman 2005 (61), n=61	31-36	Фетална ацидемија (pH < 7 од папочна врвца)	Абнормален невролошки статус според Sarnat staging; Абнормален невролошки исход кај новороденчиња со низок Apgar score во 1 и 5 мин, потреба од CPR, потреба од механичка вентилација	Нема наведено невролошки исход и следење
Logitharajah et al. 2009 (62), n=55	26-36	Apgar score < 5 во 1 мин и < 7 во 5 мин Опсежна примарна реанимација MRI во првите 6 недели Дополнителни критериуми: абнормално CTG, sentinel events, меконијална околуплодова вода, pH < 7 од папочна врвца, конвулзии, MOF.	Потребата од подолг период на механичка вентилација и конвулзии е поврзан со полош исход/смрт	Промени на MRI поврзани со ХИЕ кај прематурни новороденчиња и долгорочен невроразвоен исход базиран на MRI промените
Schmidt & Walsh 2010 (63), n=12	32-36	Apgar score < 6 во 5 мин; pH < 7 од папочна врвца или на старт, или BE > -15 mmol/L; Знаци на енцефалопатија на или по раѓање (хипотонија,	Инциденција 0,9 %, сигнификантна ацидоза, хипотонија, конвулзии	25 % од испитуваните починале, 44 % имаат долгорочни невролошки секвели

		конвулзии); Sentinel events на раѓање		
Chlark et al. 2012(64), n=9	33-35	pH < 7 и BE > -16 mmol/L; sentinel events; Apgar score < 5 во 10 мин; механичка вентилација	Инциденција 5/1 000 живородени ХИЕ 1, 2, 3 според Sarnat staging	ХИЕ 1 и 2 имаат нормален невролошки исход

Покрај наведените критериуми за појава на ХИЕ кај прематурни новороденчиња во употреба се и повеќе други, од кои следните се синтетички (Gopagondanahalli KR et al. 2016).

Дефинитивна ХИЕ кај прематурни новороденчиња (потребни се двата критериуми):

1. pH ≤ 7 и BE ≥ -12 mmol/L во примерок од фетална / папочна / прва неонатална крв (во рок од 1 час по раѓањето).
2. Неонатална енцефалопатија – Sarnat staging - сите критериуми (освен ЕЕГ) за новороденчиња помеѓу 33 и 35 гестациска недела, отстапувања во невролошкиот статус и/или конвулзии (за новороденчиња помали од 33 гестациска недела) (11).

Веројатна ХИЕ кај прематурни новороденчиња (кој било два критериуми):

1. pH 7,01–7,2 во примерок од фетална / папочна / прва неонатална крв.
2. Рано (помалку од 48 часа) мултисистемско оштетување.
3. Познат ризик фактор: плацентарна абрупција, руптура на матка, пролапс на папочна врвца со абнормалности на кардиотокографскиот мониторинг.
4. Потреба за асистирана, механичка вентилација во отсуство на респираторни заболувања / невромускулни нарушувања (повеќе од 72 часа).
5. Долготрајна метаболна ацидоза (повеќе од 24 часа).

6. Специфична промена на MRI на мозокот (во белата маса и базалните ганглии) во првата недела од животот (17).

Перипартална хипоксично-исхемична мозочна повреда може да резултира со нормален развој, но може да доведе и до долгорочни последици, од блага до тешка попреченост или смрт. Тежината на ХИЕ зависи од многу фактори, како што се: времетраењето на хипоксијата-исхемијата во мозокот, зафатеноста на мозочните структури, како и од репарационите и адаптационите механизми на мозокот кај новороденчето. За таа цел се дизајнираат различни алатки, скоринг системи и предиктивни маркери кои ја класифицираат и одредуваат „тежината“ на ХИЕ. Достапни се класификации и скали кои вклучуваат различни критериуми. И тука не постои „златен стандард“ или ран биомаркер за дијагноза на тежината на ХИЕ (65).

Клиничките знаци помагаат при дијагнозата и одредуваат дали енцефалопатијата е лесна, умерена или тешка. Потребна е брза проценка во текот на првите шест часа од животот за да се утврди дали на новороденото му е потребна терапевтска хипотермија.

Предложени се различни системи на класификација за да се одреди тежината на ХИЕ, што наоѓаат клиничка примена. Според Zenelli et al. (2018) (66) врз основа на дадените критериуми за невролошкиот статус и кардио-респираторната функција се проценува тежината на ХИЕ (табела 2).

Табела 2: Критериуми за одредување на степенот на ХИЕ [Zanelli et al. 2018 (66)]

Стадиуми на ХИЕ	Карактеристики
Лесен (Стадиум 1)	• Зголемен мускулен тонус. Побрзи длабоки тетивни рефлексии во првите неколку дена. • Транзиторни абнормалности во однесувањето: лоша исхрана, раздразливост или прекумерно плачење или поспаност. • За околу 24 часа наодите од испитувањето на Централниот нервен систем стануваат нормални. • Долгорочните следења на овие новороденчиња покажуваат дека можат да имаат некаква компромитираност во невролошкиот развој.
Умерен (Стадиум 2)	• Новороденчето е летаргично, со значителна хипотонија и ослабени длабоки тетивни рефлексии. • Рефлексите на фаќање, рефлексот на Моро и рефлексот на цицање можат да бидат слаби или отсутни. • Новороденчето може да има епизоди на апнеја. • Конвулзиите можат да се појават во првите 24 часа од животот. • Можно е целосно закрепнување во рок од една до две недели и е поврзано со подобар исход. - Подобрено ЕЕГ или аЕЕГ за 48-72 часа е поврзано со подобар невролошки исход.
Тежок (Стадиум 3)	• Карактеристичен е ступор или кома. - Новороденчето може да не реагира на ниту еден физички стимул. • Дишењето може да биде ирегуларно и да има потреба од респираторна поддршка. • Генерализирана хипотонија и депримирани длабоки тетивни рефлексии се вообичаени. • Рефлексите на новороденчето се отсутни. • Нарушувањата на окуларното движење, (на пр. нистагмус, губење на конјугирани движења („куклино око“) и треперење) можат да се откријат со преглед на кранијалните нерви. • Зеници - проширени, фиксирани или слабореактивни на светлина. • Конвулзиите се јавуваат рано и често може да бидат првично рефрактерни на конвенционален третман. - Конвулзиите обично се генерализирани, а нивната фреквенција може да се зголеми во текот на 24-48 часа по почетокот, во корелација со фазата на реперфузија. - Како што напредува повредата, конвулзиите може да се смират и ЕЕГ-то останува или станува изоелектрично или покажува шема на супресија. - Тогаш новороденчето е во кома, а фонтанелата може да е напната, што укажува на зголемен церебрален едем. • Ирегуларен е пулсот и крвниот притисок како резултат на реперфузијата и смртта најчесто настанува поради кардио-респираторна инсуфициенција.

Според оваа табела во стадиум 1 (лесна ХИЕ), е потребна минимална поддршка и се очекува нормален невролошки наод во рок од три до четири дена. Во стадиум 2 и 3 (умерена и тешка ХИЕ), новороденчето ќе биде со значително влошена состојба, па затоа е потребна поинтензивна поддршка во зависност од степенот на зафатеност на органите.

Се применува и класификацијата на тежината на ХИЕ според Sarnat & Sarnat (1976) (67) и Thompson Score (1997) (68).

Sarnat & Sarnat скалата е клиничка алатка која се користи за да се процени тежината на ХИЕ. Првпат е опишана во 1976 година. Таа вклучува 6 клинички параметри за класификација на енцефалопатија како лесна, умерена или тешка. Скалата на Sarnat & Sarnat ги вклучува следните параметри: ниво на свесност, невромускулен тонус, примитивни рефлексии, автономна функција, појава на конвулзии, ЕЕГ промени и времетраење на ХИЕ. Оваа скала дава јасна слика за невролошкиот статус на новороденчето. Таа се употребува ширум светот и игра важна улога при евалуација на новите модели за третман на ХИЕ. Освен тоа, скалата овозможува следење на статусот на енцефалопатијата кај новороденчето на самиот почеток, за време и по терапевтската хипотермија од 72 часа. Резултатот од Sarnat & Sarnat score добро корелира со наодите од MRI на мозокот и невролошкиот исход. Недостаток е што бара дополнителна опрема (ЕЕГ апарат) и обука на персоналот и што истиот резултат не може да се примени ретроспективно (69).

За таа цел е дизајнирана модифицирана скала на Sarnat & Sarnat за одредување на тежината на ХИЕ која не ги вклучува ЕЕГ промените. На овој начин се овозможува евалуација на новороденчето со ХИЕ од страна на сите доктори вклучени во неонатолошкиот тим, без претходна дополнителна едукација за ЕЕГ мониторинг. Авторите сметаат дека ЕЕГ и аЕЕГ не треба да бидат вклучени во базичните критериуми на класификацијата (70). Поради поголем број на критериуми вклучени во Sarnat & Sarnat класификацијата и потребата од понапредно познавање на неонаталната неврологија, модификацијата на скалата наоѓа полесна клиничка примена (69). Со оваа скала се бележи нивото на свесност, спонтаната активност,

невромускулната контрола, примитивните рефлекс, автономната контрола и клинички детектираните конвулзии. При тоа ХИЕ се бележи со степен 1 (лесен ХИЕ), степен 2 (умерен ХИЕ) и степен 3 (тежок ХИЕ) (табела 3).

Табела 3: Модифицирана Sarnat & Sarnat класификација за тежината на ХИЕ [Power BD et al. 2019 (69)]

	Степен 1 (лесен)	Степен 2 (умерен)	Степен 3 (тежок)
Ниво на свесност	Будно, раздразнето	Летаргија	Ступор / Кома
Спонтанa активност	Нормална	Намалена	Отсутна
Невромускулна контрола			
Мускулен тонус	Нормален	Лесна хипотонија	Флакцидност
Држење на телото	Лесна дистална флексија	Силна дистална флексија	Интермитентни децеребрации
Тетивни рефлекс	Засилени	Засилени	Намалени или отсутни
Примитивни рефлекс			
Рефлекс на цицање	Намален	Намален или отсутен	Отсутен
Рефлекс на Моро	Силен	Намален	Отсутен
Тоничен рефлекс на вратот	Намален	Силен	Силно намален или отсутен
Автономен нервен систем			
Зеници	Мидријаза	Миоза	Варијабилно, слаб рефлекс на светлина
Пулс	Тахикардија	Брадикардија	Варијабилен
Респираторна рата	Регуларна	Периодично дишење	Апнеја
Конвулзии	Нема	Вообичаено фокални или мултифокални	Невообичаено (со исклучок на децеребрации)

Во 1997 година Thompson и соработниците воведуваат скоринг систем за одредување на тежината на ХИЕ со нумеричко бодување (табела 4). Скалата означува клиничка процена на девет знаци: тонус, ниво на свест, конвулзии, држење на телото, Моров рефлекс, рефлекс на фаќање, рефлекс на цицање, респирации и наоди од фонтанела. Секој знак е оценет од 0, 1, 2 или 3 (71).

Резултатите од Thompson Score имаат висока специфичност и чувствителност во однос на исходот кај новороденчето. Оваа скала е особено корисна во предвидување на краткорочниот и долгорочниот исход кај новороденчињата. Со Томпсоновата скала се овозможува брза и објективна идентификација на новороденчиња со висок ризик од невролошки оштетувања што можат да бидат корисни при терапевтска хипотермија (72, 73).

Табела 4: Thompson Score за тежината на ХИЕ [Thompson CM et al. 1997 (68)]

Thompson Score				
Тонус	Нормален - 0	Хипер - 1	Хипо - 2	Флакцидност -3
Свесност	Нормална - 0	Будно, раздразнето (+1)	Летаргично - 2	
Конвулзии	Нема - 0	< 3 на ден -1	> 2 на ден -2	
Држење на телото	Нормално - 0	Турилица / Возење велосипед - 1	Силна дистална флексија - 2	Децеребрации-3
Моров рефлекс	Нормален- 0	Парцијален - 1	Отсутен - 2	
Фаќање	Нормално - 0	Слабо - 1	Отсутно - 2	
Рефлекс на цицање	Нормален - 0	Слаб - 1	Отсутен - 2	
Респирации	Нормални - 0	Хипервентилација - 1	Краткотрајна апнеја - 2	IPPV (апнеја) -3
Фонтанела	Нормална - 0	Лесно напната - 1	Напната - 2	

Збирот од поединечните бодови се толкува на следниот начин:

0-10: Лесна форма на ХИЕ

11-14: Умерена форма на ХИЕ

≥ 15: Тешка форма на ХИЕ.

Томпсоновата скала се користи за да се потврди степенот на ХИЕ одреден според Sarnat & Sarnat класификацијата или да обезбеди дополнителни методи за евалуација за случаите каде што Sarnat & Sarnat класификацијата е со гранични вредности (74).

Прематурните новороденчиња имаат недоразвиен нервен систем, па затоа кај нив невролошката процена е потешка. Нивните мозоци се со различен развој од оние на доношените новороденчиња, па оттаму и манифестациите на енцефалопатијата се различни и честопати посуптилни. Невролошката состојба на свесност, хипотонија и ослабени рефлексии можат да се преклопуваат со знаците на лесна и умерена форма на ХИЕ кај доношените новороденчиња, но и процената за тежината на ХИЕ да биде нерелевантна. Поради тоа овие скали не се применуваат кај оваа група на новороденчиња со ХИЕ (76). Веродостојноста за предвидување на овие скали за исходите кај прематурните новороденчиња е непозната. Скалите можат да доведат до лажно позитивни резултати поради погрешно дијагностицирање на ХИЕ кај невролошко нормално прематурно новороденче или лажно негативни резултати поради пропуст на ХИЕ, бидејќи знаците му се припишуваат исклучиво на прематуритетот. Затоа одредувањето на степенот и тежината на ХИЕ кај прематурните новороденчиња е потешко. Од тие причини сè уште не постојат унифицирани скали и скоринг системи. Сеопфатен, различен пристап кој би претставувал комбинација од невролошки преглед, аЕЕГ, кранијална ултрасонографија и MRI кај прематурните новороденчиња може да се користи како метод што би помогнал за одредување на тежината и прогнозата на ХИЕ (77).

Заради сигнификантните разлики во наведените критериуми за одредување на лекувањето и прогнозата е потребна нивна евалуација и определување на тежината на ХИЕ, но и прилагодување на постоечките скали во нашата секојдневна клиничка практика.

1.4 Патофизиологија на ХИЕ

Базалното искористување на кислородот е двојно поголемо кај новороденчињата отколку кај возрасните (78). Мозокот на фетусот е заштитен од лесни хипоксични промени, но може да се оштети при намален проток на крв, хипотензија и намалување на хранливите материи, како што е гликозата.

Последователната реперфузија што притоа се појавува може дополнително да резултира со крвање и ткивна исхемија (79).

Во период на лесна до умерена хипоксемија постои фетална брадикардија со моментален пораст на крвниот притисок и зголемена перфузија на мозокот и другите витални органи, за сметка на остатокот од телото. Со прогресија на хипоксемијата, брадикардијата кај фетусот се продлабочува, се развива апнеја, по што за 10-15 минути се јавуваат трајни промени на мозокот.

Фетусот е многу поотпорен на лесна хипоксемија, додека нормалната кардиоваскуларна функција се одржува и до еден час во услови на PaO_2 од 15 mmHg (нормален фетален $\text{PaO}_2=25$ mmHg). Во услови на подолготрајна умерена хипоксија, церебралната перфузија останува нормална, но е можен органичен раст на фетусот. Кај фетусите со пролонгирана умерена хипоксија се покачуваат лактатите, што укажува на анаеробна гликолиза (33).

Клучните патофизиолошки процеси се фазите на исхемија-реперфузија и фазите на примарен и секундарен недостаток на енергија (80). Патофизиолошкиот процес на неонаталната хипоксично-исхемична енцефалопатија опфаќа три фази:

Првата фаза е означена како фаза на примарен недостаток на енергија. Го опфаќа периодот на првите 6 часа од хипоксично-исхемичниот процес. Се јавува за време на исхемичниот момент, во услови на намален проток на крв низ плацентата, која води во фетална хипоксија-исхемија, ацидоза, намалена миокардна контрактилност, намален артериски крвен притисок и намален церебрален проток на крв. Раното или примарното невронско оштетување е резултат на цитотоксични промени предизвикани од промени во микроциркулацијата, инхибиција на молекуларните процеси кои произведуваат енергија, зголемена екстрацелуларна ацидоза и нарушување во мембранските пумпи Na^+ / K^+ -аденозин трифосфатаза (ATPase), што резултира со прекумерно истекување на Na^+ и Cl^- во клетката со последователна акумулација на интрацелуларна вода (цитотоксичен едем). Поради овој хипоксично-исхемичен процес во мозочното ткиво се засилува анаеробниот

метаболизам на гликозата во нервните клетки пришто се намалува аденозинтрифосфатот (АТП) (81). Иницирано е производство на слободни радикали, што дополнително го загрозува интегритетот на невроните. Сите овие процеси можат да доведат до смрт на невроните од некротичен тип за кратко време од акутната повреда (33).

Втора е фазата на секундарна енергетска инсуфициенција. Се јавува од 6 до 72 часа по хипоксично-исхемичниот настан. Поголем дел од мозочните повреди се јавуваат во секундарната фаза, по повторното воспоставување на церебралната циркулација и оксигенација (82). Терминот енергетска инсуфициенција означува редукција на високоенергетските фосфати, што може да се докаже *in vivo* со помош на Фосфорна електромагнетна резонантна спектроскопија (^{31}P -MRS) (34). Секундарната енергетска инсуфициенција е резултат на промените во митохондриите. Екситираните невротрансмитери (глутамат, GABA, аспартат) и слободните радикали продолжуваат да се ослободуваат, митохондријалната дисфункција е понагласена, а резервите на фосфор се исцрпени (23). Екситотоксичноста е важен механизам на повреда на мозокот (83). Тоа е главен механизам што води до секундарна невронска клеточна смрт кај неонаталната хипоксично-исхемична енцефалопатија (84). Глутаматот, како главен екситотоксичен невротрансмитер, ги активира рецепторите N-метил-D-аспартат (NMDA), кои предизвикуваат отворање на калциумовите канали за влез на интрацелуларни јони на калциум (Ca^{+2}). Зголеменото ниво на Ca^{+2} предизвикува активација на различни ензими, протеази, липази, ендонуклеази и фосфолипазата Ц, кои ги разградуваат мембраните на органелите водејќи до распаѓање на клеточната мембрана и зголемено производство на простагландини и леукотриени. Паралелно се активираат различни абнормални процеси пришто се ослободуваат слободни радикали, вклучувајќи азотен оксид ($\text{NO}\bullet$) и супероксидни јони, кои имаат дополнителни негативни ефекти врз клеточните мембрани. Сето тоа доведува до митохондријална инсуфициенција со ослободување на каспаза-3 и можна фрагментација на ДНК, активација на Poly (ADP-

ribose) polymerase (PARP). На овој начин се добива апоптозен одговор во клетката (85, 86).

Апоптозата или програмираната клеточна смрт е најважната причина за невронска смрт кај новороденчињата по хипоксија-исхемија. Вклучени се повеќе апоптотични патишта на неонаталната хипоксично-исхемична клеточна смрт. Апоптозата е генетски-регулиран процес и проапоптотичните и антиапоптотичните гени, вклучувајќи ги BCL2, Вах, APAF1 и групата на гените на каспаза, што влијаат на процесот. Голема улога во апоптотичниот механизам игра групата на протеини на каспази, со каспаза-3 идентификувана како протеини за извршување (33). Од друга страна, кај некрозата, невронската смрт е активирана од огромна повреда, што резултира со губење на интегритетот на клеточната мембрана и истекување на цитоплазматската содржина во екстрацелуларниот простор (86).

Третата фаза е означена како фаза на хронично воспаление. Се јавува > 72 часа од почетокот на хипоксично-исхемичниот процес и може да трае со денови или месеци. Во оваа фаза може да се обнови оштетеното мозочно ткиво, каде невроните и глијалните клетки почнуваат да се размножуваат и регенерираат или да продолжи оштетувањето и пропаѓањето на мозочното ткиво. Тогаш микроглија клетките и астроцитите продолжуваат да ослободуваат штетни цитокини кои дополнително водат до оштетување во аксонскиот раст, синаптогенезата и неврогенезата (23, 87). Во оваа фаза настанува глиоза и нарушено созревање на олигодендроцитите, процес кој може да трае со години (88).

Индукцијата и активирањето на микроглија клетките и астроцитите се знаци на невроинфламација, која е резултат на хипоксија-исхемија кај новороденчињата (89). Активираниите микроглија клетки подлежат на морфолошки и функционални промени, вклучително и нагорна регулација на toll-like рецепторите, започнување на фагоцитоза и зголемено производство на ефекторни молекули, како што се реактивни кислородни молекули и воспалителни цитокини (90). Производството на

проинфламаторните цитокини како тумор некроза факторот (TNF), IL-1 β и IL-6 се забележани веќе 2 до 3 часа по хипоксично-исхемичниот напад (91).

Изложувањето на неонаталниот мозок на хипоксија и невроинфламација е поврзано со долготрајна промена на невроните во хипокампусот и другите структури на мозокот (93).

Исходот од хипоксично-исхемичниот процес предизвикан од смрт на невроните резултира со бројни невролошки лезии, како што се: хеморагија во различни структури на мозокот, едем, некроза во белата и сивата маса, инфаркти, глиоза во белата маса, атрофија, цисти, задоцнета миелинизација, вентрикуломегалија и хидроцефалус (94).

Една од значајните разлики на ХИЕ кај донесените и прематурните новороденчиња е во патохистолошките карактеристики на мозочните структури. Кај предвреме родените новороденчиња е афектирана церебралната бела маса со развој на перивентрикуларна леукомалација (PVL), која е резултат на прекин во развојот на олигодендроцитите и намалена миелинизација во мозокот (31, 96). Кај доношените новороденчиња невронските лезии се забележуваат во церебралниот кортекс, базалните ганглии и таламусот, каде доминира селективна невронска некроза (97, 98).

1.5 Клиничка слика и мултиорганска дисфункција кај новороденчиња со хипоксично-исхемична енцефалопатија

Хипоксично-исхемичниот настан кај новороденчето влијае на целиот организам, поради што може да биде зафатен секој орган (33).

Респираторна инсуфициенција, често се забележува кај новороденчиња со тешка перинатална асфиксија и е најчесто резултат на основното нарушување или на истовремени процеси, како што се: сепса, пневмонија или меконијален аспирационен синдром (MAS) (101). Кај новороденчињата честопати се среќава и перзистентна

пулмонална хипертензија (PPHN) (102, 103). Апнеја или хиповентилација може да се појават поради ХИЕ и конвулзии.

Кардиоваскуларни манифестации: По голем хипоксично-исхемичен процес, се воочува намален минутен волумен на срцето и хипотензија поради вентрикуларна дисфункција и/или слаб васкуларен тонус (104, 105), што дополнително го нарушува церебралниот проток на крв и перфузијата до другите органи. Кај новороденчињата може да настане акутна срцева дилатација со функционална регургитација на трикуспидната валвула, миокардна исхемија и исхемична некроза на папиларните мускули (33). Срцевите маркери, како што се тропонините и B-type natriuretic peptide-BNP се користат за да се процени степенот на оштетување на миокардот.

Акутна бубрежна инсуфициенција: Реналното оштетување е детектирано кај 23-70 % од новороденчињата со хипоксично-исхемична енцефалопатија. Олигуријата како манифестација на бубрежна дисфункција е честа по перинатална асфиксија (99). Се должи или на намален минутен волумен на срцето или на акутно бубрежно оштетување поради тубуларна некроза. Акутната бубрежна инсуфициенција се јавува кај 19 % од новороденчињата над 33 гестациска недела со перинатална асфиксија (33). Постои зголемен серумски креатинин.

Хепатални нарушувања: Ензимите на црниот дроб честопати се зголемени кај новороденчињата со перинатална асфиксија (99, 106), дури и до 80-85 % во текот на првата недела (33). Нарушената функција на црниот дроб може да се манифестира како директна хипербилирубинемија, хипоалбуминемија, коагулопатија и слаб метаболизам на лекови или билијарна екскреција. Долгорочните ефекти од неонатална црнодробна хипоксија-исхемија не се познати.

Гастроинтестинални компликации: Кај новороденчиња со хипоксично-исхемична повреда намалената ентерална исхрана е честа појава, поради редистрибуција на крвта од спланхничната циркулација до виталните органи. Постои зголемен ризик од некротизирачки ентероколитис кај доношените и новороденчињата родени близу до термин (107, 108).

Хематолошки манифестации: Тромбоцитопенија и нарушувања во коагулацијата со продолжено време на коагулација (продолжено протромбинско време [PT] и активирано парцијално тромбoplastинско време [aPTT]) се вообичаени по тешка асфиксија. Оштетувањата и супресијата на коскената срцевина придонесуваат за појава на тромбоцитопенија (33). Дисеминирана интраваскуларна коагулација (ДИК) резултира со континуирана потрошувачка на фактори на коагулација и тромбоцити (109-112). Поради акутна загуба на крв во моменти на присутен „sentinel events“ може да се развие тешка анемија при раѓање која бара итен третман.

Хипо / хипергликемија: Почетната хипергликемија е предизвикана од стрес, која е проследена со нагло опаѓање на нивото на гликоза во крвта поради зголемената потрошувачка на гликоза. Хипогликемијата е почеста кај новороденчиња со сериозно оштетување на црниот дроб поради несоодветна гликолиза (32).

Во оваа комплексна клиничка слика кај новороденчињата со хипоксично-исхемичната енцефалопатија покрај невролошката симптоматологија и зафатеноста на другите органи и органски системи со различен степен на дисфункција и клиничка манифестација, главниот проблем настанува при развивање на инсуфициенција на повеќе органи (multi-organ failure - MOF).

Мултиорганското оштетување се смета за постојана карактеристика кај неонаталниот постасфиктичен синдром. Бубрежната, кардиоваскуларната, пулмоналната и хепаталната дисфункција е забележана кај 58-88 % од новороденчињата кои имаат добар исход и 64-86 % кај новороденчињата со лош исход.

Предложени се следните критериуми за органска / системска дисфункција кај новороденчињата со хипоксично-исхемична енцефалопатија.

Бубрези:

- Анурија или олигурија ($< 1 \text{ ml/kg/h}$) 24 часа или повеќе и серумска концентрација на креатинин $> 100 \text{ mmol/l}$ или
- Анурија / олигурија > 36 часа или кој било серумски креатинин $> 125 \text{ mmol/l}$ или
- Зголемен серумски креатинин во неколку последователни мерења.

Кардиоваскуларен систем:

- Хипотензија третирана со инотроп повеќе од 24 часа за одржување на нормален крвен притисок или
- Електрокардиографски докази за миокардна исхемија.

Бели дробови:

- Потребa од поддршка со кислород $> 40 \%$ најмалку во првите 4 часа по раѓањето.

Хепар:

- Аспартат аминотрансфераза $> 100 \text{ IU/l}$ или аланин аминотрансфераза $> 100 \text{ IU/l}$ во текот на првата недела по раѓањето (86).

1.6 Типови на мозочна повреда кај новороденчиња со ХИЕ

Различни типови на мозочна повреда може да се видат кај новороденчиња со ХИЕ, кои зависат пред сè од развојниот стадиум на фетусот, тежината и времетраењето на хипоксично-исхемичниот настан. Гестациската возраст има важна улога во промените на церебралните структури по хипоксично-исхемичната повреда предизвикана од повеќе причини, вклучувајќи ги брзите развојни промени во невроните и биохемиските промени, како што е односот на екситоксична и инхибиторна експресија. Кај доносените новороденчиња невронот е најчувствителниот клеточен елемент на хипоксично-исхемичната повреда, додека

пак кај прематурните новороденчиња покрај неврните и прекурсите на олигодендроцитите претставуваат чувствителен тип клетки.

Исто така и невропатолошките карактеристики на хипоксично-исхемичната повреда варираат во зависност од видот и времетраењето на повредата и гестациската возраст на новороденчето во моментот на настанување на повредата.

Некои региони од мозокот се особено чувствителни на хипоксично-исхемична повреда, како резултат на одредени васкуларни фактори. Најчувствителни делови од мозочните структури кои се повредени по акутна тотална асфиксија кај доносите новороденчиња се постериорните и латералните делови од таламусот и nucleus lentiformis (33).

Најчести типови мозочни повреди кои настануваат кај новороденчињата со хипоксично-исхемична енцефалопатија се:

1.6.1 Церебрален едем

Церебралниот едем е чест кај новороденчињата кои претрпеле тешка хипоксично-исхемична повреда. Клеточниот едем брзо се развива и се повлекува за 7 дена. Со имиџинг техниките не може со сигурност да се открие едемот до 24 часа по појавата, поради високата содржина на вода во мозокот на новороденчето. Едемот на мозокот главно се забележува кај најтешките форми на неонатална мозочна повреда по перинатална асфиксија (113).

1.6.2 Централна повреда или повреда на базалните ганглии и таламусот

Кај ваков тип повреди, лезиите настануваат во сивата маса на базалните ганглии и таламусот и во церебралниот кортекс. Најчесто се локализирани во перироландичниот регион. Тие се билатерални, симетрични повреди. Длабоките нуклеарни структури се многу подложни на акутна перинатална хипоксично-исхемична повреда поради високата метаболна активност и високата концентрација на NMDA рецепторите. Невропатолошки, централните повреди се карактеризираат

со селективна невронска некроза на базалните ганглии и таламусот и перироландичниот кортекс, како и на хипокампусот (98). Овој тип на мозочна повреда најчесто се забележува по перинатален „sentinel events“ (114-116) и при умерено до тешки пролонгирани повреди (98). Новороденчињата со ваков тип мозочна повреда имаат потреба од поинтензивна реанимација по раѓањето, потешка форма на енцефалопатија и конвулзии (117).

Лезиите на базалните ганглии се разликуваат според обемот и тежината. Лесни лезии се фокални повреди во вентро-латералните јадра на таламусот и задниот путамен. Умерените лезии зафаќаат мултифокални области или повеќе дифузни абнормалности, кои вклучуваат неколку региони на базалните ганглии. Тешките лезии се широкораспространети што можат да ги зафатат сите области на базалните ганглии, но без да го зафатат nucleus caudatus (86).

Преживеаните новороденчиња со ваков тип мозочна повреда имаат низа функционални оштетувања, како што се: проблеми со исхраната, проблеми со говорот, слухот и видот, конвулзии и когнитивно оштетување. Кај три четвртини од новороденчињата со ХИЕ со повреда на базалните ганглии и таламусот е дијагностицирана церебрална парализа. Тежината на лезиите на базалните ганглии и таламусот е најдобар предиктор за моторни проблеми (115). Ваков тип повреда може и да не се препознае кај прематурните новороденчиња, сè додека не стане тешко одвикувањето од вентилаторната поддршка, и откако ќе се увиди дека не може да се започне со цицање или кога се присутни контрактури (118). Прематурните новороденчиња со ХИЕ кај кои во клиничката слика има изразена хипотонија од раѓање, контрактури, слаба оромоторна контрола и брз развој на спастичност на екстремитетите со централна хипотонија најчесто имаат симетрични лезии на таламусот (62).

1.6.3 Повреда на длабоките сиви јадра и мозочното стебло

Лезиите кај ваков тип повреда настануваат во базалните ганглии, таламусот и мозочното стебло (мезенцефалон, понс и медула). Невропатолошки доминира

селективна невронска некроза во базалните ганглии и таламусот во одредени јадра во мозочното стебло. Повредата во тие области добро се невровизуелизира со MRI (80).

1.6.4 Парасагитална церебрална повреда или Watershed injury

Парасагиталната повреда се карактеризира со повреда во церебралниот кортекс и/или соседната бела маса по должина на васкуларната гранична зона помеѓу главните церебрални артерии. Повредата е најчесто билатерална, но може да биде и симетрична и асиметрична. Невропатолошки доминира селективна невронска некроза која ги вклучува кортикалните неврони долж парасагиталната конвексност (98). Најтешки промени има во невроните во подлабоките кортикални слоеви, локализирани во длабоките сулкуси (119). Кај најтешките случаи, некротата се протега по целата парасагитална конвексност, а најчесто во задните парито-окципитални региони (86, 98). Овој модел на мозочна повреда се среќава по хипотензија, инфекција и хипогликемија, а сето тоа може да биде поврзано со похроничен тек и да ѝ претходи на антенатална хипоксија (86).

Новороденчињата со парасагитална церебрална повреда имаат претежно когнитивни оштетувања, без функционални моторни дефицити во детството. Когнитивни дефицити вклучуваат нарушувања во меморијата, визуелно-моторна или визуелно-перцептивна дисфункција или потенцирана хиперактивност, во отсуство на функционални моторни проблеми (120-123). Бидејќи ваков тип мозочна повреда клинички се манифестира со нарушен говор и когниција (124, 125) тој може да биде порелевантен за предвидување на долгорочен исход кај училишни деца или адолесценти.

1.6.5 Глобален (целосен) тип мозочна повреда

Најтежок тип мозочна повреда е глобалниот кој се карактеризира со дифузна лезија на мозокот. Доминантна е широкораспространетата невронска некроза во сите делови од мозокот (кортекс, длабоки сиви јадра, мозочно стебло). Клинички глобалниот модел се појавува по многу тешка и пролонгирана повреда (98). Со

помош на невроимиџинг техниките на снимање, ваквиот тип мозочни промени се регистрира преку дифузен сигнал кој може да изгледа нормално, но квантитативните мерења при снимањето можат да бидат абнормални (126).

Пациенти со тешка форма на ХИЕ најчесто завршуваат летално. Кај ретко преживеаните новороденчиња се развива мултицистична енцефаломалација (86).

1.6.6 Повреда на белата маса

Повредата на белата маса може да биде примарна или секундарна. Примарната повреда на белата маса се карактеризира со повреда на парасагиталната и перивентрикуларната бела маса. Перивентрикуларно постојат фокални некротични лезии опкружени со поголеми региони на дифузна реактивна глиоза. Ваков тип на мозочни лезии е особено чест кај прематурни новороденчиња и кај новороденчиња со енцефалопатија кои се родени близу до термин (127). Повредите на белата маса кај новороденчињата со ХИЕ е поврзана со хориоамнионитис, намалена плацентарна матурација (128), хипогликемија (129) и патолошки генски мутации (130).

1.6.7 Церебеларна повреда

Повредата на малиот мозок ретко се препознава кај новороденчињата со ХИЕ. Експерименталните студии на примати и невропатолошките студии кај новороденчиња со ХИЕ потврдија дека церебеларните неврони се чувствителни на хипоксично-исхемична повреда (131). Постои корелација меѓу церебеларните абнормалности и микроглијалната активација кај новороденчињата со ХИЕ (132-134).

1.6.8 Повреда на мамиларните тела

Акутната повреда на мамиларните тела кај ХИЕ, дури и по терапевтска хипотермија, најдобро се забележуваат на T2-W аксијална слика. Лезијата може да се појави истовремено и со други типови на мозочна повреда или изолирано и по третман со терапевтска хипотермија. Важно е да се детектираат повредите на

мамиларните тела, бидејќи ваков тип на лезии се поврзани со значителни проблеми со меморијата во рана училишна возраст. Подоцна направените невроимицинг следења покажуваат атрофија на ткивото (135, 136).

1.6.9 Хронични лезии

Церебрална атрофија е крајна фаза на губење на клетките во мозокот. Вакви специфични патолошки лезии во мозокот во крајниот стадиум се препознаваат по многу години од почетната хипоксично-исхемична повреда (33).

Status marmoratus, базалните ганглии и таламусот имаат изглед на мермер. Ваква промена обично се развива приближно после 6 месеци од тешка перинатална хипоксично-исхемична повреда. Патохистолошки доминира абнормална миелинизација на глијалните снопови наместо неврони.

Улегирија (Ulegiria) е форма на мозочна промена која се јавува во длабочината на кортикалните сулкуси и е најверојатно предизвикана од watershed injury. Хроничната фаза на овој процес води до развој на гируси во форма на печурки, поради губење на длабоката сива маса во сулкусите (137).

1.7 Imaging и неврофизиолошки методи за дијагноза на ХИЕ

Раното препознавање на новороденчиња со најголем ризик за нарушен невроразвој, кои би имале корист од дополнителни невропротективни лекови е многу важно, особено ако се земе предвид дека новороденчињата можат да покажат сосем мали симптоми на церебрална повреда во првичниот период по хипоксично-исхемичниот настан (138).

1.7.1 Кранијална ултрасонографија

Кранијалната ултрасонографија вклучувајќи го и Color Doppler-от е корисен и лесен метод за да се исклучат структурни абнормалности, да се откријат калцификати и цисти предизвикани од вирусни инфекции, да се детектира атрофија

која укажува на долгорочно оштетување и да се идентификуваат различни степени на крвање (86). Секвенционирани ултрасонографски снимања на мозокот кај новороденчиња со ХИЕ се важни за одредување на типот на мозочната повреда и времето на нејзината појава, еволуцијата на хипоксично-исхемичната повреда, но и од ефектите од третманот со терапевтска хипотермија и прогнозата (139-141). Кранијалната ултрасонографија треба да се направи при прием и да се повтори најмалку двапати во текот на првата недела за да се процени промената на каква било повреда. При првичните снимања мозочните структури можат да изгледаат нормално, но не се исклучува можност за развој на некој тип мозочна повреда (80).

Церебралниот едем е неспецифичен наод добиен со кранијална ултрасонографија, кој ја поддржува дијагнозата за хипоксија-исхемија, но истиот не се јавува секогаш. Ултразвучно церебралниот едем се карактеризира со губење на нормалните анатомски структури со заматени сулкуси и затворени интрахемисферични фисури. Во коморите присуството на „slit-like“ знакот во првиот ден од животот е многу неспецифичен наод. По акутна и тешка хипоксија-исхемија, промените на базалните ганглии и таламусот можат да се видат 24-48 часа по раѓањето, како фокални зони на зголемена ехогеност (86, 118). Карактеристични и перзистентни промени во базалните ганглии и таламусот детектирани со кранијална ултрасонографија и потврдени со MRI, укажуваат на лоша прогноза (142). Последователните ултрасонографски снимања можат да покажат венрикуломегалија и кортикална атрофија (143). Промените во сигналот на белата маса, доколку се видат при прием на новороденчето, сугерираат за антенатален почеток на промените. Color Doppler-от на сагиталниот синус може да се користи за дијагностицирање или исклучување на синовенска тромбоза (33).

1.7.2 Компјутеризирана томографија (КТ)

Компјутеризираната томографија е помалку сензитивна во однос на MRI за откривање на промени во централните сиви јадра, што најчесто се среќава кај новороденчиња со присутна ХИЕ. Намалениот сигнал во белата маса тешко може да

се разликува од нормалната немиелинизирана бела маса. КТ дава добри податоци кај новороденчиња после многу трауматично породување кај кои постои сомнение за екстрааксијално крвавење (33).

1.7.3 Магнетна резонанција (Magnetic resonance imaging-MRI)

Хипоксично-исхемичните промени во мозокот можат да се препознаат со методи со подобра резолуција, чувствителност и специфичност, за разлика од кранијалната ултрасонографија и компјутеризираната томографија. Магнетната резонанција е најчувствителниот, специфичен метод за процена на новороденчиња со ХИЕ (144, 145). Типовите на мозочна повреда можат да бидат очигледни и во првите 4-7 дена со класичната магнетна резонанција и со Diffusion-weighted imaging (DWI) (80, 86, 146).

MRI може безбедно да се изведе за време на терапевтската хипотермија без прекин на третманот (147, 148). Притоа таа може да го покаже степенот на повредата до вториот ден од животот (149, 150).

Препорачливо е да се направи МРИ и во втората недела за да се видат многубројни различни мозочни повреди (80). DWI овозможува рано откривање на едем и на тој начин придонесува за дијагностицирање на повредата во првите денови од животот. Овој метод претставува „златен стандард“ на невроимицинг техниките за снимање, со кој се предвидува невролошкиот исход кај новороденчињата со ХИЕ, но за жал тој е ограничен за примена во првите часови по раѓањето (152).

Магнетната резонанција (MRI) и протонската магнетна резонантна спектроскопија (1H-MRS) се имицинг методи за визуелизирање на лезиите во мозокот при ХИЕ, вклучувајќи промени во белата маса, PVL, цисти, вентрикуломегалија, одложена миелинизација (153). MRS ги мери локалните биохемиски промени во мозокот (17). Овие методи нудат одлични предикторни можности за исходот и невролошкиот развој кај новороденчиња со ХИЕ (154). Но, раното скенирање од првиот до вториот ден можат да изгледаат нормално (143).

При споредба на 1H-MRS и DWI на првиот ден од раѓањето е потврдено дека 1H-MRS попрецизно ја прикажува тежината на повредата во оваа многу рана фаза (157), но сепак потребни се дополнителни докази за негова рутинска употреба.

Магнетна резонантна ангиографија (МРА) може дополнително да помогне во прикажување на абнормалниот артериски проток во случаи на емболизација или дисекција. Синовенската тромбоза иако е ретко застапена кај случаи со ХИЕ, сепак може да се детектира со магнетна резонантна венографија (МРВ) (158).

1.7.4 Електроенцефалографија (ЕЕГ)

Неврофизиологијата има голема улога за одредување на тежината и сериозноста на повредата кај новороденчиња со ХИЕ (86). Континуираниот ЕЕГ мониторинг е „златен стандард“ за детекција на неонаталните конвулзии. Половина од новороденчињата со ХИЕ кои се третираат со терапевтска хипотермија имаат ЕЕГ-потврдени конвулзии, а до 20 % имаат status epilepticus. Ризикот за конвулзии е уште поголем кај новороденчињата кај кои не е спроведена терапевтска хипотермија (159). Корелацијата меѓу ЕЕГ промените и невроразвојниот исход кај новороденчињата со ХИЕ е позната со децении (160, 161).

Амплитудната електроенцефалографија (аЕЕГ) и повеќеканалната електроенцефалографија (ЕЕГ) се моќни алатки за дијагноза и предвидување на невролошкиот исход кај доносени новороденчиња со ХИЕ. Наодите на зголемен дисконтинуитет, намалени брзи фреквенции и активности и намалени амплитуди во првиот и вториот постнатален ден кај новороденчињата од 27-32 гестациска недела покажува висока предиктивна можност за невролошки развој. Континуираното следење со видео ЕЕГ е сигурен метод за дијагноза на конвулзиите, но да се обезбеди 24-часовно неонатално ЕЕГ следење е ограничено во повеќето здравствени центри (162, 163).

Комбинацијата од клиничката состојба и карактеристиките на ЕЕГ промените прикажани во повеќеканалното ЕЕГ се во фаза на истражување. Се предлага примена

на современи модели со машинско учење (163) за рано препознавање на ризикот од конвулзии кај новороденчиња со ХИЕ.

1.7.5 Cerebral Near-infrared spectroscopy (cNIRS)

Cerebral near-infrared spectroscopy (cNIRS) претставува неинвазивен метод за следење на церебралната оксигенација и перфузија кај новороденчето (164). Со cNIRS се мери регионалната церебрална кислородна сатурација (rSO_2), која е одраз на рамнотежата меѓу кислородниот дотур и неговата потрошувачка. По раѓањето, rSO_2 се зголемува од 40 % на 56 %, па дури и до 78 % во првите два дена, а потоа се стабилизира помеѓу 55 % и 85 % (165). Оваа техника ја следи церебралната метаболна динамика во различни делови од мозокот и има прогностичко значење за ХИЕ кај доносени новороденчиња. Критериумите за употреба на NIRS кај прематурни новороденчиња со ХИЕ не се целосно дефинирани (17).

cNIRS е особено важен за примена кај новороденчиња со ХИЕ кај кои се спроведува терапевтска хипотермија и во фазата на затоплување, при што се овозможува неинвазивно следење на промените во оксигенацијата и перфузијата.

Примената на техники како што е cNIRS за предвидување на невроразвојниот исход кај новороденчиња со ХИЕ може да биде важна за развој и индивидуализирање на сегашните и идните невропротективни терапевтски стратегии (168).

1.8 Биомаркери за детекција на ХИЕ

Со примена на познатите клинички критериуми за ХИЕ се пропуштаат околу 20 % од новороденчињата со негативен исход (169). Потребни се сигурни биомаркери за препознавање и рано откривање на ХИЕ, за да се постави рана дијагноза за повреда на мозокот и негов соодветен третман (170).

Многу од испитуваните биомаркери имаат ниски предиктивни вредности во откривање повреда на нервите. Базниот дефицит (172) и концентрациите на лактат на фетусот покажуваат непрецизна врска со ХИЕ (173). Од друга страна пак, нивото на

лактати во крвта кај новороденчињата со ХИЕ се смета за ран биомаркер кој може да го предвиди стадиумот на енцефалопатијата (174,175).

Многу од достапните биомаркери можат да разликуваат лесна од тешка форма на ХИЕ, но тие не се во можност да го предвидат исходот кај новороденчиња со умерена форма на ХИЕ (86).

Истражувани се голем број биомаркери, а притоа ниту еден од нив не е посебно дефинитивен и одлучувачки за откривање на ХИЕ.

Две групи биомаркери се истражувани кај новороденчиња со ХИЕ. Тоа се плацентарните и постнаталните биомаркери.

1.8.1 Плацентарни биомаркери

Оваа група ги анализира биоактивните супстанции во крвта од плацентата или од папочната врвца.

- Цитокини

Цитокините во крвта од папочната врвца интензивно се испитуваат кај новороденчиња со ХИЕ за да се олесни навремената дијагноза и последователниот третман. Нивоата на IL-6 и IL-16 кај новороденчиња со ХИЕ се покачени во споредба со здравите новороденчиња (176-178). Исто така, забележителни се повисоки концентрации на цитокини кај потешките форми на ХИЕ (179).

- Молекуларни протеини

S100 B (S100 calcium-binding protein B) е протеин со трофична функција во развојот на нервниот систем што води до прекумерно производство на NO и последователно смрт на астроцитите. Потврдено е покачено ниво на S100 B во крвта од папочната врвца кај новороденчиња по перинатална асфиксија (180).

Neurofilament light chain protein (NFL) се користи како дополнителен биомаркер за повреда на невроните како резултат на перинатална асфиксија (181). Нивоата на NFL од папочната врвца не корелираат со тежината на енцефалопатијата. Затоа NFL може да има улога во дијагнозата на асфиксија, но не може да ја определи тежината на ХИЕ.

Покачени нивоа на netrin-1 (NT-1), neuron-specific enolase (NSE), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) и Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) се детектирани во крвта од папочната врвца кај новороденчиња со ХИЕ. Невротоксичната е поврзана со NT-1 и NSE (182). GFAP е со повисока концентрација кај тешки форми на ХИЕ во споредба со лесната форма (183, 184).

C-terminal hydrolase L1 (UCHL-1) е молекуларен протеин кој сè уште се истражува кај новороденчиња со присутна ХИЕ.

Inter-alpha Inhibitor Proteins (IAIPs) е биомаркер што многу се испитува во последната деценија заради дијагноза и справување со состојби поврзани со системско воспаление. Со оглед на познатата воспалителна каскада кај ХИЕ, IAIPs исто така се евалуирани кај неа. Концентрацијата на IAIPs во крвта од папочната врвца кај новороденчиња со ХИЕ е намалена кај умерени или тешки форми. Оттаму произлегува дека ваков тип на биомаркер би бил корисен за стратификација или определба на ризикот кај новороденчиња со ХИЕ (185).

1.8.2 Постнатални биомаркери

Со оваа група биомаркери се испитува крвта на новороденчето со ХИЕ по раѓањето, во одредени временски интервали.

- Цитокин

Серумските нивоа на цитокини кај новороденчиња со ХИЕ се значително поголеми за IL1 β , IL6, и TNF α во споредба со здравите новороденчиња. Негативен невролошки исход по хипоксично-исхемична повреда е во корелација со зголемено

ниво на TNF α . Кај новороденчиња третирани со терапевтска хипотермија е забележано намалување на серумските нивоа на TNF α , 12 часа по третманот (186-188). Се претпоставува дека TNF α и сродните цитокини можат да имаат потенцијален ефект за дијагноза на ХИЕ и нејзиниот третман (189, 190).

- Молекуларни протеини

Зголемени нивоа на молекуларни протеински биомаркери поврзани со оштетување на мозокот кај новороденчиња се забележани 12 часа по раѓањето. Голем дел од овие биомаркери корелираат со тежината на асфиксијата (191). Концентрациите на молекуларните протеини - LDH, S100 B, NSE, GFAP, UCH-L1 и серумскиот амилоид А се препознаени кај новороденчиња со перинатална асфиксија (81, 184, 191). Повисоки нивоа на GFAP се забележани кај новороденчиња со умерена или тешка форма на ХИЕ во споредба со оние со лесна форма на ХИЕ (179, 183).

Тау протеинот е корисен биомаркер за определување на лесни и умерени форми на ХИЕ. Овој биомаркер би имал големо клиничко значење при одлучување за справување со ХИЕ во првите 6 часа од раѓањето (181).

Иако овие соединенија можат да ја прикажат сериозноста и тежината на ХИЕ, сепак имаат ограничена предиктивна вредност за долгорочен невноразвоен исход, поради недостатокот на специфичното потекло во мозокот (33).

Најновите насоки во истражувањето на биомаркерите за ХИЕ се однесуваат на комбинирање и составување панел од биомаркери кои можат да понудат попрецизно предвидување отколку едноставно мерење со поединечни биомаркери.

1.9 Терапија и невропротекција кај новороденчиња со ХИЕ

Иницијалниот фокус за третман кај новороденчињата со ХИЕ започнува со ефективна реанимација во првиот час по раѓањето, со цел да се овозможи оптимална транзиција на феталната во неонатална циркулација и да се воспостави ефикасна

перфузија и оксигенација, со што би се избегнала појава на хипероксија, хипокапнеја и хипертермија.

Пред 2005 година третманот на новороденчињата со хипоксично-исхемична енцефалопатија бил ограничен на супортивна нега, без специфична терапија насочена кон мозочната повреда. Поодамнешни истражувања потврдуваат висока стапка на смртност кај тешката форма на ХИЕ (192) и тешко невноразвојно оштетување кај 48-100 % од преживеаните новороденчиња со тешка форма на ХИЕ (121, 122, 193, 194). Во периодот од 2005-2011 година биле направени 6 рандомизирани контролни истражувања за третман со хипотермија кај новороденчиња со умерена и тешка ХИЕ, со што се потврдила користа од употребата на ваква терапија. Овие студии потврдиле дека употребата на терапевтска хипотермија кај новороденчиња со умерена или тешка ХИЕ води до намален морталитет, инвалидитет и зголемено преживување без невролошки нарушувања на возраст од 18 до 22 месеци (195-200).

Современо прифатен тераписки модел за ХИЕ е терапевтската хипотермија. Терапевтската хипотермија се врши според стандардни протоколи за селективно ладење на главата (selective head cooling) или ладење на целото тело (whole body cooling). При ладење на целото тело ректалната температура се намалува на 33-34 °C за 72 часа, додека пак при селективното ладење температурата на телото се одржува на 34-35 °C (33). Клиничките испитувања потврдуваат дека двете методи имаат невропротективен ефект (201). Општ стандард за започнување на третманот со хипотермија е т. н. „тераписки прозорец“ во првите 6 часа од раѓањето, кога енергетскиот метаболизам сè уште не е намален. Тоа е периодот на латентна фаза, кога терапевтската хипотермија има за цел да ја спречи повредата предизвикана од секундарната енергетска инсуфициенција (202). Таа делува на намалување на церебралниот метаболизам и потрошувачката на АТФ и влијае на редукција на голем број интрацеребрални метаболички процеси поврзани со рана генска активација (201). Со хипотермијата се предизвикува супресија на инфламаторниот одговор и

апоптозата. Исто така, таа води и до намалување и спречување на формирање на слободни радикали и NO (37).

Критериумите за вклучување на новороденчиња за третман со терапевтска хипотермија се разликуваат во различни земји во светот, но тие обично се однесуваат на новороденчињата кај кои постои доказ за фетален и/или неонатален дистрес поврзан со умерена до тешка енцефалопатија (203). Најчесто користени за терапевтска хипотермија кај новороденчиња со ХИЕ се критериумите предложени од National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (196).

1. Демографски критериуми:

- гестациска возраст ≥ 36 гестациска недела,
- родилна тежина ≥ 1800 грами,
- до 6 часа од раѓање.

2. Биохемиски критериуми

- Ацидо-базен статус во првиот час (крв од папочна врвца или од крвта на новороденчето) $\text{pH} \leq 7,0$ или $\text{BE} \geq -16 \text{ mmol/L}$.
- Ако новороденчето има $\text{pH} \geq 7,0$, но $\leq 7,15$ или има BE помеѓу -10 и -15,9 mmol/L или ако нема ацидо-базен статус во првиот час од раѓањето, тогаш е потребно да се преземат следните дополнителни критериуми:
 - А) Акутни „sentinel events“ (плацентарна абрупција, руптура на матка, пролабирана папочна врвца ...) и
 - Б) Apgar score ≤ 5 во 10 минути или потреба од механичка поддршка најмалку 10 минути по раѓањето.

Потребно е да се исполни барем еден од горенаведените главни биохемиски критериуми за да се применат клиничките критериуми.

3. Клинички критериуми

Новороденчето мора да има умерена или тешка форма на ХИЕ според критериумите за тежина на ХИЕ, кои опфаќаат ниво на свесност, тонус, рефлeksi и Автономен нервен систем.

Доколку новороденчето има конвулзии и ги исполнува демографските и биохемиските критериуми, автоматски ги исполнува клиничките критериуми бидејќи конвулзиите се важен симптом кај умерена и тешка форма на ХИЕ.

Терапевтската хипотермија треба да трае 72 часа, проследена со повторно загревање на 0,5 °C / час (204, 205). Пасивното загревање ќе продолжи во следните 4 часа кај selective head cooling или 6 часа кај whole-body cooling (206).

Останува дискутабилно прашањето зошто понекогаш терапевтската хипотермија е неуспешна кај новороденчињата со ХИЕ. Забележано е дека 29 % од лекуваните новороденчиња сè уште развиваат попреченост и покрај спроведената терапевтска хипотермија (42, 207). Една од можните причини е несоодветната дијагноза за ХИЕ, која вклучува други причини за енцефалопатија како конгенитални аномалии, метаболопатии, генетска абнормалност, синдроми. Од друга страна, кај голем број случаи постои висока фреквенција на „sentinel events“ пред породувањето, како што се: абрупција на плацента, пролапс на папочна врвца, руптура на матка, за кои е нејасно точното време на започнување на хипоксично-исхемичниот настан. Можно е кај некои новороденчиња хипоксијата-исхемијата да започне неколку часа пред раѓањето, а терапевтската хипотермија да започне 6 часа по раѓањето, што всушност го прекршува стандардниот „терапевтски прозорец“ за отпочнување на третманот (208). Сепак се претпоставува дека третманот со терапевтска хипотермија може да биде неефикасен кај новороденчиња кај кои хипоксично-исхемичната повреда е тригерирана од интраутерин воспалителен карактер (209).

Терапевтската хипотермија е стандарден терапевтски модел кој се применува кај доносите новороденчиња со ХИЕ во високоразвиените земји. Но во земјите во развој и нискоразвиените земји овој терапевтски пристап не дава подобри резултати

кај новороденчињата со ХИЕ (210). Во овие земји терапевтската хипотермија е асоцирана со поголем број на крвавења и тромбоцитопенија (211).

Не е докажано дека подолготрајна или подлабока хипотермија е корисна за новороденчиња со ХИЕ (212).

Лесната форма на ХИЕ е, исто така поврзана со ризик од когнитивни и моторни оштетувања (213, 214). Некои ретроспективни студии сугерираат дека терапевтската хипотермија може да биде корисна кај ваква форма на ХИЕ, поради намалена инциденција од повреди на мозокот на MRI и подобрени когнитивни резултати (215-217). Но, сè уште е во фаза на истражување примената на хипотермијата кај новороденчиња со лесна форма на ХИЕ за да се процени долгорочниот бенефит или пак, нејзиниот штетен ефект (218).

За прематурни новороденчиња со ХИЕ не постои специфичен третман. Важно е да се одржи балансот во ацидо-базниот статус, избегнувајќи хипокапнеа и одржување на нормален крвен притисок. Кај прематурните новороденчиња посебно треба да се внимава на можни компликации како резултат на хипо / хипергликемија, тромбоцитопенија, коагулопатија и хеморагија. Примената на терапевтската хипотермија кај овие мали и незрели новороденчиња може да има штетен ефект врз хемодинамската и физиолошката стабилност (219, 220). Во услови на хипотермија кривата на дисоцијација на хемоглобин се поместува кон лево и ја намалува достапноста на кислородот во ткивото со што се нарушува оксигенацијата кај недоносените новороденчиња со тешки респираторни морбидитети (31).

Терапевтската хипотермија кај прематурните новороденчиња го зголемува ризикот од започнување или влошување на проблемите поврзани со прематуритетот, како што се: интракранијални крвавења, некротизирачки ентероколитис и коагулопатија, во споредба со доносените новороденчиња (208).

Во случај кога неонаталниот оддел не е опремен со апаратура за ладење, тогаш пасивното ладење (passive cooling) може да се спроведе кај новороденчињата

кои ги исполнуваат критериумите. За да се спроведе пасивното ладење се исклучува грејачот или инкубаторот, новороденчето е без облека и не се покрива со ќебе. Температурата се следи на секои 15 до 30 минути. Пасивното ладење може да ѝ претходи на терапевтската хипотермија во првите 6 часа (221). Пасивното ладење може да започне уште при транспорт на новороденчето со ХИЕ до соодветниот центар. На тој начин побрзо се намалува температурата што води до подобри резултати (222).

Невропротекцијата има за цел намалување на акутната мозочна повреда или зајакнување на невропластичноста. Клучниот концепт на невропластичност се базира на рано препознавање на новороденчињата со ХИЕ, превенција од промени на физиолошките параметри (pCO_2 , температура, крвен притисок), справување со болката, рана дијагноза и третман на конвулзиите, одржување на нормогликемија, третман на ацидоза и оптимален баланс на течности, електролити и калциум (80).

Точниот механизам на невропротекција на хипотермијата не е доволно јасен, но се поврзува со: намален глутамат, намален метаболизам и потрошувачка на енергија на мозочното ткиво, намалување на ацидозата во невроните и поттикнување на синтезата на протеините, намалување на синтезата на леукотриени, намалено оштетување на крвно-мозочната бариера и едем на мозокот, инхибиција на слободните радикали, инхибиција на клеточната апоптоза и/или инхибиција на слободни радикали и реакција на липиден пероксид (23). Невропротекцијата е поуспешна кај новороденчиња со умерена енцефалопатија за разлика од оние со тешка форма на ХИЕ (33). Во невроразвојните следења кај деца до 7-годишна возраст е прикажано дека терапевтската хипотермија значително ја намалува појавата на церебрална парализа, за разлика од децата кај кои не е применета хипотермија (223).

Најефикасен третман на ХИЕ би претставувал терапевтска хипотермија во комбинација со фармаколошка терапија кои заеднички би влијаеле на деструктивните процеси предизвикани од хипоксично-исхемичниот напад.

Потенцијални невропротективни агенси кои се проучуваат за постнатален третман на новороденчиња со ХИЕ се мелатонин, еритропоетин, N-acetylcystein, алопуринол, селективни NOs инхибитори, caffeine citrate, топирамат, силденафил и благородни гасови (ксенон, аргон) (224-226). Поновите студии се фокусираат и на испитување на невропротективниот потенцијал на клинички достапните антиинфламаторни лекови. За многу од овие терапии, сè уште не е одредено оптималното дозирање и времето за давање на терапијата (227).

Мелатонинот се лачи од епифизата и влијае на некои биолошки функции во дневно-ноќниот ритам. Мелатонинот делува и како антиоксидант и има антиапоптоичен ефект. Во фаза на истражување е комбинираната терапија на лесна хипотермија со мелатонин која го намалува оксидативниот стрес, го подобрува преживувањето и невролошкиот развој на возраст од 6 месеци, кај новороденчиња со умерена / тешка ХИЕ (228).

Рекомбинантниот еритропоетин (ЕПО) има моќни антиинфламаторни својства. Во претклиничките студии се потврди дека тој може да се користи за репрограмирање на микроглија клетките за корисни функции (229). Невропротективниот ефект на ЕПО се поврзува со стимулација на фактори на раст, како и со васкуларен ендотелен фактор на раст и невротрофичниот фактор. Рандомизираниите студии во кои е применета умерена хипотермија и употреба на високи дози на еритропоетин кај новороденчиња со ХИЕ покажуваат намалени мозочни промени потврдени со MRI и подобрена моторна функција во првата година (23, 230, 231).

Невропротективната функција на *N-acetylcystein* се поврзува со фактот дека тој е претходник на глутатионот и може да дејствува како антиоксиданс и чистач на слободните радикали од кислородот (33).

Силденафилот е инхибитор на фосфодиестераза тип 5, кој веќе се користи кај новороденчиња за третман на пулмонална хипертензија. Утврдено е дека ја спречува

смртта на невроните, ја подобрува неврогенезата и синаптичката пластичност и ги подобрува моторните резултати во претклиничките модели на ХИЕ (232-234).

Ксенонон е благороден гас, кој делува како неконкурентен антагонист на поттипот NMDA на рецепторот на глутамат. Тој ја намалува ексцитотоксичноста и апоптозата (235), но досегашните студии не потврдиле подобрување на мозочните промени на MRI или подобар невроразвоен исход (225, 236).

Caffeine citrat кој долги години се користи кај прематурните новороденчиња за превенција на апнеја на прематуритет, беше истражуван како невропротективен агенс кај новороденчињата со ХИЕ. Истражувањата потврдуваат дека го намалува умереното до тешко оштетување на мозокот само кога се дава директно по хипоксично-исхемичниот настан, но не 6, 12 или 24 часа по раѓање (237).

Топирамат е антиконвулзив кој се користи за лекување на неонатални конвулзии, со потенцијални невропротективни својства, првенствено преку анти-ексцитаторните механизми. Сепак, сè уште нема јасни докази за позитивни невропротективни ефекти кај новороденчиња со ХИЕ (238).

Во експериментална фаза се истражувањата за употребата на канабонидите и азитромицинот како можна фармакотерапија за ХИЕ (239, 240).

Ембрионалните матични клетки имаат потенцијал да се диференцираат во хематопоезиски, нервни или мезенхимални матични клетки. Во неврорегенеративните стратегии за протекција и третман на ХИЕ се истражуваат и клетки од крв од папочната врвца, мезенхималните матични клетки и нервните матични клетки (241). Од сите нив мезенхималните матични клетки се можен третман поради нивните неврорегенеративни и важни имунолошко-модулирачки дејства (242-245).

2. МОТИВ

1. Перинаталната и неонаталната смртност во нашата земја е повисока во споредба со развиените земји, но и со некои од соседните земји. ХИЕ е значителен дел од овој факт. Иако постои намалување на неонаталниот морталитет во РС Македонија, сепак доенечкиот морталитет и морталитетот кај деца под 5 години е повисок.
2. Досега во РС Македонија нема клиничко истражување и доволно податоци за неонаталната хипоксично-исхемична енцефалопатија кај прематурните и доношените новороденчиња.
3. ХИЕ е специфичен ентитет кој може да доведе до тешки невробихејвиорални нарушувања во понатмошниот развој на детето.
4. ХИЕ е голем предизвик за рано препознавање.
5. Предизвик е да се направи правилна процена на хипоксично-исхемичната повреда, како причина за неонаталната енцефалопатија и диференцијално дијагностички да се разликува од другите причини за неонатална енцефалопатија.
6. Потребна е примена и на соодветна терапија заснована на соодветната процена на тежината на ХИЕ.
7. Потребна е примена на прифатена дефиниција и разгледување на вредноста на предложените дефиниции во наши услови.
8. Соодветна класификација на тежината на ХИЕ.
9. Потребно е рано препознавање на високоризичните новороденчиња со ХИЕ за рана невроразвојна интервенција во тек на првите години од животот.
10. Препознавање на најчестите коморбидитети кај прематурните и доношените новороденчиња со ХИЕ и нивното влијание врз невроразвојниот исход.

3. ЦЕЛИ

3.1 Примарни цели

1. Да се одредат разликите меѓу доношените и недоношените новороденчиња со ХИЕ преку анализа на новороденчињата родени на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство и хоспитализирани на Одделот за неонатална интензивна нега и терапија (ОИИТ).
2. Да се одреди фреквенцијата на оваа кондиција во голема терцијарна болница со околу 4 000 раѓања годишно.

3.2 Секундарни цели

1. Да се одредат најзначајните разлики во ризик факторите кај мајката, новороденчето и плацентата кај прематурните и доношените новороденчиња.
2. Да се направи соодветна класификација на тежината на ХИЕ преку скоринг системите за тежина на ХИЕ (Sarnat & Sarnat Scoring system, Thompson Scoring system).
3. Да се направи процена и компарација на тежината на ХИЕ преку наведените системи кај доцно прематурните и доношените новороденчиња.
4. Да се анализира ХИЕ кај новородени со сепса, анемија, респираторен дистрес синдром и други коморбидитети (хипокалцемија, хипогликемија, хипергликемија...).
5. Бидејќи новородените со мала родилна тежина имаат посебна физиологија и патофизиологија, да се направи анализа на ХИЕ кај новородени со мала и голема родилна тежина (SGA, LGA).
6. Да се анализираат последиците на ХИЕ во однос на физичкиот и менталниот статус и инциденцијата на овие промени со примена на психометриски тестови на возраст од една година.

4. ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

Ретроспективно-проспективна опсервациска студија во тек на 3 години е спроведена на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство, на Одделот за неонатална интензивна нега и терапија (ОИИТ), во Скопје. Студијата го опфати периодот од 1 јануари 2021 до 31 декември 2023 година.

Студијата претставува анализа на перипарталните и интрапарталните промени кои можат да доведат до ХИЕ од мајката, плацентата, новороденчето, како и начинот на раѓање кај новороденчиња со ХИЕ на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство и хоспитализирани на Одделот за неонатална интензивна нега и терапија, во Скопје.

Во студијата се вклучени 110 новороденчиња со ХИЕ. Новороденчињата се поделени во две групи: доносени ≥ 37 г.н. и прематурни новороденчиња ≥ 25 г.н. до 36 г.н. со ХИЕ. Направена е и дополнителна стратификација на прематурните новороденчиња на: Extremely preterm (< 28 gn), Very preterm (28-32 gn), Moderate to late preterm (33-36 gn) (246).

Инклузиони критериуми: доносени новороденчиња ≥ 37 г.н. и прематурни новороденчиња ≥ 25 до 36 гестациска недела со ХИЕ. Критериумите според American College of Obstetricians and Gynecologists (2019) (42) за ХИЕ при акутна перипартална или интрапартална промена, како и критериумите за доносени новороденчиња предложени од Gillam-Krakauer M et al. (2021) (57) и дијагностичките критериуми за ХИЕ кај прематурни новороденчиња предложени од Goragondanahalli KR et al. (2016) (17) се користени за вклучување на новороденчињата во оваа студија.

Ексклузиони критериуми: новороденчиња со конгенитални аномалии, хромозомски абнормалности, прематурни новороденчиња < 24 гестациска недела (новороденчиња кои спаѓаат во т.н. „сива зона на вијабилност“) (247, 248).

Во групите на новороденчињата со ХИЕ се анализирани следните варијабли:

1. Демографски карактеристики кај мајката: возраст, националност, занимање, образование, брачна состојба.

2. Карактеристики во врска со бременоста и начинот на раѓање: начин на забременување (спонтано, IVF et ET), број на бремености, контроли во бременоста, eclampsia, preeclampsia, PIH-pregnancy induced hypertension, DM gestationes, oligohidramnion, polyhidramnion, IUGR-intrauterine growth retardation, инфекции (colpitis, chorioamnionitis, уринарни инфекции), SARS COVID19+, пушење, начин на раѓање (спонтано, царски рез), околуплодова вода, промени на папочната врвца, плацентарни абнормалности (дефектна постелка, абрупција на плацента), повреда на утерус, fetal distress.

3. Карактеристики на новороденчето: родилна тежина, родилна должина, гестациска недела, пол, соодветност за гестациска недела (AGA, SGA, LGA), Apgar score, ацидо-базен статус на раѓање, хипокалцемија, хипомагнезијемија, хипогликемија, хипергликемија, хипокапнеа, покачено ниво на LDH, невролошки статус, потреба од механичка вентилација (инванзивна / неинванзивна), FiO₂ во прв час од раѓање, multi-organ failure, метаболна ацидоза повеќе од 24 часа, исход.

Новороденчињата по однос на родилната тежина беа поделени според СЗО (WHO) класификацијата (249):

Табела 5: Класификација на новороденчиња според родилна тежина

Прематурни новороденчиња	Доносени новороденчиња
Extremely Low Birth Weight (ELBW) < 1000 g	2 501- 4 000 g
Very Low Birth Weight (VLBW) 1 001-1 500 g	> 4 000 g
Low Birth Weight (LBW) 1 501-2 500 g	

Соодветноста за гестациската недела ги опфаќа категориите на:

- SGA (Small for Gestational Age) дефинирано како родилна тежина за гестациската возраст < 10-тиот перцентил (250).
- AGA (Appropriate for Gestational Age) родилна тежина меѓу 10-90-тиот перцентил.
- LGA (Large for Gestational Age) дефинирано како родилна тежина за гестациската возраст > 90-тиот перцентил (251).

Apgar score (1959) (252) беше одреден во првата, петтата и десеттата минута по раѓањето, а ги опфаќаше следните карактеристики кај новороденчето: боја на кожа, пулс, дишење, рефлекс, тонус.

Со ацидо-базниот статус на раѓање се следени следните параметри: pH, pO₂, pCO₂, HCO₃⁻, BE, sO₂, lactati. За биохемиска анализа на ацидо-базниот статус беше употребен биохемискиот апарат RAPID Point 500 Simens.

Проследено е присуството на хипокапнеа во првиот ден од раѓање кај новороденчињата со ХИЕ, преку анализа на pCO₂ од ацидо-базниот статус. Умерена хипокапнеа беше дефинирана како вредност на pCO₂ помала од 3,3 kPa (24,7 mmHg), а тешка хипокапнеја како вредност на pCO₂ помала од 2,6 kPa (19,5 mmHg) (253).

Присуството на нарушена гликозна хомеостаза во првите 12 часа од раѓањето беше анализирана кај новороденчиња со ХИЕ. Хипергликемијата беше дефинирана како гликоза >150 mg / dl или > 8,3 mmol/l (254), а хипогликемијата како гликоза ≤ 40 mg/dl или ≤ 2,2 mmol/l (255).

Промените во нивото на калциум и магнезиум беа следени кај сите новороденчиња, а анализирани беа и хипокалцемијата и хипомагнезијемијата. За доношените и недоносени новороденчиња со телесна тежина ≥ 1500 g, хипокалцемијата беше дефинирана како јонизиран Ca²⁺ < 4,4 mg/dL (<1,1 mmol/L). За

недоносените со многу ниска родилна тежина (VLBW; BW 1000 -1500 g) и новороденчињата со екстремно ниска родилна тежина (ELBW; BW < 1000 g), хипокалцемијата беше дефинирана како јонизирана $\text{Ca}^{2+} < 4 \text{ mg/dL}$ ($< 1 \text{ mmol/L}$) (256). Хипомагнезијемијата беше дефинирана како серумски $\text{Mg}^{2+} < 0,66 \text{ mmol/l}$ ($< 1,6 \text{ mg/dl}$) (257). За биохемиска анализа на јонограмот и гликемијата беше употребен биохемиски Architect Plus c4000.

Кај новороденчињата беше направен комплетен неонатален преглед и невролошки статус, со следење на тонусот, рефлексите, фонтанелата и појавата на конвулзии. Невролошкиот статус и кондиција на возраст од една година беше проследена кај децата со ХИЕ.

За степенување на тежината на ХИЕ беше употребена модифицирана скала на Sarnat & Sarnat за тежината на ХИЕ (2019) (69) и Thompson Score систем за тежината на ХИЕ (1997) (68) кај доносените и доцна прематурни новороденчиња.

Промените во мозочните структури беа анализирани со трансфонтанелна кранијална ултрасонографија и магнетна резонанција (MRI). Класификацијата на интракранијалните крвавења беше степенувана од I-IV според класификацијата на Papile (1978) (258).

Кај испитуваните новороденчиња беа разгледани и можните коморбидитети:

1. Примарна анемија / анемија

Преку анализа на параметрите од крвната слика (Hb (g/l), Ht(l/l), Eг ($10 \times 12/\text{l}$)) беше дефинирана анемијата и потребата од супституција со трансфузија на еритроцити.

2. Инфекции (неспецифична неонатална инфекција, сепса, бронхопневмонија)

Позитивните инфламаторни маркери (CRP, procalcitonin, тромбоцитопенија) и позитивната хемокултура беа применети како критериуми за неонатална сепса.

3. Респираторен дистрес синдром (РДС)

За одредување на РДС кај новороденчињата беа применети следните критериуми: Silverman-Andersen Score (1956) за прематурни новороденчиња (259) и Downe's Score (1970) за доносни новороденчиња (260), рендгенграфија на бели дробови, FiO_2 во првиот час од раѓање, потреба од механичка вентилација, потреба од сурфактант.

Класификацијата за тежината на РДС по рендгенграфските наоди беше направена според скалата на Giedion (261): стадиум I-ретикулогрануларен изглед на бели дробови; стадиум II-ретикулогрануларен изглед со воздушни бронхограми; стадиум III-ретикулогрануларен изглед со млечно стакло со воздушни бронхограми; стадиум IV - „white lung“.

За новороденчињата кои имаа потреба од сурфактант користен беше природен сурфактант (poractant-alfa) во доза 200 mg/kg, аплициран ендотрахеално по претходна интубација преку ендотрахеален тубус или по LISA (less invasive surfactant administration) метод.

4. Проблеми со слухот

Направена беше проценка на слухот со OAE (Otoacoustic Emissions) screening кај сите новороденчиња. Употребен беше апарат Otometrics, Madsen AccuScreen. TE, type 1077.

5. Проблеми со видот

Кај прематурните новороденчиња во склоп на скрининг програмата за прематурна ретинопатија, беше направена проценка на видот од страна на офталмолог.

За психодинамското следење на децата на возраст од една година беше користен Griffiths Mental Development Scales (GMDS), со анализа на следните потскали: A-

локомоторика, В-персонално-социјални односи, С-слух и говор, D-координација око и рака, Е-перформанси (способности), F-практично резонирање (262). Резултатите се проценети за секоја потскала, а беше пресметан и вкупниот општ количник (Q.A). Вредностите на вкупниот општ количник ≥ 90 се сметаат за нормални, 80-89 лесна попреченост, 70-79 умерена попреченост и < 70 за тешка попреченост (263). Психодинамските тестови беа спроведени од страна на сертифициран дефектолог за развојно следење на високоризични деца на Клиниката за детски болести во Скопје.

Можните вродени метаболни и генетски причини можеа да се иследат во колаборација со Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf и/или UCL GOS Institute of Child Health/Great Ormond Street Hospital for Children-London (писма со поддршка во прилог).

5. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Статистичката обработка на податоците добиени од истражувањето беше направена со статистичката програма Statistical Package for the Social Sciences programme (SPSS Inc, Chicago, Illinois) верзија 25.0. За тестирање на дистрибуцијата на податоците беа користени Kolmogorov-Smirnov и Shapiro Wilk's W test.

Квалитативните варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви. Квантитативните варијабли се прикажани со просек, минимални и максимални вредности, стандардна варијација, медијана и интерквартилен ранг.

За споредување на екстремно прематурните, многу прематурните, доцна прематурните и доносените новороденчиња во однос на квалитативните податоци беа користени Chi-square и Fisher's exact test, квантитативните варијабли меѓу четирите групи новороденчиња беа споредувани со Analysis of Variance (post-hoc Tukey honest test) и Kruskal-Wallis test (post-hoc Mann-Whitney U test), во зависност од дистрибуцијата на податоците.

Статистичката сигнификантност беше дефинирана на ниво на $p < 0,05$.

6. РЕЗУЛТАТИ

Во студијата беа вклучени 110 новороденчиња со ХИЕ. Новороденчињата беа поделени во две групи: доносени ≥ 37 г.н. и прематурни новороденчиња ≥ 25 г.н. до 36 г.н. со ХИЕ. Направена беше и дополнителна стратификација на прематурните новороденчиња на: екстремно прематурни (< 28 г.н.), многу прематурни (28-32 г.н.), доцна прематурни (33-36 г.н.).

Табела 6: Испитувани групи новороденчиња со ХИЕ

Гестациска недела	< 28 г.н. n (%)	28 – 32 г.н. n (%)	33 – 36 г.н. n (%)	≥ 37 г.н. n (%)
	13 (11, 81 %)	33 (30 %)	42 (38,18 %)	22 (20 %)

Во период од три години вкупната фреквенција на ХИЕ беше 9,2 на 1 000 живородени.

Мајките кои се породиле со доносени (≥ 37 г.н.) и прематурни (< 28 г.н., 28-32 г.н. и 33-36 г.н.) новороденчиња имаа слична возраст. Статистички несигнификантна беше разликата во возраста на мајките од овие групи новороденчиња ($p = 0,31$). Просечната возраст на мајките кои се породиле пред 28 г.н. беше $28,6 \pm 4,5$ години, $30,3 \pm 5,9$ години беше просечната возраст на мајките кои се породиле меѓу 28 и 32 г.н., $27,7 \pm 5,8$ години беше просечната возраст на мајките кои се породиле меѓу 33 и 36 г.н., мајките кои се породиле по 37 г.н. беа на просечна возраст од $28,7 \pm 6,7$ години.

Табела 7: Просечна возраст на мајките во испитуваните групи

Гестациска недела	Возраст на мајка (години)	
	mean $\pm$ SD	min – max
< 28 г.н.	$28,6 \pm 4,5$	20 – 37
28 – 32 г.н.	$30,3 \pm 5,9$	18 – 40
33 – 36 г.н.	$27,7 \pm 5,8$	14 – 38
≥ 37 г.н.	$28,7 \pm 6,7$	16 – 43
p-level	$F = 1,19$ $p = 0,31$ < 28 vs ≥ 37 $p = 0,999$ $28 - 32$ vs ≥ 37 $p = 0,78$ $33 - 36$ vs ≥ 37 $p = 0,9$	

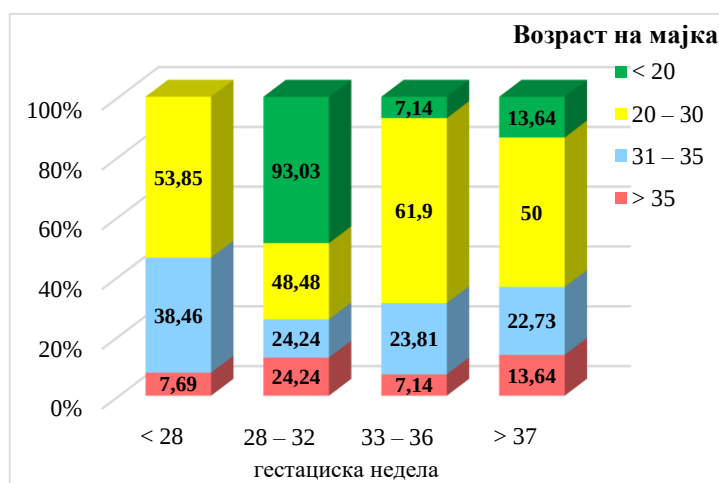
F(Analysis of Variance)

Возраста на мајките беше анализирана во 4 возрасни групи: помлади од 20 години, 20-30, 31-35 и постари од 35 години. Мајките кои се породиле пред 28 г.н., 28-32 г.н., 33-36 г.н. и ≥ 37 г.н. најчесто беа на возраст 20-30 години (53,85 %, 48,48 %, 61,9 % и 50 %, соодветно), следено со возраст од 31 до 35 години (38,46 %, 24,24 %, 23,81 % и 22,73 %, соодветно). Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во возрасната дистрибуција на мајките кои се породиле пред 28 г.н. и по 37 г.н. ($p = 0,56$), 28-32 г.н. и по 37 г.н. ($p = 0,49$), 33-36 г.н. и по 37 г.н. ($p = 0,59$).

Табела 8: Возрасни групи на мајките во испитуваните групи

Возраст на мајка (години)	Гестациска недела				
	N	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
< 20	7	0	1 (3,03)	3 (7,14)	3 (13,64)
20 – 30	60	7 (53,85)	16 (48,48)	26 (61,9)	11 (50)
31 – 35	28	5 (38,46)	8 (24,24)	10 (23,81)	5 (22,73)
> 35	15	1 (7,69)	8 (24,24)	3 (7,14)	3 (13,64)
p-level		< 28 vs ≥ 37 $p = 0,56$ 28 – 32 vs ≥ 37 $p = 0,49$ 33 – 36 vs ≥ 37 $p = 0,59$			

p(Fisher's exact test)



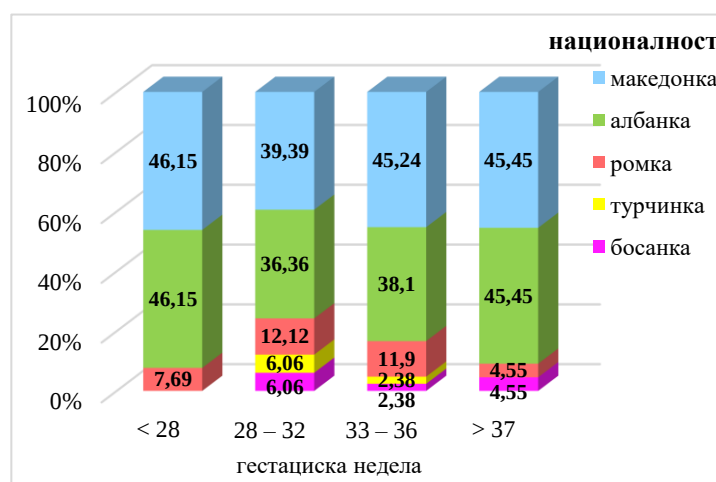
Слика 1: Приказ на возрасните групи на мајките во однос на гестациските недели

Во табела 9 е прикажана дистрибуцијата на националноста на мајките во зависност од гестациската недела кога се породиле.

Табела 9: Зачестеност на националната припадност на мајката

Националност на мајката	Гестациска недела				
	n	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
Македонка	48	6 (46,15)	13 (39,39)	19 (45,24)	10 (45,45)
Албанка	44	6 (46,15)	12 (36,36)	16 (38,10)	10 (45,45)
Ромка	11	1 (7,69)	4 (12,12)	5 (11,9)	1 (4,55)
Други	7	0	4 (12,12)	2 (4,76)	1 (4,55)
Вкупно	110	13	33	42	22
p-level		< 28 vs ≥ 37 p=1,0 28 – 32 vs ≥ 37 p=0,64 33 – 36 vs ≥ 37 p=0,88			

p(Fisher's exact test)



Слика 2: Зачестеност на националната припадност на мајките

Македонки и Албанки подеднакво и најчесто се застапени во групата породени пред 28 г.н. (46,15 % поединечно). Македонки најчесто се застапени во групата породени меѓу 28-32 и 33-36 г.н. (39,39 % и 45,24 %, соодветно). Македонки и Албанки подеднакво и најчесто се застапени во групата на доносени новороденчиња (45,45 % поединечно). Од ромска националност беа 12,12 % мајки кои се породиле меѓу 28-32 г.н., 4,76 % мајки кои се породиле 33-36 г.н. и 4,55 % мајки кои се породиле ≥ 37. Статистички несигнификантна беше разликата во етничката структура на мајките кои се породиле пред 28 г.н. наспроти мајките кои се породиле ≥ 37 г.н. ($p = 1,0$), мајките кои се породиле 28-32 г.н. наспроти мајките кои

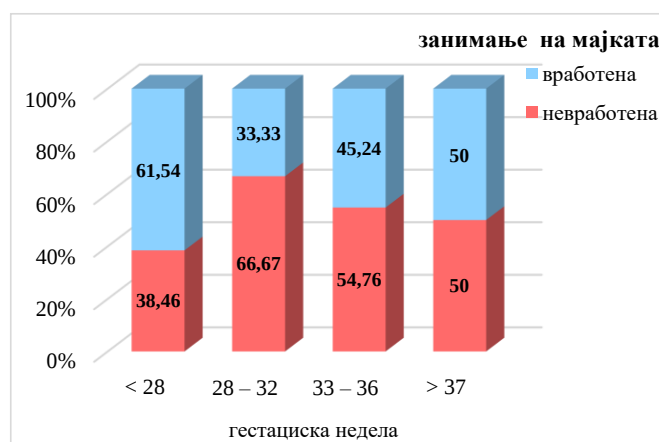
се породиле ≥ 37 г.н. ($p = 0,64$) и мајките кои се породиле од 33-36 г.н. наспроти мајките кои се породиле ≥ 37 г.н. ($p = 0,88$).

Мајките од трите групи кои се породиле пред терминот наспроти мајките кои се породиле со доносени новороденчиња не се разликуваа сигнификантно во однос на нивното занимање (вработени / невработени) ($p = 0,51$; $p = 0,216$ и $p = 0,717$), соодветно за разликата меѓу < 28 наспроти ≥ 37 , 28-32 наспроти ≥ 37 , 33-36 наспроти ≥ 37 г.н.). Мајките кои се породиле < 28 г.н. незначајно почесто од мајките породени со доносени новороденчиња беа вработени (61,54 % наспроти 50 %), мајките кои се породиле меѓу 28 и 32 г.н. и 33 и 36 г.н. незначајно поретко од мајките породени со доносени новороденчиња беа вработени (33,33 % наспроти 50 % и 45,24 % наспроти 50 %, соодветно).

Табела 10: Занимање на мајката во испитуваните групи

Занимање на мајката	Гестациска недела				
	N	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
вработена	49	8 (61,54)	11 (33,33)	19 (45,24)	11 (50)
невработена	61	5 (38,46)	22 (66,67)	23 (54,76)	11 (50)
вкупно	110	13	33	42	22
p-level	< 28 vs ≥ 37 $X^2 = 0,44$ $p = 0,51$ $28 - 32$ vs ≥ 37 $X^2 = 1,53$ $p = 0,216$ $33 - 36$ vs ≥ 37 $X^2 = 0,13$ $p = 0,717$				

X^2 (Chi-square test)



Слика 3: Зачестеност на занимање на мајката во испитуваните групи

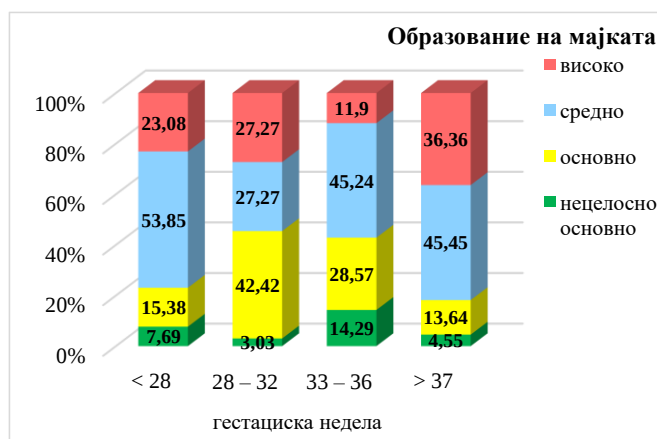
Статистички несигнификантна беше разликата во нивото на образование меѓу мајките кои се породиле < 28 и ≥ 37 г.н. ($p = 0,94$), меѓу мајките кои се породиле

од 28-32 и ≥ 37 г.н. ($p = 0,11$) и меѓу мајките кои се породиле меѓу 33-36 и ≥ 37 г.н. ($p = 0,09$). Високо образование најчесто имаа завршено мајките кои се породиле со доносно новороденче (36,36 %), наспроти 23,08 %; 27,27 % и 11,9 % кои се породиле со прематурно новороденче (< 28 , 28-32 и 33-36 г.н., соодветно); средно образование најчесто имаа завршено мајките кои се породиле со прематурно новороденче, пред 28 г.н. (53,85 %), основно образование најчесто имаа завршено мајките кои се породиле од 28-32 г.н. (42,42 %), не оформиле основно образование најчесто мајките кои се породиле меѓу 33-36 г.н. (14,29 %).

Табела 11: Степен на образование на мајките кај испитуваните групи

Образование на мајката	Гестациска недела				
	N	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
Високо	25	3 (23,08)	9 (27,27)	5 (11,9)	8 (36,36)
Средно	45	7 (53,85)	9 (27,27)	19 (45,24)	10 (45,45)
Основно	31	2 (15,38)	14 (42,42)	12 (28,57)	3 (13,64)
нецелосно основно	9	1 (7,69)	1 (3,03)	6 (14,29)	1 (4,55)
Вкупно	110	13	33	42	22
p-level	< 28 vs ≥ 37 $p = 0,94$ $28 - 32$ vs ≥ 37 $p = 0,11$ $33 - 36$ vs ≥ 37 $p = 0,09$				

p(Fisher's exact test)



Слика 4: Степен на образование на мајките кај испитуваните групи

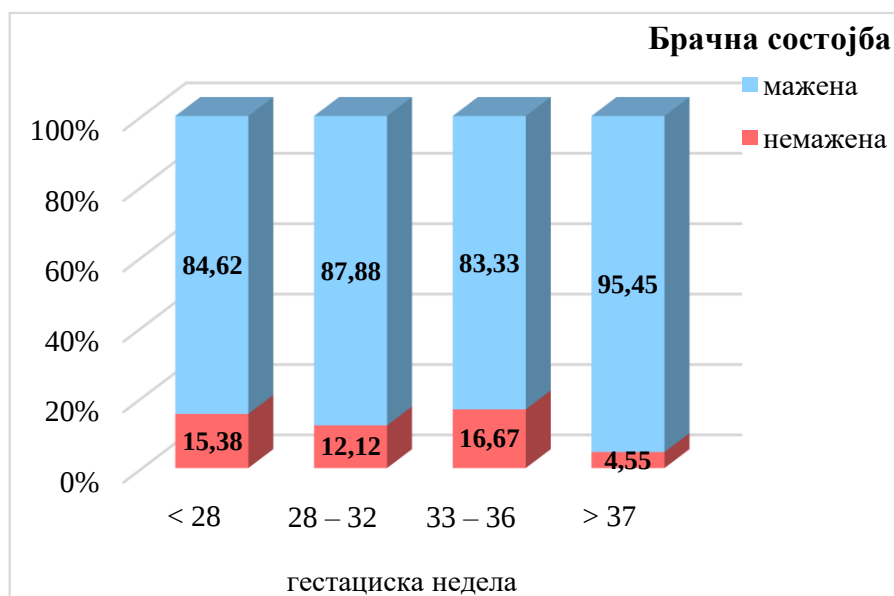
Мажени пациентки доминираа во сите групи во однос на гестациската недела, најчесто во групата кои се породиле со прематурни новороденчиња (95,45 %), следено со породени меѓу 28-32 г.н. (87,88 %), < 28 г.н. (84,62 %) и од 33-36 г.н.

(83,33 %). Тестираните разлики меѓу групите мајки породени предвреме наспроти групата мајки кои се породиле во термин во однос на брачната состојба беа статистички несигнификантни ($p = 0,541$; $p = 0,638$ и $p = 0,245$, соодветно за разликата помеѓу < 28 наспроти ≥ 37 ; $28 - 32$ наспроти ≥ 37 ; и $33 - 36$ наспроти ≥ 37 г.н.).

Табела 12: Брачна состојба на мајките кај испитуваните групи

Брачна состојба	Гестациска недела				
	N	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
мажена	96	11 (84,62)	29 (87,88)	35 (83,33)	21 (95,45)
немажена	14	2 (15,38)	4 (12,12)	7 (16,67)	1 (4,55)
вкупно	110	13	33	42	22
p-level	< 28 vs ≥ 37 $p = 0,541$ $28 - 32$ vs ≥ 37 $p = 0,638$ $33 - 36$ vs ≥ 37 $p = 0,245$				

p(Fisher's exact test)

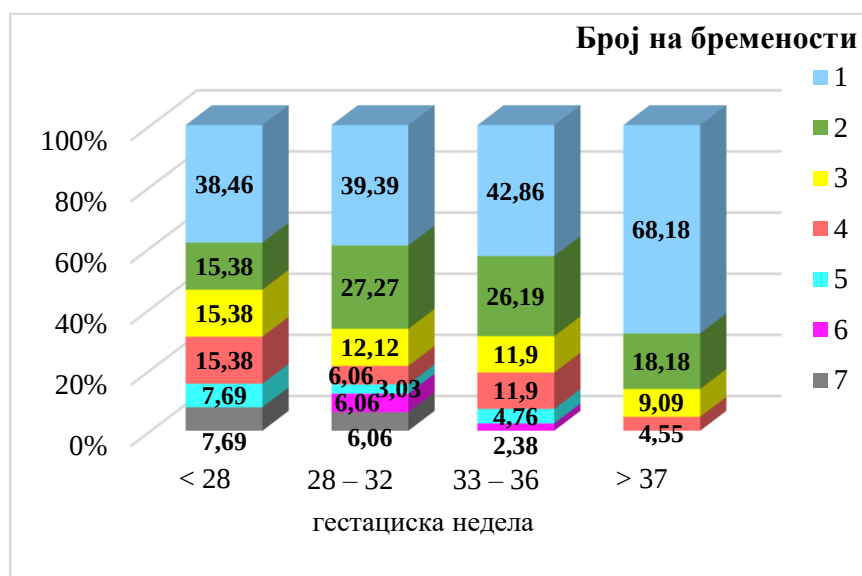


Слика 5: Брачна состојба на мајките кај испитуваните групи

Во табела 13 е прикажана зачестеноста на бројот на бремености во однос на гестациската недела на породување.

Табела 13: Број на бремености на мајките

Број на бремености	Гестациска недела				
	n	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥37 n (%)
1	51	5 (38,46)	13 (39,39)	18 (42,86)	15 (68,18)
2	26	2 (15,38)	9 (27,27)	11 (26,19)	4 (18,18)
3	13	2 (15,38)	4 (12,12)	5 (11,9)	2 (9,09)
4	10	2 (15,38)	2 (6,06)	5 (11,9)	1 (4,55)
5	4	1 (7,69)	1 (3,03)	2 (4,76)	0
6	3	0	2 (6,06)	1 (2,38)	0
7	3	1 (7,69)	2 (6,06)	0	0
Вкупно	110	13	33	42	22



Слика 6: Приказ на бројот на бремености на мајките

Бројот на бремености се движеше од 1 до 7 во групите мајки кои се породиле пред 28 и 28-32 г.н., од 1 до 6 во групата кои се породиле меѓу 33-36 и од 1 до 4 во групата кои се породиле по 37 г.н. Во сите групи доминираат прворотките. Согласно вредноста на медијаната, половина пациентки од трите групи кои се породиле предвреме имаат повеќе од 2 бремености, половина пациентки кои се породиле во термин имаат повеќе од 1 бременост. Бројот на бремености не се разликуваше сигнификантно меѓу групите: < 28 наспроти ≥ 37 г.н., $p = 0,2$; 28 – 32 наспроти ≥ 37 г.н., $p = 0,21$; 33 – 36 наспроти ≥ 37 г.н., $p = 0,4$.

Табела 14: Средна вредност на бројот на бремености на мајките

Гестациска недела	Број на бремености		
	mean $\pm$ SD	min – max	median (IQR)]
< 28	2,7 $\pm$ 1,9	1 – 7	2 (1 – 4)
28 – 32	2,5 $\pm$ 1,8	1 – 7	2 (1 – 3)
33 – 36	2,2 $\pm$ 1,3	1 – 6	2 (1 – 3)
≥ 37	1,5 $\pm$ 0,9	1 – 4	1 (1 – 2)
p-level	$H = 6,64 \quad p = 0,0845$ $< 28 \text{ vs } \geq 37 \quad p = 0,27$ $28 - 32 \text{ vs } \geq 37 \quad p = 0,21$ $33 - 36 \text{ vs } \geq 37 \quad p = 0,4$		

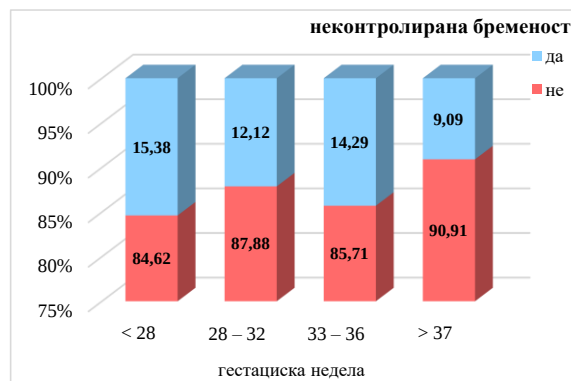
H(Kruskal-Wallis)

Неконтролирани бремености несигнификантно почесто беа застапени кај мајките кои се породиле < 28 г.н. споредено со мајките кои се породиле ≥ 37 г.н. (15,38 % наспроти 9,09 %, $p = 0,618$), несигнификантно почесто кај мајките кои се породиле меѓу 28-32 г.н. споредено со мајките кои се породиле ≥ 37 г.н. (12,12 % наспроти 9,09 %, $p = 1,0$), несигнификантно почесто кај мајките кои се породиле меѓу 33-36 г.н. споредено со мајките кои се породиле ≥ 37 г.н. (14,29 % наспроти 9,09 %, $p = 0,7$).

Табела 15: Неконтролирана бременост

Неконтролирана бременост	Гестациска недела				
	n	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
Да	14	2 (15,38)	4 (12,12)	6 (14,29)	2 (9,09)
Не	96	11 (84,62)	29 (87,88)	36 (85,71)	20 (90,91)
Вкупно	110	13	33	42	22
p-level	$< 28 \text{ vs } \geq 37 \quad p = 0,618$ $28 - 32 \text{ vs } \geq 37 \quad p = 1,0$ $33 - 36 \text{ vs } \geq 37 \quad p = 0,7$				

p(Fisher's exact test)



Слика 7: Неконтролирана бременост

Еклампсија имаше само една пациентка, од групата породени меѓу 28-32 г.н.

Табела 16: Еклампсија кај мајките во тек на бременоста

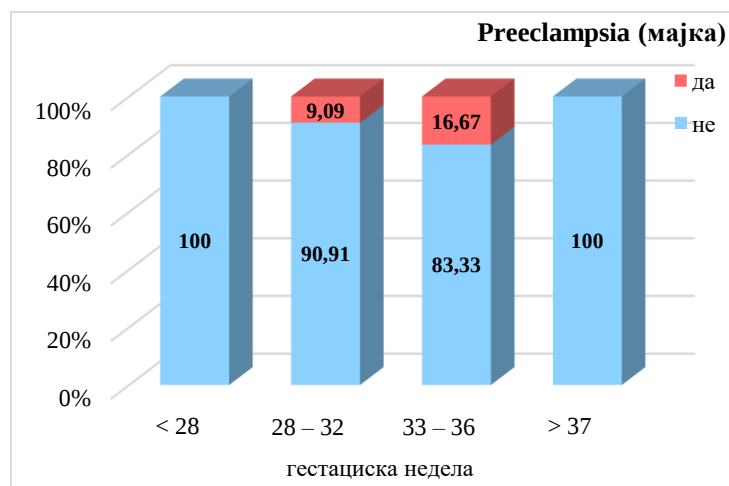
Eclampsia (мајка)	Гестациска недела				
	n	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
Да	1	0	1 (3,03)	0	0
Не	109	13 (100)	32 (96,97)	42 (100)	22 (100)
Вкупно	110	13	33	42	22

Прееклампсија беше дијагностицирана само кај мајки кои се породиле предвреме, 9,09 % кои се породиле меѓу 28-32 г.н. и 16,67 % кои се породиле од 33-36 г.н. Разликата меѓу овие две групи во однос на групата ≥ 37 г.н. не беше статистички сигнификантна ($p > 0,05$).

Табела 17: Приказ на прееклампсија кај мајките во тек на бременоста

Preeclampsia (мајка)	Гестациска недела				
	n	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
да	10	0	3 (9,09)	7 (16,67)	0
не	100	13 (100)	30 (90,91)	35 (83,33)	22 (100)
вкупно	110	13	33	42	22
p-level	28 – 32 vs ≥ 37 $p = 0,267$ 33 – 36 vs ≥ 37 $p = 0,085$				

p(Fisher's exact test)



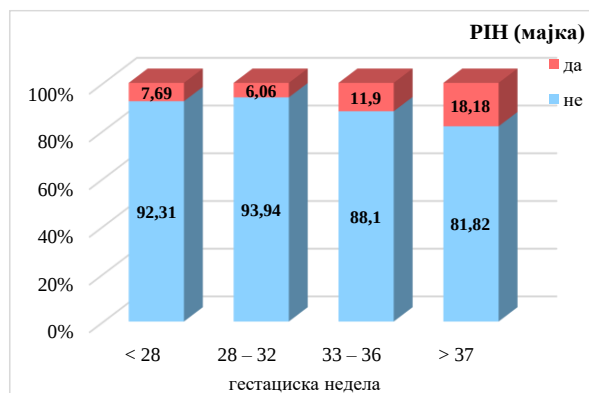
Слика 8: Приказ на прееклампсија кај мајките во тек на бременоста

Тестираните разлики меѓу групите мајки породени со прематурни наспроти групата мајки кои се породиле со доносени новороденчиња во однос на зачестеноста на РИН беа статистички несигнификантни ($p = 0,63$, $p = 0,2$ и $p = 0,48$, соодветно за разликата помеѓу < 28 наспроти ≥ 37 г.н.; $28 - 32$ наспроти ≥ 37 г.н.; и $33 - 36$ наспроти ≥ 37 г.н. Хипертензија индуцирана во бременост имаа 7,69 % мајки кои се породиле пред 28 г.н.; 6,06 % мајки кои се породиле меѓу 28-32 г.н.; 11,9 % мајки кои се породиле 33-36 г.н.; и 18,18 % мајки кои се породиле ≥ 37 г.н.

Табела 18: Хипертензија индуцирана во тек на бременоста

РИН (мајка)	Гестациска недела				
	N	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
Да	12	1 (7,69)	2 (6,06)	5 (11,9)	4 (18,18)
Не	98	12 (92,31)	31 (93,94)	37 (88,1)	18 (81,82)
вкупно	110	13	33	42	22
p-level	< 28 vs ≥ 37 $p = 0,63$ $28 - 32$ vs ≥ 37 $p = 0,2$ $33 - 36$ vs ≥ 37 $p = 0,48$				

p(Fisher's exact test)



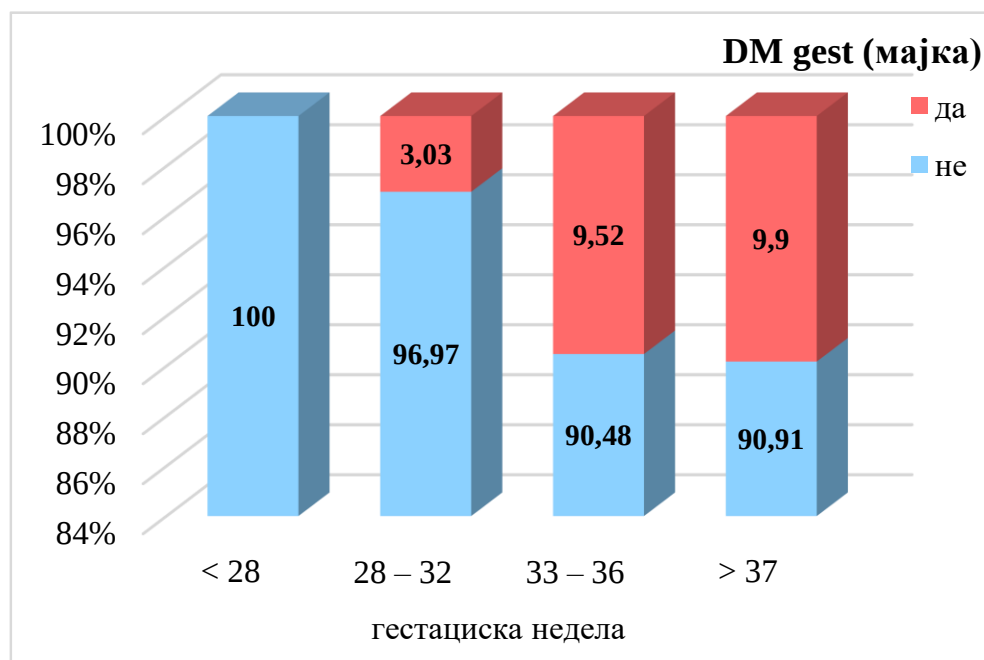
Слика 9: Хипертензија индуцирана во тек на бременоста

Со гестациски дијабетес беа регистрирани 3,03 % мајки кои се породиле меѓу 28-32 г.н.; 9,52 % мајки кои се породиле од 33-36 г.н. и 9,9 % мајки породени по 37 г.н. Статистички несигнификантни беа разликите во зачестеноста на гестациски дијабетес меѓу мајките породени < 28 наспроти ≥ 37 г.н. ($p = 0,52$); меѓу мајките породени од 28-32 наспроти ≥ 37 г.н. ($p = 0,56$) и меѓу мајките породени од 33-36 наспроти ≥ 37 г.н. ($p = 1,0$).

Табела 19: Зачестеност на гестациски дијабетес кај мајките

DM gestationes (мајка)	Гестациска недела				
	N	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
Да	7	0	1 (3,03)	4 (9,52)	2 (9,9)
Не	103	13 (100)	32 (96,97)	38 (90,48)	20 (90,91)
Вкупно	110	13	33	42	22
p-level	< 28 vs ≥ 37 p = 0,52 28 – 32 vs ≥ 37 p = 0,56 33 – 36 vs ≥ 37 p = 1,0				

p(Fisher's exact test)



Слика 10: Зачестеност на гестациски дијабетес кај мајките

Олигохидрамнион пренатално беше регистриран кај 21,21 % во групата меѓу 28-32 г.н.; 21,43 % во групата од 33-36 г.н.; 9,09 % во групата по 37 г.н. Полихидрамнион пренатално беше регистриран кај 4,76 % во групата 33-36 г.н. и 4,55 % во групата по 37 г.н. Олигохидрамнион и полихидрамнион несигнификантно различно беше регистриран кај трите групи мајки кои се породиле предвреме во споредба со мајките кои се породиле во термин ($p > 0,05$).

Табела 20: Олигохидрамнион и полихидрамнион кај мајките во тек на бременоста

	Гестациска недела				
	n	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
Oligohydramnion					
Да	18	0	7 (21,21)	9 (21,43)	2 (9,09)
Не	92	13 (100)	26 (78,79)	33 (78,57)	20 (90,91)
Вкупно	110	13	33	42	22
p-level		< 28 vs ≥ 37 p = 0,52 28 – 32 vs ≥ 37 p = 0,29 33 – 36 vs ≥ 37 p = 0,3			
Polihydramnion					
Да	3	0	0	2 (4,76)	1 (4,55)
Не	107	13 (100)	33 (100)	40 (95,24)	21 (95,45)
Вкупно	110	13	33	42	22
p-level		< 28 vs ≥ 37 p = 1,0 28 – 32 vs ≥ 37 p = 0,40 33 – 36 vs ≥ 37 p = 1,0			

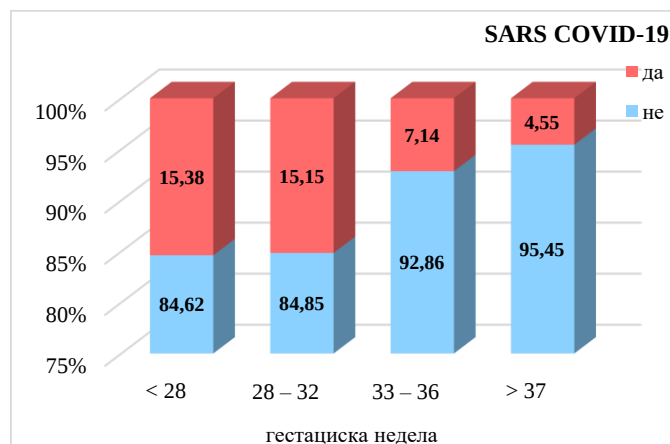
p(Fisher's exact test)

SARS-COVID-19 позитивни при породување биле 11 (10 %) жени од вкупно испитувани 110, чии новороденчиња имале ХИЕ. Стратифицирани по групи 15,38 % се регистрирани пред 28 г.н.; 15,15 % во групата од 28-32 г.н.; 7,14 % во групата од 33-36 г.н., сите несигнификантно почесто од мајките породени со доносени новороденчиња со ХИЕ (p = 0,541, p = 0,384, p = 1,0, соодветно).

Табела 21: Зачестеност на SARS-COVID-19 позитивни мајки при породување

SARS COVID-19+	Гестациска недела				
	N	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
Да	11	2 (15,38)	5 (15,15)	3 (7,14)	1 (4,55)
Не	99	11 (84,62)	28 (84,85)	39 (92,86)	21 (95,45)
вкупно	110	13	33	42	22
p-level	< 28 vs ≥ 37 p = 0,541 28 – 32 vs ≥ 37 p = 0,384 33 – 36 vs ≥ 37 p = 1,0				

p(Fisher's exact test)



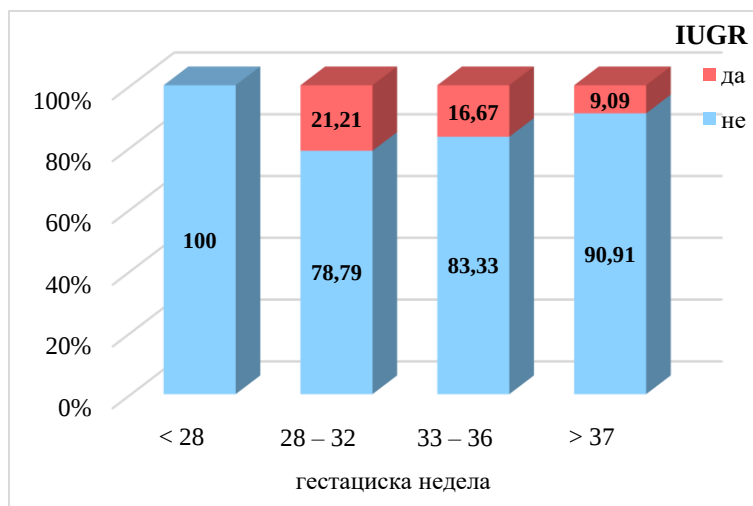
Слика 11: Зачестеност на SARS-COVID-19 позитивни мајки при породување

Кај сите анализирани новороденчиња со ХИЕ интраутерин застој во растот беше детектиран кај 16 (14,5 %). Интраутерин застој во растот беше забележан кај 21,21 % во тек на бременоста во групата меѓу 28-32 г.н.; 16,67 % во групата од 33-36 г.н. и 9,09 % во групата по 37 г.н. Статистички несигнификантна беше разликата во дистрибуција на мајки со / без IUGR меѓу породените пред 28 и по 37 г.н. ($p = 0,52$), меѓу породените 28-32 и по 37 г.н. ($p = 0,29$), меѓу породените 33-36 и по 37 г.н. ($p = 0,71$).

Табела 22: Зачестеност на интраутерин застој во растот во тек на бременоста

IUGR	Гестациска недела				
	N	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
Да	16	0	7 (21,21)	7 (16,67)	2 (9,09)
Не	94	13 (100)	26 (78,79)	35 (83,33)	20 (90,91)
Вкупно	110	13	33	42	22
p-level	< 28 vs ≥ 37 $p = 0,52$ 28 – 32 vs ≥ 37 $p = 0,29$ 33 – 36 vs ≥ 37 $p = 0,71$				

p(Fisher's exact test)



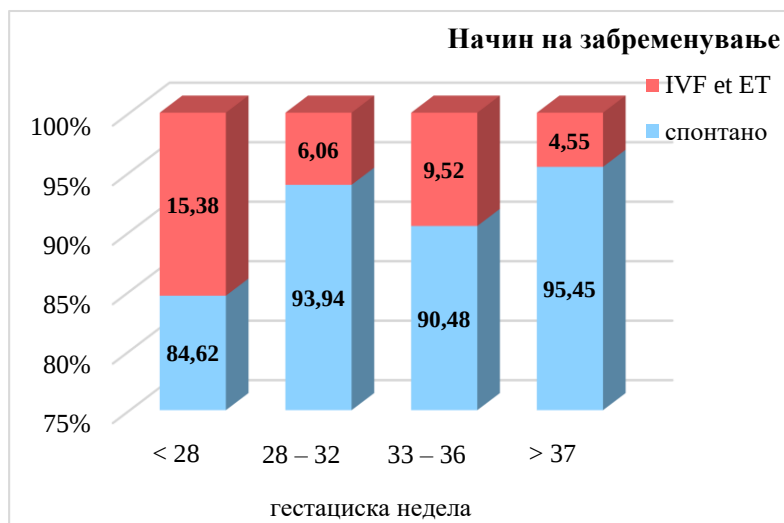
Слика 12: Зачестеност на интраутерин застој во растот во тек на бременоста

Со IVF et ET забремениле само 9 (8,18 %) мајки сите новороденчиња со ХИЕ. Спонтано забремениле најчесто мајките кои се породиле со доносено новороденче (95,45 %), несигнификантно почесто од мајките кои се породени со прематурно новороденче со ХИЕ: 84,62 % породени пред 28 г.н. ($p = 0,54$); 93,94 % породени меѓу 28-32 г.н. ($p = 1,0$) и 90,48 % породени од 33-36 г.н. ($p = 0,652$).

Табела 23: Начин на забременување на мајките

Начин на забременување	Гестациска недела				
	n	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
Спонтано	101	11 (84,62)	31 (93,94)	38 (90,48)	21 (95,45)
IVF et ET	9	2 (15,38)	2 (6,06)	4 (9,52)	1 (4,55)
Вкупно	110	13	33	42	22
p-level	< 28 vs ≥ 37 28 – 32 vs ≥ 37 33 – 36 vs ≥ 37 $p = 0,54$ $p = 1,0$ $p = 0,652$				

p(Fisher's exact test)



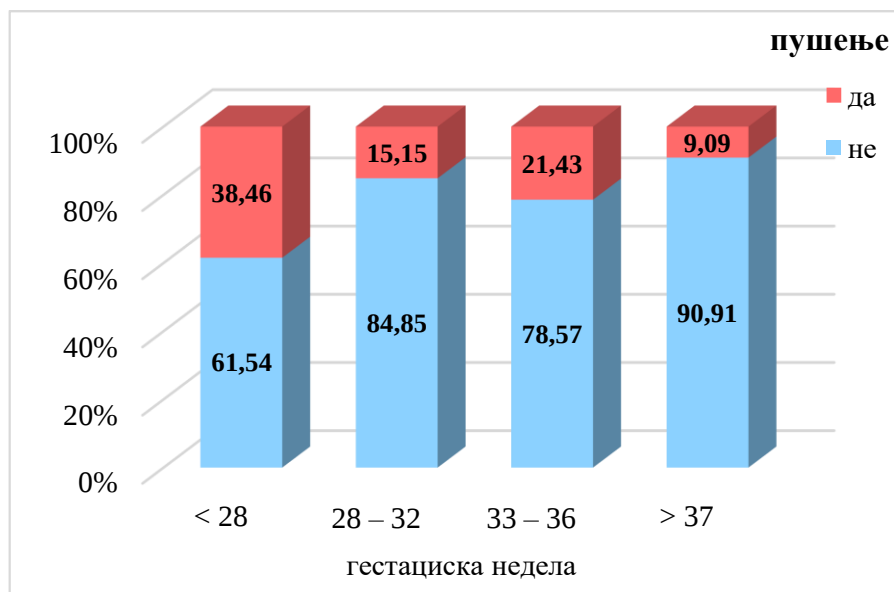
Слика 13: Начин на забременување на мајките кај испитуваните групи

Анамнестички податок за пушење цигари беше добиен најчесто од мајките породени пред 28 г.н. (38,46 %), следено со мајките породени меѓу 33-36 г.н. (21,43 %), потоа мајките породени од 28-32 г.н. (15,15 %) а најмалку пушачи имаше во групата мајки породени со доносени новороденчиња (9,09 %). Почеста застапеност на пушачи во групите мајки кои се породиле имаше пред 28 г.н.; меѓу 28-32 г.н. и од 33-36 г.н. наспроти мајките породени по 37 г.н., но не беше и статистички потврдена како сигнификантна ($p = 0,075$, $p = 0,689$ и $p = 0,3$, соодветно).

Табела 24: Пушење цигари во тек на бременоста

Пушење	Гестациска недела				
	N	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
да	21	5 (38,46)	5 (15,15)	9 (21,43)	2 (9,09)
не	89	8 (61,54)	28 (84,85)	33 (78,57)	20 (90,91)
вкупно	110	13	33	42	22
p-level	< 28 vs ≥ 37 $p = 0,075$ 28 – 32 vs ≥ 37 $p = 0,689$ 33 – 36 vs ≥ 37 $p = 0,3$				

p(Fisher's exact test)



Слика 14: Пушење цигари во тек на бременоста

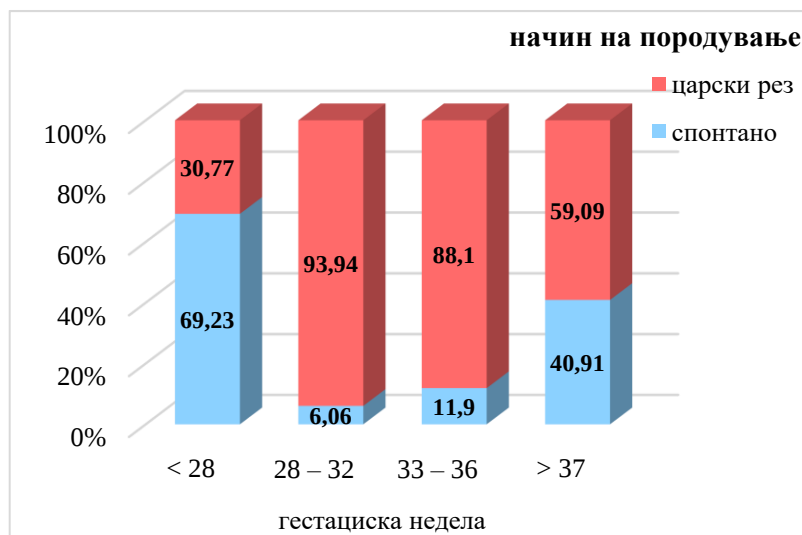
Начинот на породување не се разликуваше сигнификантно меѓу мајките породени < 28 наспроти ≥ 37 г.н. ($p = 0,105$), а сигнификантно се разликуваше меѓу мајките породени од 28-32 наспроти ≥ 37 г.н. ($p = 0,004$) и меѓу мајките породени меѓу 33-36 г.н. наспроти ≥ 37 г.н. ($p = 0,012$). Мајките породени ≥ 37 г.н. значајно почесто од мајките породени меѓу 28-32 и 33-36 г.н. се породиле спонтано (40,91 % наспроти 6,06 % и 40,91 % наспроти 11,9 %, соодветно).

Табела 25: Начин на породување

Начин на породување	Гестациска недела				
	N	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
спонтано	25	9 (69,23)	2 (6,06)	5 (11,9)	9 (40,91)
царски рез	85	4 (30,77)	31 (93,94)	37 (88,1)	13 (59,09)
вкупно	110	13	33	42	22
p-level	< 28 vs ≥ 37 28 – 32 vs ≥ 37 33 – 36 vs ≥ 37 $X^2 = 2,6$ Fisher's exact Fisher's exact $p = 0,105$ **$p = 0,004$ *$p = 0,012$				

X^2 (Chi-square test)

*sig $p < 0,05$ **sig $p < 0,01$



Слика 15: Начин на породување

Брзо (кратко) породување беше регистрирано несигнификантно почесто кај мајките породени пред 28 г.н. споредено со мајките породени со доносно новороденче (92,31 % наспроти 77,27 %, $p = 0,377$), сигнификантно почесто кај мајките породени меѓу 28-32 г.н. споредено со мајките породени со доносно новороденче (100 % наспроти 77,27 %, $p = 0,0076$), сигнификантно почесто кај мајките породени од 33-36 г.н. споредено со мајките породени со доносно новороденче (95,24 % наспроти 77,27 %, $p = 0,0418$).

Табела 26: Времетраење на породување кај испитуваните групи

Породување	Гестациска недела				
	N	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
Кратко / брзо	102	12 (92,31)	33 (100)	40 (95,24)	17 (77,27)
Пролонгирано	8	1 (7,69)	0	2 (4,76)	5 (22,73)
Вкупно	110	13	33	42	22
p-level	< 28 vs ≥ 37 $p = 0,377$ 28 – 32 vs ≥ 37 $**p = 0,0076$ 33 – 36 vs ≥ 37 $*p = 0,0418$				

p(Fisher's exact test)

Начинот на презентација на бебето при раѓање не се разликуваше сигнификантно меѓу мајките породени пред термин и во термин ($p = 0,41$; $p = 0,18$ и $p = 0,64$), соодветно за тестираната разлика < 28 наспроти ≥ 37 г.н., од 28 – 32

наспроти ≥ 37 г.н. и 33 – 36 наспроти ≥ 37 г.н. Главична презентација беше најчеста во групата на доносите новороденчиња (90,91 %), следено со прематурно породените во групите од 33-36 г.н. (78,57 %), < 28 г.н. (76,92 %) и меѓу 28-32 г.н. (69,7 %).

Табела 27: Презентација на плодот при породување кај испитуваните групи

Презентација	Гестациска недела				
	n	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
Capitis	86	10 (76,92)	23 (69,7)	33 (78,57)	20 (90,91)
Caudae	15	1 (7,69)	7 (21,21)	5 (11,9)	2 (9,09)
Situs transversus	6	1 (7,69)	3 (9,09)	2 (4,76)	0
Pedes	3	1 (7,69)	0	2 (4,76)	0
Вкупно	110	13	33	42	22
p-level	< 28 vs ≥ 37 p = 0,41 $28 - 32$ vs ≥ 37 p = 0,18 $33 - 36$ vs ≥ 37 p = 0,64				

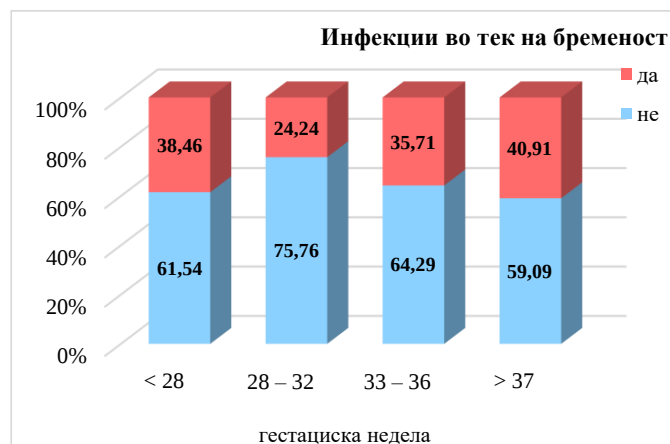
p(Fisher's exact test)

Инфекции во бременост имале 38,46 % мајки породени пред 28 г.н.; 24,24 % мајки породени меѓу 28-32 г.н.; 35,71 % мајки породени меѓу 33-36 г.н.; 40,91 % мајки породени по 37 г.н. Тестираната разлика за дистрибуција на мајки со / без инфекција во тек на бременост беше статистички несигнификантна меѓу сите 3 групи предвремено породени (< 28 , 28-32 и 33-36 г.н.) наспроти породените во термин (p = 0,87, p = 0,19 и p = 0,683, соодветно).

Табела 28: Зачестеност на инфекции кај мајките во тек на бременоста

Инфекции во тек на бременоста	Гестациска недела				
	N	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
Да	37	5 (38,46)	8 (24,24)	15 (35,71)	9 (40,91)
Не	73	8 (61,54)	25 (75,76)	27 (64,29)	13 (59,09)
Вкупно	110	13	33	42	22
p-level	< 28 vs ≥ 37 $X^2 = 0,02$ p = 0,87 $28 - 32$ vs ≥ 37 $X^2 = 1,7$ p = 0,19 $33 - 36$ vs ≥ 37 $X^2 = 0,17$ p = 0,683				

X^2 (Chi-square test)



Слика 16: Зачестеност на инфекции кај мајките во тек на бременоста

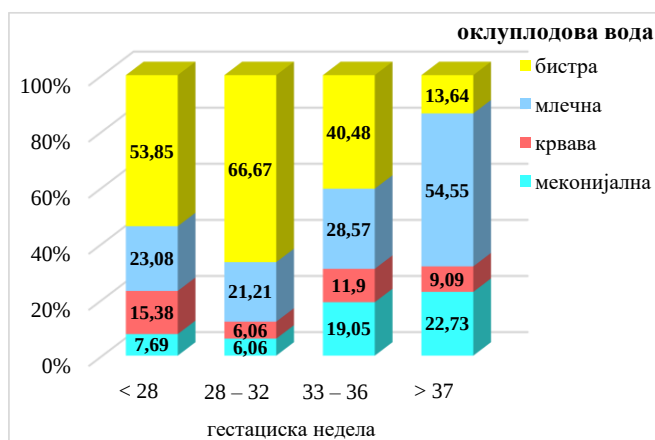
Околуплодовата вода имаше сигнификантно различна содржина меѓу групите породени < 28 наспроти ≥ 37 г.н. ($p = 0,046$) и меѓу 28 – 32 г.н. наспроти ≥ 37 г.н. ($p = 0,0004$), а несигнификантно различна меѓу групите од 33 – 36 г.н. наспроти ≥ 37 г.н. ($p = 0,09$). Во групата породени < 28 г.н.; меѓу 28-32 г.н. и оние од 33-36 г.н., околуплодовата вода најчесто беше бистра (53,85 %; 66,67 % и 40,48 %, соодветно), во групата породени ≥ 37 г.н. околуплодовата вода најчесто беше млечна (54,55 %). Крвава околуплодова вода најчесто имаа мајките породени < 28 г.н. (15,38 %), додека меконијална околуплодова вода имаа најчесто мајките породени ≥ 37 г.н. (22,73 %).

Табела 29: Околуплодова вода при раѓање

Околуплодова вода	Гестациска недела				
	N	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
Бистра	49	7 (53,85)	22 (66,67)	17 (40,48)	3 (13,64)
Млечна	34	3 (23,08)	7 (21,21)	12 (28,57)	12 (54,55)
Крвава	11	2 (15,38)	2 (6,06)	5 (11,9)	2 (9,09)
Меконијална	16	1 (7,69)	2 (6,06)	8 (19,05)	5 (22,73)
Вкупно	110	13	33	42	22
p-level	< 28 vs ≥ 37 28 – 32 vs ≥ 37 33 – 36 vs ≥ 37 *p = 0,046 **p = 0,0004 p = 0,09				

p(Fisher's exact test)

*sig p < 0,05 **sig p < 0,01



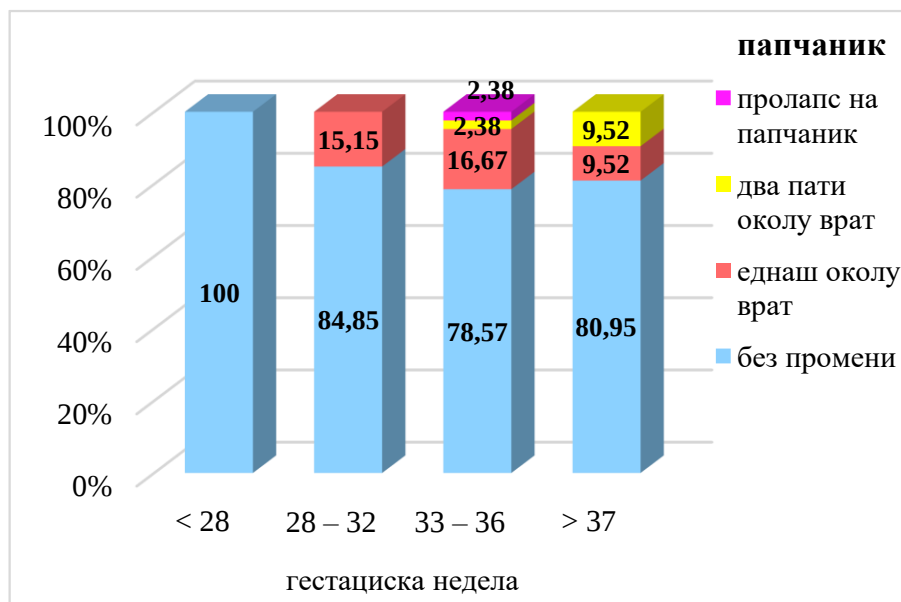
Слика 17: Околуплодова вода при раѓање

Папочна врвца без промени имаа сите екстремно прематурни новороденчиња, 84,85 % многу прематурни новороденчиња, 78,57% доцна прематурни, а 80,95 % од доносите новороденчиња; папочна врвца еднаш обвиена околу врат имаа 15,15 % новороденчиња многу прематурни, 16,67 % доцна прематурни новороденчиња, 9,52 % доносите новороденчиња; двапати обвиена папочна врвца околу врат имаа 2,38 % доцна прематурните, а 9,52 % од доносите новороденчиња. Статистички несигнификантна беше разликата во состојбата на папочната врвца меѓу групите новороденчиња екстремно прематурни наспроти доносите ($p = 0,39$), многу прематурни наспроти доносите ($p = 0,27$) и доцна прематурни наспроти доносите ($p = 0,54$).

Табела 30: Состојба на папочната врвца при породување

Папочна врвца	Гестациска недела				
	N	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
без промени	91	13 (100)	28 (84,85)	33 (78,57)	17 (80,95)
еднаш околу врат	14	0	5 (15,15)	7 (16,67)	2 (9,52)
двапати околу врат	3	0	0	1 (2,38)	2 (9,52)
пролапс на папочната врвца	1	0	0	1 (2,38)	0
Вкупно	110	13	33	42	22
p-level	< 28 vs ≥ 37 $p = 0,39$ 28 – 32 vs ≥ 37 $p = 0,27$ 33 – 36 vs ≥ 37 $p = 0,54$				

p(Fisher's exact test)



Слика 18: Состојба на папчната врвца при породување

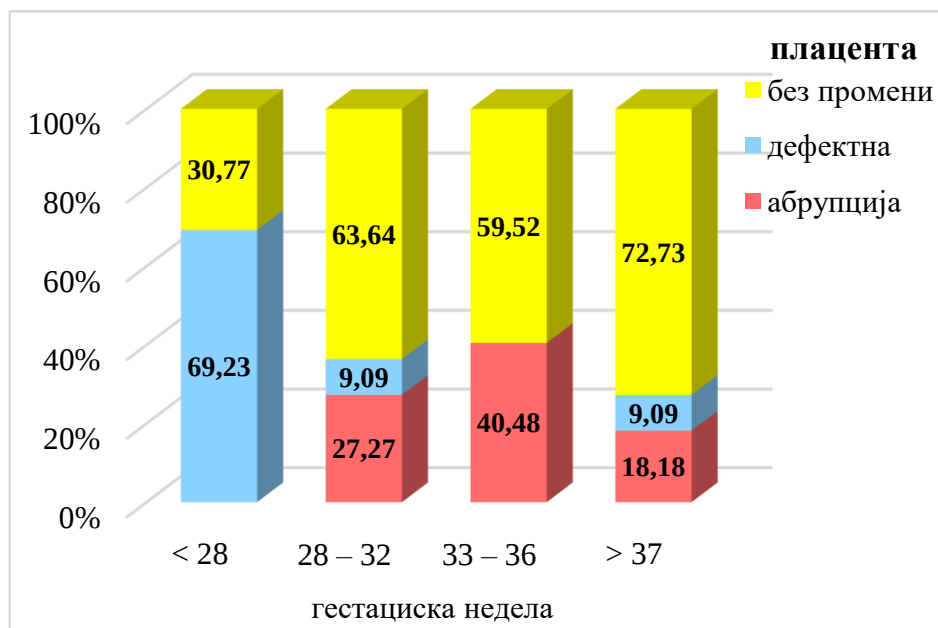
Плацентата сигнификантно се разликуваше меѓу групите < 28 наспроти ≥ 37 г.н. ($p = 0,0007$) и од 33 – 36 наспроти ≥ 37 г.н. ($p = 0,039$), несигнификантно меѓу групите 28 – 32 наспроти ≥ 37 ($p = 0,827$). Плацента без промени беше евидентирана најчесто во групата ≥ 37 г.н. (72,73 %), следено со групите од 28 – 32 г.н. (63,64 %), од 33 – 36 г.н. (59,52 %) и < 28 г.н. (30,77 %); дефектна плацента беше најчеста во групата < 28 г.н. (69,23 %), следено со групите од 28-32 и ≥ 37 г.н. (9,09 % поединечно); абрупција на плацента најчесто во групата меѓу 33-36 г.н. (40,48 %), следено со оние од 28-32 г.н. (27,27 %) и ≥ 37 г.н. (18,18 %).

Табела 31: Состојба на плацентата при породување

Плацента	Гестациска недела				
	n	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
Без промени	66	4 (30,77)	21 (63,64)	25 (59,52)	16 (72,73)
Дефектна	14	9 (69,23)	3 (9,09)	0	2 (9,09)
Абрупција	30	0	9 (27,27)	17 (40,48)	4 (18,18)
Вкупно	110	13	33	42	22
p-level	<28 vs ≥ 37 ***p = 0,0007 28 – 32 vs ≥ 37 p = 0,827 33 – 36 vs ≥ 37 *p = 0,039				

p(Fisher's exact test)

*sig p < 0,05 ***sig p < 0,0001



Слика 19: Состојба на плацентата при породување

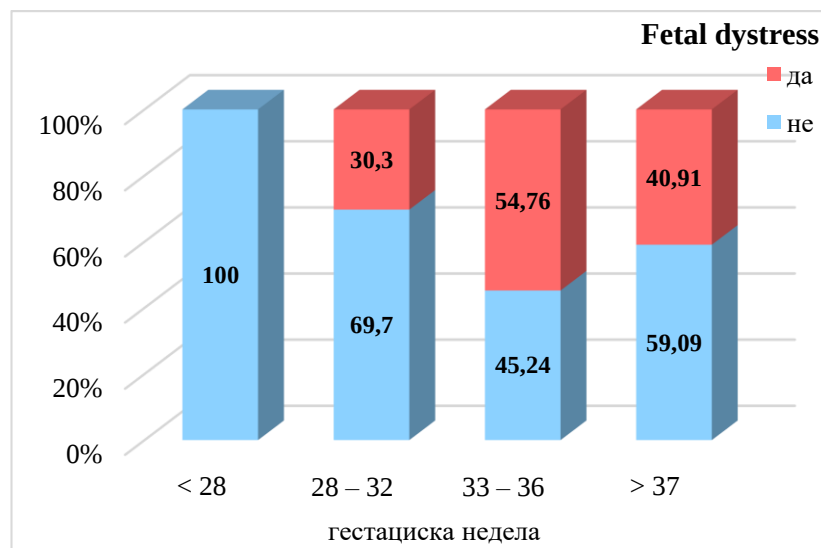
Зачестеноста на фетален дистрес изнесуваше 0 % во групата породени < 28 г.н.; 30,30 % во групата породени од 28-32 г.н.; 54,76 % во групата од 33-36 г.н.; 40,91 % во групата ≥ 37 г.н., со статистичка сигнификантна разлика меѓу групите < 28 наспроти ≥ 37 г.н. ($p = 0,013$), несигнификантна меѓу групите 28 – 32 наспроти ≥ 37 г.н. ($p = 0,418$) и 33 – 36 наспроти ≥ 37 г.н. ($p = 0,292$).

Табела 32: Фетален дистрес пред породување

Fetal distress	Гестациска недела				
	N	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
да	42	0	10 (30,30)	23 (54,76)	9 (40,91)
Не	68	13 (100)	23 (69,7)	19 (45,24)	13 (59,09)
Вкупно	110	13	33	42	22
p-level	<28 vs ≥ 37 Fisher's exact *p = 0,013 28 – 32 vs ≥ 37 $X^2 = 0,66$ p = 0,418 33 – 36 vs ≥ 37 $X^2 = 1,1$ p = 0,292				

X^2 (Chi-square test)

*sig p < 0,05



Слика 20: Fetal distress пред породување

Родилната тежина на прематурните новороденчиња и доносените новороденчиња сигнификантно се разликуваше ($p < 0,0001$). Доносените новороденчиња имаа сигнификантно поголема просечна телесна тежина од прематурните ($p = 0,00014$): од екстремно прематурните новороденчиња ($3.183,41 \pm 665,2$ наспроти $885,77 \pm 160,5$ g), од многу прематурните новороденчиња ($3.183,41 \pm 665,2$ наспроти $1.523,94 \pm 387,5$ g), од доцна прематурните новороденчиња ($3.183,41 \pm 665,2$ наспроти $2.069,41 \pm 525,1$ g).

Табела 33: Просечна вредност на родилната тежина

Гестациска недела	Родилна тежина (g)	
	mean $\pm$ SD	min – max
< 28	885,77 $\pm$ 160,5	620 – 1 120
28 – 32	1.523,94 $\pm$ 387,5	910 – 2 780
33 – 36	2.069,41 $\pm$ 525,1	1 150 – 4 020
≥ 37	3.183,41 $\pm$ 665,2	2 030 – 4 980
p-level	F=75,06 $p < 0,0001$ <28 vs ≥ 37 *** $p = 0,00014$ 28 – 32 vs ≥ 37 *** $p = 0,00014$ 33 – 36 vs ≥ 37 *** $p = 0,00014$	

F(Analysis of Variance), post-hoc (Tukey honest test)

***sig $p < 0,0001$

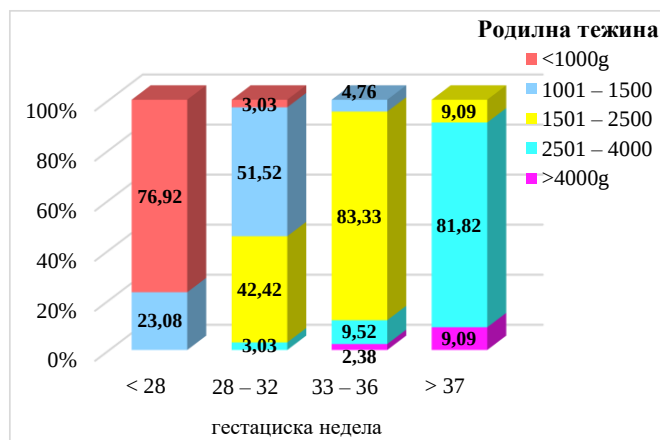


Слика 21: Средна вредност на родилна тежина

Родилната тежина на новороденчињата ја анализиравме во 5 категории: < 1 000 g, 1 001 – 1 500 g, 1 501 – 2 500 g, 2 501 – 4 000 g и > 4 000 g, чија што дистрибуција во зависност од гестациската недела е прикажана во табела 34. Родилната тежина на екстремно прематурните новороденчиња најчесто беше помала од 1 000 g (76,92 %), на многу прематурните новороденчиња најчесто беше 1 001 – 1500 g (51,52 %), на доцна прематурните 1 501 – 2 500 g (83,33 %), додека доношените новороденчиња најчесто имаа родилна тежина од 1 501 – 2 500 g (81,82 %).

Табела 34: Родилна тежина

Родилна тежина (g)	Гестациска недела				
	N	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
< 1 000	11	10 (76,92)	1 (3,03)	0	0
1 001 – 1 500	22	3 (23,08)	17 (51,52)	2 (4,76)	0
1 501 – 2 500	51	0	14 (42,42)	35 (83,33)	2 (9,09)
2 501 – 4 000	23	0	1 (3,03)	4 (9,52)	18 (81,82)
> 4 000	3	0	0	1 (2,38)	2 (9,09)
вкупно	110	13	33	42	22



Слика 22: Дистрибуција на родилна тежина

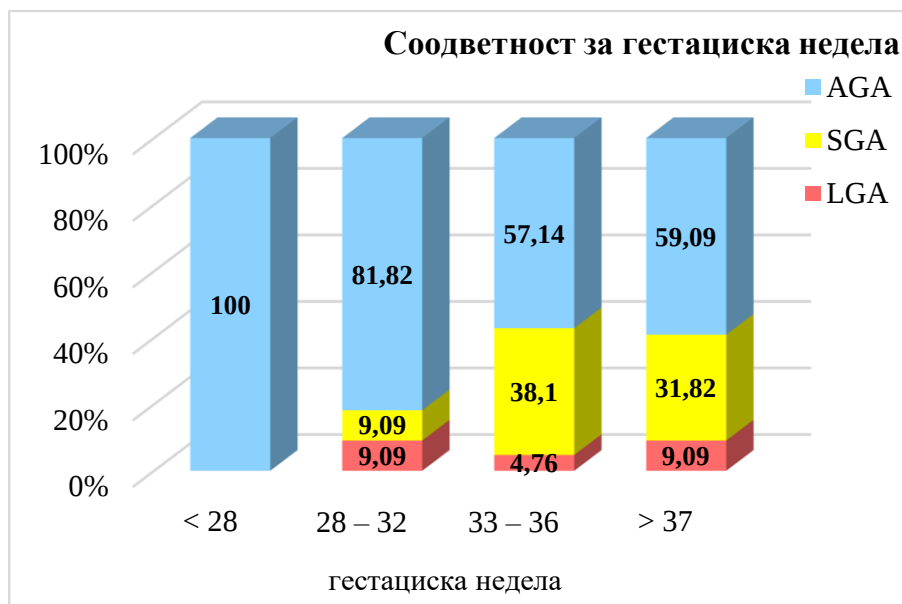
Сите новороденчиња соодветни за гестациската недела (AGA) беа родени пред 28 г.н.; 81,82 % од родените во групата од 28-32 г.н.; 57,14 % во групата од 33-36 г.н.; 59,09 % во групата по 37 г.н. Мали за гестациската недела (SGA) беа 9,09 % во групата меѓу 28-32 г.н.; 38,1 % во групата меѓу 33-36 г.н.; 31,82 % во групата по 37 г.н. Со голем плод за гестациската недела (LGA) се родени 9,09 % од новороденчињата во групата од 28-33 г.н.; 4,76 % во групата од 33-36 г.н.; 9,09 % од новороденчињата по 37 г.н. AGA новороденчиња доминираат во сите групи, во меѓугрупните тестирања во однос на соодветност за гестациската недела. Како статистички сигнификантна се потврди само разликата меѓу групите < 28 наспроти ≥ 37 г.н., $p = 0,021$.

Табела 35: Соодветност за гестациска недела

Соодветност за гестациска недела	Гестациска недела				
	n	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
AGA	77	13 (100)	27 (81,82)	24 (57,14)	13 (59,09)
SGA	26	0	3 (9,09)	16 (38,1)	7 (31,82)
LGA	7	0	3 (9,09)	2 (4,76)	2 (9,09)
Вкупно	110	13	33	42	22
p-level	< 28 vs ≥ 37 *p = 0,021 28 – 32 vs ≥ 37 p = 0,11 33 – 36 vs ≥ 37 p = 0,69				

p(Fisher's exact test)

*sig $p < 0,05$



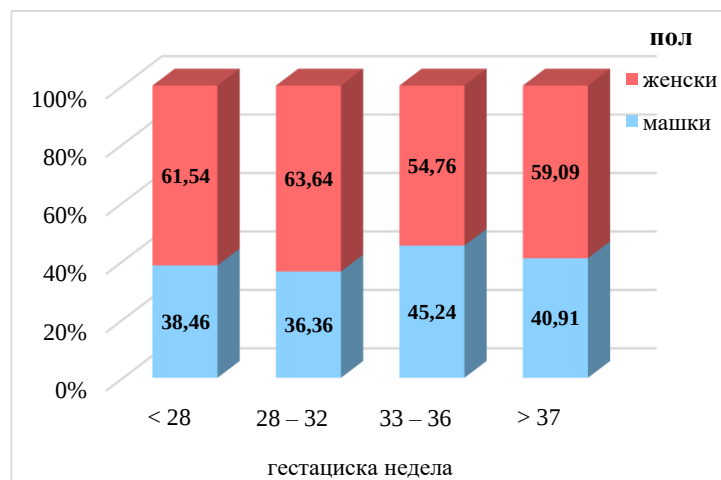
Слика 23: Соодветност за гестациска недела

Новороденчињата од сите гестациски групи почесто беа од женски пол: 61,54 % од групата екстремно прематурни; 63,64 % од групата многу прематурни; 54,76 % од групата доцна прематурни; 59,09 % од групата родени во термин и без статистичка сигнификантна разлика меѓу екстремно прематурните, многу прематурните и доцна прематурните наспроти доношените новороденчиња ($p = 0,87$, $p = 0,84$ и $p = 0,74$, соодветно).

Табела 36: Полова дистрибуција

Пол	Гестациска недела				
	n	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
Женски	65	8 (61,54)	21 (63,64)	23 (54,76)	13 (59,09)
Машки	45	5 (38,46)	12 (36,36)	19 (45,24)	9 (40,91)
Вкупно	110	13	33	42	22
p-level	< 28 vs ≥ 37 $X^2 = 0,02$ $p = 0,87$ 28 – 32 vs ≥ 37 $X^2 = 0,12$ $p = 0,84$ 33 – 36 vs ≥ 37 $X^2 = 0,11$ $p = 0,74$				

X^2 (Chi -square test)

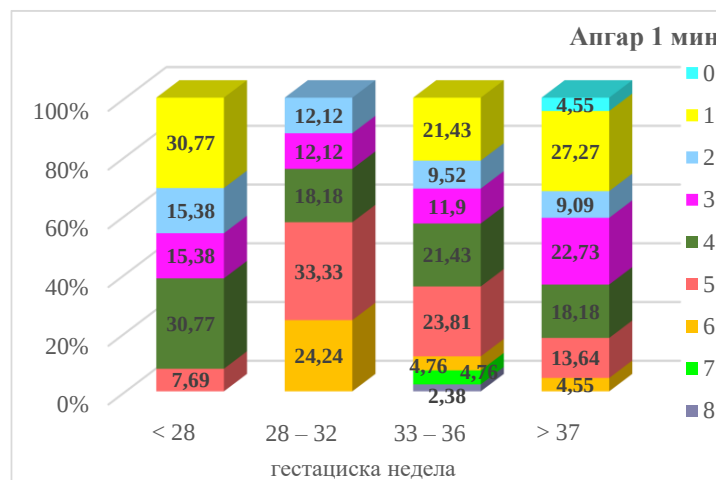


Слика 24. Полова дистрибуција на групите новороденчиња со ХИЕ

Во табела 37 е прикажана дистрибуцијата на групите од предвремено родени новороденчиња и групата доносени новороденчиња во однос на вредноста на Apgar score во првата минута. Кај екстремно прематурните новороденчиња Apgar score под пет (5) во првата минута имаа сите новороденчиња. Во групата на многу прематурни (28-32 г.н.) Apgar score под пет (5) во првата минута имаа 75,76 %, а во групата доцна прематурни (33-36 г.н.) кај 88,1 %. Кај доносените новороденчиња Apgar score под пет (5) во првата минута се забележа кај 95,45 %.

Табела 37. Apgar score во прва минута

Apgar score 1 мин.	Гестациска недела				
	п	< 28 п (%)	28 – 32 п (%)	33 – 36 п (%)	≥ 37 п (%)
0	1	0	0	0	1 (4,55)
1	19	4 (30,77)	0	9 (21,43)	6 (27,27)
2	12	2 (15,38)	4 (12,12)	4 (9,52)	2 (9,09)
3	16	2 (15,38)	4 (12,12)	5 (11,9)	5 (22,73)
4	23	4 (30,77)	6 (18,18)	9 (21,43)	4 (18,18)
5	25	1 (7,69)	11 (33,33)	10 (23,81)	3 (13,64)
6	11	0	8 (24,24)	2 (4,76)	1 (4,55)
7	2	0	0	2 (4,76)	0
8	1	0	0	1 (2,38)	0
Вкупно	110	13	33	42	22



Слика 25: Apgar score во прва минута

Согласно вредноста на медијаната, Apgar score во првата минута беше помал од 3 кај половина екстремно прематурни новороденчиња, помал од 5 кај половина многу прематурни, помал од 4 кај половина од доцна прематурните и помал од 3 кај половина доносени новороденчиња. Apgar score во првата минута сигнификантно се разликуваше меѓу групите многу прематурни и доносени новороденчиња ($p = 0,0036$), а несигнификантно меѓу групите екстремно прематурни и доносени новороденчиња ($p = 1,0$) и групите доцна прематурни и доносени новороденчиња ($p = 0,6$).

Табела 38: Просечна вредност на Apgar score во првата минута

Гестациска недела	Apgar score 1 мин		
	mean $\pm$ SD	min – max	median (IQR)]
< 28	2,69 $\pm$ 1,4	1 – 5	3 (1 – 4)
28 – 32	4,45 $\pm$ 1,3	2 – 6	5 (4 – 5)
33 – 36	3,62 $\pm$ 1,9	1 – 8	4 (2 – 5)
≥ 37	2,82 $\pm$ 1,7	0 – 6	3 (1 – 4)
p-level	H = 16,89 *** $p = 0,0007$ < 28 vs ≥ 37 $p = 1,0$ 28 – 32 vs ≥ 37 ** $p = 0,0036$ 33 – 36 vs ≥ 37 $p = 0,6$		

H (Kruskal-Wallis), post-hoc Mann-Whitney U test

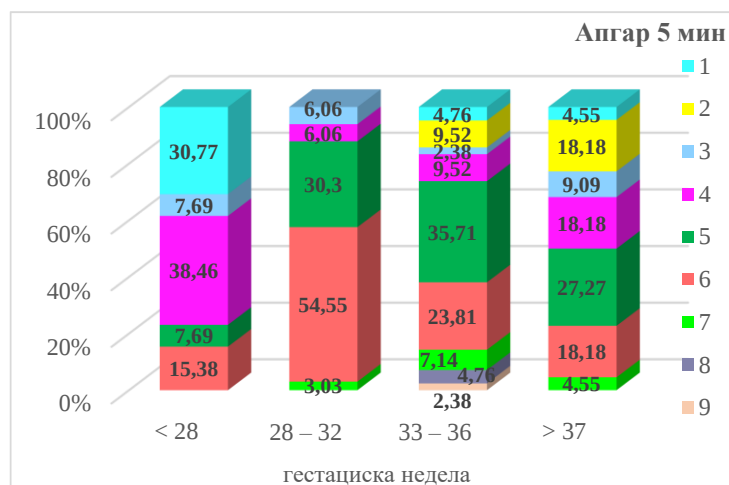
sig $p < 0,01$ *sig $p < 0,0001$

Во табела 39 е прикажана дистрибуцијата на групите предвремено родени новороденчиња и групата доносени новороденчиња во однос на вредноста на Apgar score во петтата минута. Кај екстремно прематурните новороденчиња Apgar score во петтата минута под 5 беше регистриран кај 84,62 %. Во групата на многу прематурни

(од 28-32 г.н.) Apgar score во петтата минута под 5 имаше кај 42,42 %, а во групата доцна прематурни (од 33-36 г.н.) кај 61,92 %. Кај доносите новороденчиња Apgar score во петтата минута под 5 е забележан кај 77.27 %.

Табела 39: Apgar score во петта минута

Apgar score 5 мин	Гестациска недела				
	n	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
1	7	4 (30,77)	0	2 (4,76)	1 (4,55)
2	8	0	0	4 (9,52)	4 (18,18)
3	6	1 (7,69)	2 (6,06)	1 (2,38)	2 (9,09)
4	15	5 (38,46)	2 (6,06)	4 (9,52)	4 (18,18)
5	32	1 (7,69)	10 (30,30)	15 (35,71)	6 (27,27)
6	34	2 (15,38)	18 (54,55)	10 (23,81)	4 (18,18)
7	5	0	1 (3,03)	3 (7,14)	1 (4,55)
8	2	0	0	2 (4,76)	0
9	1	0	0	1 (2,38)	0
вкупно	110	13	33	42	22



Слика 26: Apgar score во петта минута

Apgar score во петтата минута имаше сигнификантно различна вредност меѓу групите многу прематурни и доносени новороденчиња ($p = 0,029$), а несигнификантно меѓу групите екстремно прематурни и доносени новороденчиња ($p = 1,0$) и доцна прематурните и доносени новороденчиња ($p = 0,44$). Apgar score во петтата минута беше помал од 4 кај половина од екстремно прематурни новороденчиња, помал од 6 кај половина многу прематурни, помал од 5 кај половина

доцна прематурни и помал од 4,5 кај половина доносени новороденчиња (median = 4; 6; 5; 4,5).

Табела 40: Просечна вредност на Apgar score во петта минута

Гестациска недела	Apgar score 5 мин.		
	mean $\pm$ SD	min – max	median (IQR)]
< 28	3,38 $\pm$ 1,8	1 – 6	4 (1 – 4)
28 – 32	5,42 $\pm$ 0,9	3 – 7	6 (5 – 6)
33 – 36	5,0 $\pm$ 1,8	1 – 9	5 (4 – 6)
$\geq$ 37	4,18 $\pm$ 1,6	1 – 7	4,5 (3 – 5)
p-level	H=17,65 ***p = 0,0005 < 28 vs $\geq$ 37 p = 1,0 28 – 32 vs $\geq$ 37 *p = 0,029 33 – 36 vs $\geq$ 37 p = 0,44		

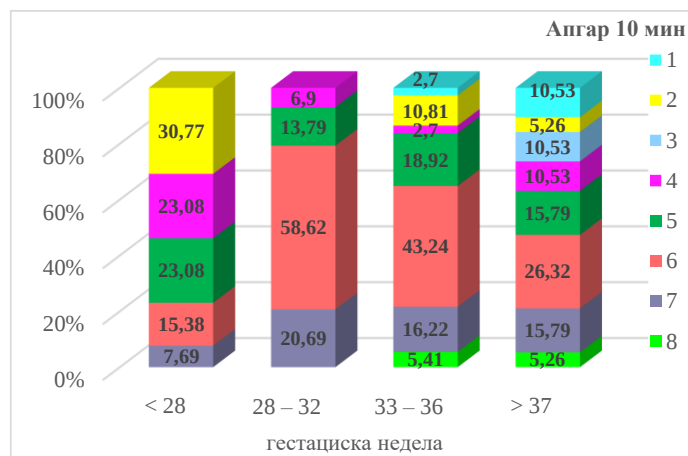
H(Kruskal-Wallis), post-hoc Mann-Whitney U test

*sig p < 0,05 ***sig p < 0,0001

Во табела 41 е прикажана дистрибуцијата на групите предвремено родени новороденчиња и групата доносени новороденчиња во однос на вредноста на Apgar score во десеттата минута. Кај екстремно прематурните новороденчиња Apgar score во десеттата минута под 5 имало кај 76,94 %. Во групата на многу прематурни (од 28-32 г.н.) Apgar score во десеттата минута под 5 имало кај 20,69 %, а во групата доцна прематурни (меѓу 33-36 г.н.) кај 35,13 %. Кај доносените новороденчиња Apgar score во десеттата минута под 5 е регистриран кај 52,63 %. Apgar score во десеттата минута $\leq$ 3 имало кај 30,77 % од новороденчињата; < 28 г.н., 13,51 % новороденчињата од 33-36 г.н. и 26,32 % од доносените новороденчиња.

Табела 41: Apgar score во десетта минута

Apgar score 10 мин	Гестациска недела				
	N	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	$\geq$ 37 n (%)
1	3	0	0	1 (2,7)	2 (10,53)
2	9	4 (30,77)	0	4 (10,81)	1 (5,26)
3	2	0	0	0	2 (10,53)
4	8	3 (23,08)	2 (6,90)	1 (2,7)	2 (10,53)
5	17	3 (23,08)	4 (13,79)	7 (18,92)	3 (15,79)
6	40	2 (15,38)	17 (58,62)	16 (43,24)	5 (26,32)
7	16	1 (7,69)	6 (20,69)	6 (16,22)	3 (15,79)
8	3	0	0	2 (5,41)	1 (5,26)
Вкупно	98	13	29	37	19



Слика 27: Apgar score во десетта минута

Согласно вредноста на медијаната, Apgar score во десеттата минута беше помал од 4 кај половина екстремно прематурни новороденчиња, помал од 6 кај половина многу прематурни, помал од 6 кај половина од доцна прематурни и помал од 5 кај половина доносени новороденчиња. Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во вредноста на Apgar score во десеттата минута меѓу групите прематурни и доносени новороденчиња: екстремно прематурни и доносени новороденчиња ($p = 1,0$), многу прематурни и доносени новороденчиња ($p = 0,436$) и доцна прематурни и доносени новороденчиња ($p = 1,0$).

Табела 42: Просечна вредност на Apgar score во десетта минута

Гестациска недела	Apgar score 10 мин.		
	mean $\pm$ SD	min – max	median (IQR)]
< 28	4,15 $\pm$ 1,7	2 – 7	4 (2 – 5)
28 – 32	5,93 $\pm$ 0,8	4 – 7	6 (6 – 6)
33 – 36	5,46 $\pm$ 1,7	1 – 8	6 (5 – 6)
≥ 37	4,84 $\pm$ 2,1	1 – 8	5 (3 – 6)
p-level	H = 11,33 $p = 0,1$ post-hoc < 28 vs ≥ 37 $p = 1,0$ 28 – 32 vs ≥ 37 $p = 0,436$ 33 – 36 vs ≥ 37 $p = 1,0$		

H(Kruskal-Wallis), post-hoc Mann-Whitney U test

Просечната рН вредност при раѓање изнесуваше $6,97 \pm 0,18$ кај екстремно прематурните новороденчиња, $7,07 \pm 0,17$ кај многу прематурните новороденчиња, $7,02 \pm 0,16$ кај доцна прематурните, $7,02 \pm 0,16$ кај доносените новороденчиња, со

вкупна статистичка сигнификантна разлика меѓу групите, за $p = 0,00027$. Post-hoc анализата покажа дека при раѓање рН вредноста беше несигнификантно повисока кај екстремно прематурните наспроти доношените новороденчиња ($p = 0,347$), а беше сигнификантно повисока кај многу прематурните и доцна прематурните наспроти доношените новороденчиња ($p = 0,00025$ и $p = 0,0068$, соодветно).

Табела 43: рН вредност при раѓање

Гестациска недела	ABS - pH на раѓање	
	mean ± SD	min. – max.
< 28	6,97 ± 0,18	6,7 – 7,2
28 – 32	7,07 ± 0,17	6,53 – 7,2
33 – 36	7,02 ± 0,16	6,5 – 7,2
≥ 37	6,87 ± 0,18	6,6 – 7,2
p-level	F = 6,91 ***p = 0,00027	post-hoc < 28 vs ≥ 37 p = 0,347 28 – 32 vs ≥ 37 ***p = 0,00025 33 – 36 vs ≥ 37 **p = 0,0068

F(Analysis of Variance), post-hoc Tukey honest test

sig p < 0,01 *sig p < 0,0001

Во моментот на раѓање, просечниот pO_2 изнесуваше $39,94 \pm 14,7$; $40,59 \pm 17,0$; $42,14 \pm 15,9$ и $42,67 \pm 18,6$ mmHg, соодветно во групите екстремно прематурни, многу прематурни, доцна прематурни и доносени новороденчиња. Не беше најдена статистички сигнификантна разлика во pO_2 параметарот на раѓање меѓу недоносени и доносени новороденчиња ($p = 1,0$).

Табела 44: pO_2 при раѓање

Гестациска недела	ABS-pO₂ (mmHg) на раѓање		
	mean ± SD	min. – max.	median (IQR)]
< 28	39,94 ± 14.7	14,9 – 65,3	40,3 (29 – 53,4)
28 – 32	40,59 ± 17.0	0 – 76,3	39,2 (33,6 – 50,4)
33 – 36	42,14 ± 15.9	15,5 – 82,4	42,4 (31,05 – 50,9)
≥37	42,67 ± 18.6	13,6 – 82,4	40,4 (31,5 – 46,9)
p-level	H = 0,14 p = 0,986	post-hoc < 28 vs ≥ 37 p = 1,0 28 – 32 vs ≥ 37 p = 1,0 33 – 36 vs ≥ 37 p = 1,0	

H(Kruskal-Wallis), post-hoc Mann-Whitney U test

Меѓу анализираните групи новороденчиња на раѓање беше потврдена статистичка сигнификантна разлика за вредноста на $p\text{CO}_2$ ($p = 0,000074$). Доносените

Гестациска недела	ABS-pCO₂ (mmHg) на раѓање		
	mean ± SD	min. – max.	
< 28	74,16 ± 24,5	46,6 – 138,4	
28 – 32	64,85 ± 13,3	41,7 – 103,5	
33 – 36	67,69 ± 17,1	40,6 – 113,3	
≥ 37	91,83 ± 34,1	40,6 – 187	
p-level	F = 7,99 ***p = 0,000074	post-hoc < 28 vs ≥ 37 p = 0,095 28 – 32 vs ≥ 37 ***p = 0,00021 33 – 36 vs ≥ 37 ***p = 0,00038	

F(Analysis of Variance), post-hoc Tukey honest test ***sig p<0,0001

Гестациска недела	ABS-HCO₃ (mmol/l) на раѓање		
	mean ± SD	min. – max.	median (IQR)]
< 28	15,91 ± 4,2	11,2 – 24	14,8 (12,4 – 18,7)
28 – 32	18,28 ± 4,5	5,4 – 25,6	18,3 (17,5 – 21,7)
33 – 36	19,13 ± 19,3	4 – 138	17,05 (13,4 – 20)
≥ 37	14,59 ± 5,2	5,4 – 25,4	13,85 (10,7 – 18,3)
p-level	H = 10,09 *p = 0,018	post-hoc < 28 vs ≥ 37 p = 1,0 28 – 32 vs ≥ 37 *p = 0,0138 33 – 36 vs ≥ 37 p = 0,5556	
H(Kruskal-Wallis), post-hoc Mann-Whitney U test		*sig p < 0,05 ***sig p < 0,0001	

Новороденчињата од анализираните групи при раѓање сигнификантно се разликуваа во однос на ВЕ ($p = 0,0007$). Post-hoc анализата за меѓугрупни компарации како статистички сигнификантна ја потврди разликата меѓу доносените наспроти многу прематурните ($p = 0,00022$) и меѓу доносените наспроти доцна прематурните ($p = 0,025$). ВЕ при раѓање просечно изнесуваше $-14,13 \pm 7,6$ во групата екстремно прематурни, $-14,13 \pm 7,6$ во групата многу прематурни, $-14,13 \pm 7,6$ во групата доцна прематурни, $-19,26 \pm 7,2$ во групата доносени новороденчиња.

Табела 47: ВЕ при раѓање

Гестациска недела	ABS-ВЕ при раѓање		
	mean $\pm$ SD	min. – max.	median (IQR)]
< 28	$-14,13 \pm 7,6$	$-25,7 - (-3,9)$	$-12,8 [(-20,5 - (-6,8))]$
28 – 32	$-11,09 \pm 7,9$	$-35,4 - (-2,8)$	$-7,8 [(-14,8 - (-6))]$
33 – 36	$-13,78 \pm 7,7$	$-37,4 - (-4,2)$	$-12,1 [(-16,6 - (-8))]$
≥ 37	$-19,26 \pm 7,2$	$-32,4 - (-6,1)$	$-18 [(-24 - (-13,2))]$
p-level	H = 17,16 *** $p = 0,0007$ post-hoc < 28 vs ≥ 37 $p = 0,295$ 28 – 32 vs ≥ 37 *** $p = 0,00022$ 33 – 36 vs ≥ 37 * $p = 0,025$		

H(Kruskal-Wallis), post-hoc Mann-Whitney U test

*sig $p < 0,05$; ***sig $p < 0,0001$

Лактатите при раѓање просечно изнесуваа $8,77 \pm 4,3$ mmol/l; $5,92 \pm 5,3$; $10,15 \pm 14,8$ и $11,37 \pm 4,9$ mmol/l, соодветно во групите екстремно прематурни, многу прематурни, доцна прематурни и доносени новороденчиња. Вкупната статистичка сигнификантна разлика беше добиена меѓу групите новороденчиња ($p = 0,0009$). Post-hoc анализата како сигнификантна ја потврди разликата меѓу многу прематурните и доносените новороденчиња ($p = 0,00048$).

Табела 48: Лактати при раѓање

Гестациска недела	ABS-lactati (mmol/l) при раѓање		
	mean $\pm$ SD	min – max	median (IQR)]
< 28	$8,77 \pm 4,3$	2,05 – 15,4	9,47 (5,63 – 12,12)
28 – 32	$5,92 \pm 5,3$	1,14 – 21,33	3,59 (2,46 – 7,89)
33 – 36	$10,15 \pm 14,8$	1,23 – 98	6,81 (3,77 – 12,27)
≥ 37	$11,37 \pm 4,9$	1,76 – 24,27	10,83 (8,53 – 13,61)
p-level	H = 16,38 *** $p = 0,0009$ post-hoc < 28 vs ≥ 37 $p = 1,0$ 28 – 32 vs ≥ 37 *** $p = 0,00048$ 33 – 36 vs ≥ 37 $p = 0,195$		

H(Kruskal-Wallis), post-hoc Mann-Whitney U test

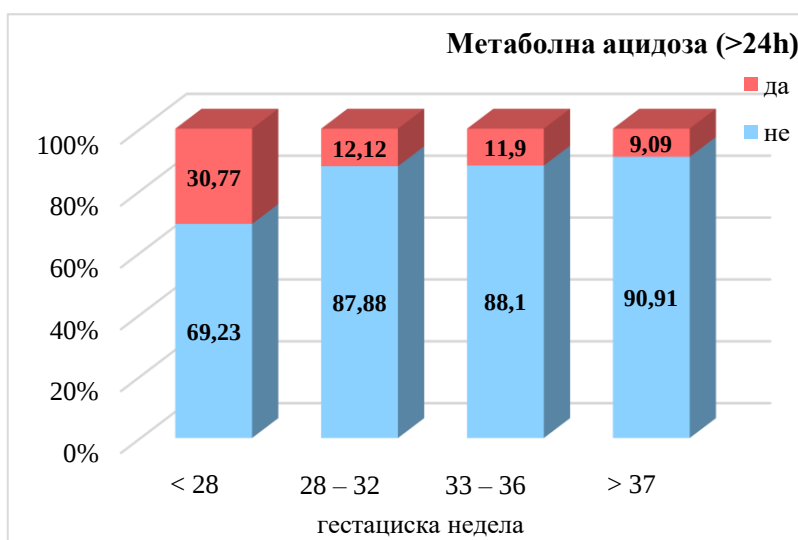
***sig $p < 0,0001$

Метаболна ацидоза во првите 24 часа по раѓањето имаа почесто прематурните новороденчиња во споредба со доносите, но без статистички потврдена сигнификантна разлика: 30,77 % наспроти 9,09 %, $p = 0,166$; 12,12 % наспроти 9,09 %; $p = 1,0$; 11,9 наспроти 9,09 %; $p = 1,0$.

Табела 49: Метаболна ацидоза (> 24 h)

Метаболна ацидоза (> 24 h)	Гестациска недела				
	n	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
Да	15	4 (30,77)	4 (12,12)	5 (11,9)	2 (9,09)
Не	95	9 (69,23)	29 (87,88)	37 (88,1)	20 (90,91)
p-level	< 28 vs ≥ 37 $p = 0,166$ 28 – 32 vs ≥ 37 $p = 1,0$ 33 – 36 vs ≥ 37 $p = 1,0$				

p(Fisher's exact test)



Слика 28: Метаболна ацидоза > 24 h

Специфичниот морталитет предизвикан од метаболна ацидоза кај испитуваните новороденчиња со ХИЕ изнесуваше 18,70 %.

Хипокапнеата имаше просечна вредност од $22,0 \pm 0,8$ mmHg во групата екстремно прематурни, $21,70 \pm 0,9$ mmHg во групата многу прематурни, $23,27 \pm 0,9$ mmHg во групата доцна прематурни, $21,30 \pm 1,2$ mmHg во групата доноси.

новороденчиња, со вкупна статистичка сигнификантна разлика, од $p = 0,011$. Post-hoc анализата за меѓугрупни споредби покажа дека е сигнификантна разликата меѓу групите на доцна прематурни и доносени новороденчиња, а последните имаа сигнификантно пониска вредност ($p = 0,0124$), додека разликата меѓу екстремно прематурните наспроти доносените и многу прематурните наспроти доносените не беше статистички сигнификантна ($p = 0,748$ и $p = 0,898$, соодветно).

Табела 50: Просечна вредност на хипокапнеа

Гестациска недела	pCO ₂ (mmHg) - хипокапнеа	
	mean $\pm$ SD	min – max
< 28	22,0 $\pm$ 0,8	21,5 – 22,9
28 – 32	21,70 $\pm$ 0,9	19,9 – 22,4
33 – 36	23,27 $\pm$ 0,9	22,3 – 24,7
≥ 37	21,30 $\pm$ 1,2	20 – 23
p-level	F = 5,03 *p = 0,011 <28 vs ≥ 37 p = 0,748 28 – 32 vs ≥ 37 p = 0,898 33 – 36 vs ≥ 37 *p = 0,0124	

F(Analysis of Variance), post-hoc Tukey honest test

*sig p < 0,05

Табела 51: Дистрибуција на хипокапнеа

pCO ₂ (mmHg) - хипокапнеа	Гестациска недела				
	n	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
Има	21	3 (23,07)	6 (18,18)	7 (16,66)	5 (22,72)
Нема	88	10 (76,93)	27 (81,82)	35 (83,34)	17 (77,28)

Fisher's exact p = 0,9

Разликата во дистрибуцијата на новороденчиња со / без хипокапнеа во однос на гестациската недела не беше статистички сигнификантна ($p = 0,9$).

Кај новороденчињата со хипокапнеа во неонаталниот период беше воочено дека на возраст од една година 19,04 % имаат церебрална парализа (две екстремно прематурни новороденчиња, едно доцна прематурно, едно доносено новороденче). Специфичниот морталитет на новороденчињата со ХИЕ и хипокапнеа изнесуваше 3,74 %.

Прематурните и доносите новороденчиња не се разликуваа сигнификантно во однос на вредноста на хипогликемијата ($p = 0,894$). Во сите групи прематурни новороденчиња беше регистрирана незначајно различна хипогликемија споредено со доносите новороденчиња ($p = 1,0$). Просечната хипогликемија изнесуваше $1,46 \pm 0,7$; $1,39 \pm 0,6$; $1,26 \pm 0,7$ и $1,44 \pm 0,6$ mmol/l, соодветно во групите екстремно прематурни, многу прематурни, доцна прематурни и доносени новороденчиња.

Табела 52: Просечна вредност на хипогликемија

Гестациска недела	Хипогликемија (mmol/l)		
	mean $\pm$ SD	min – max	median (IQR)]
< 28	$1,46 \pm 0,7$	0 – 2,2	1,7 (1,1 – 1,9)
28 – 32	$1,39 \pm 0,6$	0,28 – 2,2	1,45 (1,08 – 1,75)
33 – 36	$1,26 \pm 0,7$	0 – 2,2	1,34 (0,57 – 1,9)
≥ 37	$1,44 \pm 0,6$	0,34 – 2,2	1,505 (1,3 – 1,8)
p-level	$H = 0,611$ $p = 0,894$ < 28 vs ≥ 37 $p = 1,0$ 28 – 32 vs ≥ 37 $p = 1,0$ 33 – 36 vs ≥ 37 $p = 1,0$		

H(Kruskal-Wallis), post-hoc Mann-Whitney U test

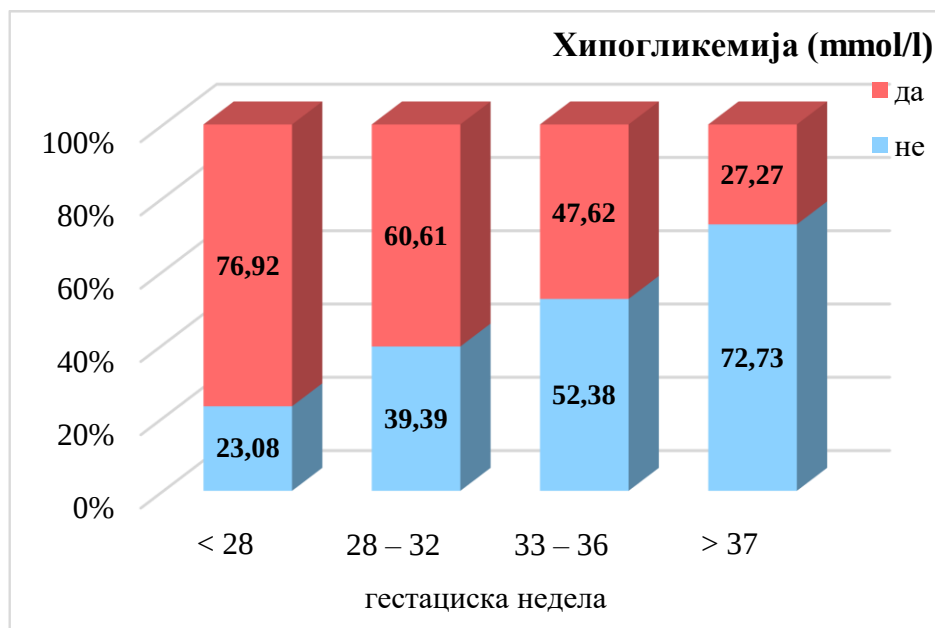
Хипогликемија имаа сигнификантно почесто екстремно прематурните новороденчиња споредено со доносите новороденчиња (76,92 % наспроти 27,27 %, $p = 0,0044$), сигнификантно почесто многу прематурните споредено со доносите новороденчиња (60,61 % наспроти 27,27 %, $p = 0,015$), несигнификантно почесто доцна прематурните споредено со доносите новороденчиња (47,62 % наспроти 27,27 %, $p = 0,115$).

Табела 53: Дистрибуција на хипогликемија

Хипогликемија (mmol/l)	Гестациска недела				
	n	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
Да	56	10 (76,92)	20 (60,61)	20 (47,62)	6 (27,27)
Не	54	3 (23,08)	13 (39,39)	22 (52,38)	16 (72,73)
p-level	< 28 vs ≥ 37 $X^2 = 8,12$ ** $p = 0,0044$ 28 – 32 vs ≥ 37 $X^2 = 5,88$ * $p = 0,015$ 33 – 36 vs ≥ 37 $X^2 = 2,48$ $p = 0,115$				

X^2 (Chi-square test)

*sig $p < 0,05$; **sig $p < 0,01$



Слика 29: Дистрибуција на хипогликемија

Недоносените и доносените новороденчиња не се разликуваа сигнификантно во однос на вредноста на хипергликемијата ($p = 0,213$). Во сите групи прематурни новороденчиња беа регистрирани незначајно повисоки вредности на хипергликемија споредено со доносените новороденчиња ($p = 1,0$). Просечната хипергликемија изнесуваше $13,84 \pm 7,9$; $11,49 \pm 2,5$, $10,48 \pm 3,1$ и $10,38 \pm 1,9$, соодветно во групите екстремно прематурни, многу прематурни, доцна прематурни и доносени новороденчиња.

Табела 54: Просечна вредност на хипергликемија

Гестациска недела	Хипергликемија (mmol/l)		
	mean $\pm$ SD	min – max	median (IQR)]
< 28	$13,84 \pm 7,9$	8,6 – 33,1	11,2 (9,4 – 12,4)
28 – 32	$11,49 \pm 2,5$	8,3 – 18,4	10,9 (9,4 – 12,3)
33 – 36	$10,48 \pm 3,1$	8,3 – 21,1	9,9 (8,5 – 11,3)
≥ 37	$10,38 \pm 1,9$	8,3 – 13,4	10,2 (8,4 – 12,01)
p-level	$H = 4,49$ $p = 0,213$ < 28 vs ≥ 37 $p = 1,0$ 28 – 32 vs ≥ 37 $p = 1,0$ 33 – 36 vs ≥ 37 $p = 1,0$		

H(Kruskal-Wallis test), post-hoc Mann-Whitnnney U test

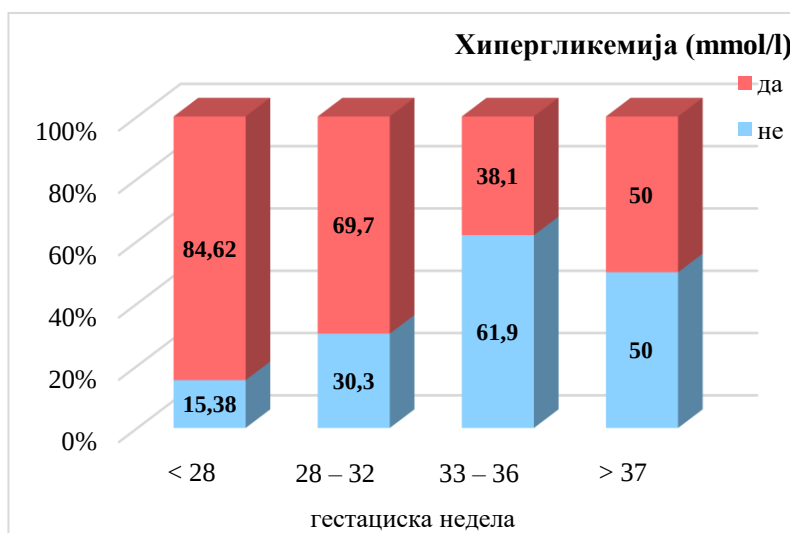
Споредено со доносените новороденчиња кај кои зачестеноста на хипергликемија беше 50 %, екстремно прематурните новороденчиња имаа несигнификантно почесто (84,62 %, $p = 0,07$), прематурните исто така

несигнификантно почесто (69,7 %, $p = 0,14$), доцна прематурните несигнификантно поретко (38,1 %, $p = 0,36$).

Табела 55: Дистрибуција на хипергликемија

Хипергликемија (mmol/l)	Гестациска недела				
	N	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
да	61	11 (84,62)	23 (69,7)	16 (38,1)	11 (50)
не	49	2 (15,38)	10 (30,3)	26 (61,9)	11 (50)
p-level		< 28 vs ≥ 37 $p = 0,07$ $28 - 32$ vs ≥ 37 $X^2 = 2,17$ $p = 0,14$ $33 - 36$ vs ≥ 37 $X^2 = 0,84$ $p = 0,36$			

p(Fisher's exact test)



Слика 30: Хипергликемија кај испитуваните групи на новороденчиња со ХИЕ

Натриумот (Na^+) и Калиумот (K^+) не се разликуваа сигнификантно меѓу анализираните групи новороденчиња ($p = 0,545$ и $p = 0,655$, соодветно). Екстремно прематурните, многу прематурните, доцна прематурните и доносените новороденчиња имаа просечен натриум од $136,94 \pm 4,1$; $132,94 \pm 21,9$; $135,95 \pm 4,7$ и $137,52 \pm 4,5$ mmol/l, соодветно; и просечен калиум од $4,83 \pm 0,9$; $4,84 \pm 0,8$; $5,05 \pm 0,7$ и $5,05 \pm 0,7$ mmol/l, соодветно.

Табела 56: Просечни вредности на натриум и калиум

Гестациска недела	Статистички параметри		p-level
	mean $\pm$ SD	min – max	
Na ⁺ (mmol/l)			
< 28	136,94 $\pm$ 4,1	129 – 144	F = 0,715 p = 0,545 post-hoc < 28 vs $\geq$ 37 p = 0,999 28 – 32 vs $\geq$ 37 p = 0,553 33 – 36 vs $\geq$ 37 p = 0,965
28 – 32	132,94 $\pm$ 21,9	13 – 146	
33 – 36	135,95 $\pm$ 4,7	122.7 – 144	
$\geq$ 37	137,52 $\pm$ 4,5	127 – 150	
K ⁺ (mmol/l)			
< 28	4,83 $\pm$ 0,9	3,7 – 6,8	F = 0,54 p = 0,655 post-hoc < 28 vs $\geq$ 37 p = 0,989 28 – 32 vs $\geq$ 37 p = 0,985 33 – 36 vs $\geq$ 37 p = 0,917
28 – 32	4,84 $\pm$ 0,8	3,1 – 6,5	
33 – 36	5,05 $\pm$ 0,7	3 – 6,5	
$\geq$ 37	4,92 $\pm$ 0,8	3,6 – 6,8	

F(Analysis of Variance), post-hoc Tukey honest test

Калциумот (Ca²⁺) и магнезиумот (Mg²⁺) имаа несигнификантно различни вредности меѓу новороденчињата од анализираните групи (p = 0,075 и p = 0,611, соодветно). Просечниот калциум изнесуваше 1,10 $\pm$ 0,17 mmol/l во групата доносни новороденчиња и беше несигнификантно повисок од групите екстремно прематурни новороденчиња (0,97 $\pm$ 0,14 mmol/l), многу прематурни (1,04 $\pm$ 0,13 mmol/l) и доцна прематурни новороденчиња (1,04 $\pm$ 0,12 mmol/l) со тестирана разлика за p = 0,053; p = 0,311 и p = 0,364, соодветно. Просечниот магнезиум изнесуваше 0,82 $\pm$ 0,2 mmol/l во групата доносни новороденчиња и беше несигнификантно понизок од групите екстремно прематурни новороденчиња (0,88 $\pm$ 0,1 mmol/l), многу прематурните (0,86 $\pm$ 0,1 mmol/l) и доцна прематурни новороденчиња (0,83 $\pm$ 0,2 mmol/l) со тестирана разлика за p = 0,713; p = 0,779 и p = 0,996, соодветно.

Табела 57: Просечни вредности на калциум и магнезиум

Гестациска недела	Статистички параметри		p-level
	mean $\pm$ SD	min – max	
Ca ²⁺ (mmol/l)			
< 28	0,97 $\pm$ 0,14	0,81 – 1,22	F = 2,37 p = 0,075 post-hoc < 28 vs $\geq$ 37 p = 0,053 28 – 32 vs $\geq$ 37 p = 0,311 33 – 36 vs $\geq$ 37 p = 0,364
28 – 32	1,04 $\pm$ 0,13	0,87 – 1,49	
33 – 36	1,04 $\pm$ 0,12	0,59 – 1,31	
$\geq$ 37	1,10 $\pm$ 0,17	0,88 – 1,65	
Mg ²⁺ (mmol/l)			
< 28	0,88 $\pm$ 0,1	0,7 – 1	F = 0,61 p = 0,611 post-hoc < 28 vs $\geq$ 37 p = 0,713 28 – 32 vs $\geq$ 37 p = 0,779 33 – 36 vs $\geq$ 37 p = 0,996
28 – 32	0,86 $\pm$ 0,1	0,61 – 1,14	
33 – 36	0,83 $\pm$ 0,2	0,61 – 1,83	
$\geq$ 37	0,82 $\pm$ 0,2	0,61 – 1,34	

F(Analysis of Variance), post-hoc Tukey honest test

*sig p < 0,05

LDH (лактат дехидрогена) имаше просечна вредност од 906,58 $\pm$ 399,90; 1.086,00 $\pm$ 1.088,30; 915,83 $\pm$ 387,8 и 1.153,18 $\pm$ 854,70 U/l, соодветно во групите екстремно прематурни, многу прематурни, доцна прематурни и доносени новороденчиња. Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во вредноста на LDH меѓу анализираните групи новороденчиња (p = 0,495). Во меѓугрупните компарации, меѓу екстремно прематурни наспроти доносените (median 1 032 наспроти 792 U/l, p = 1,0), меѓу многу прематурни наспроти доносените (median 628 наспроти 792 U/l, p = 0,961), меѓу доцна прематурни наспроти доносените (median 865,5 наспроти 792 U/l, p = 0,961).

Табела 58: Просечни вредности на лактат дехидрогеназа

Гестациска недела	LDH (U/l)		
	mean $\pm$ SD	min – max	median (IQR)
< 28	906,58 $\pm$ 399,9	368 – 1547	1032 (462,5 – 1181)
28 – 32	1086,0 $\pm$ 1088,3	363 – 4395	628 (503 – 995)
33 – 36	915,83 $\pm$ 387,8	359 – 1995	865,5 (616,5 – 1162)
$\geq$ 37	1153,18 $\pm$ 854,7	277 – 3373	792 (637 – 1242)
p-level	H=2,39 p=0,495 < 28 vs $\geq$ 37 p = 1,0 28 – 32 vs $\geq$ 37 p = 0,961 33 – 36 vs $\geq$ 37 p = 1,0		

H(Kruskal-Wallis test), post-hoc Mann-Whitnnney U test

Инфекција беше регистрирана со 92,31 % во групата екстремно прематурни новороденчиња; во групата многу прематурни беа 90,91 % новороденчиња; во

групата доцна прематурни 80,95 % новороденчиња и во групата доносени новороденчиња 90,91 %. Статистички несигнификантна беше разликата во зачестеноста на инфекцијата меѓу недоносените и доносените новороденчиња ($p > 0,05$).

Табела 59: Дистрибуција на инфекции кај испитуваните групи

Инфекција кај новороденче	Гестациска недела					p-level
	n	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)	
има	96	12 (92,31)	30 (90,91)	34 (80,95)	20 (90,91)	< 28 vs ≥ 37 $p = 0,69$ 33 – 36 vs ≥ 37 $p = 0,472$
нема	14	1 (7,69)	3 (9,09)	8 (19,05)	2 (9,09)	

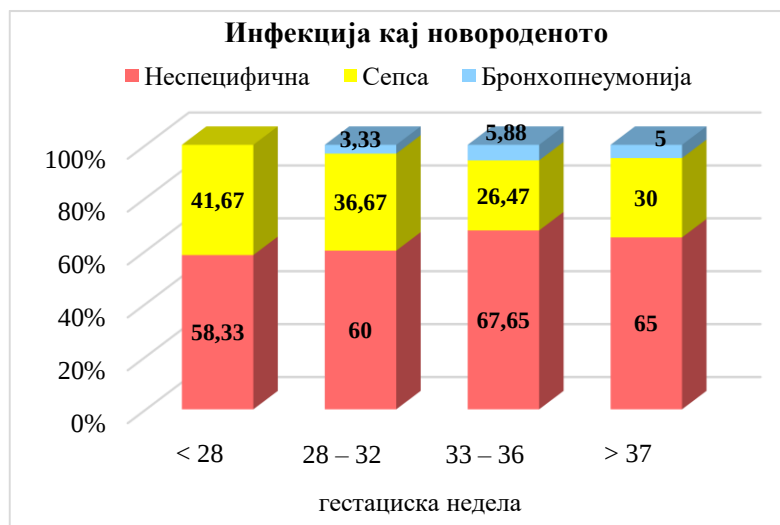
p(Fisher'exact test)

Типот на инфекција не се разликуваше сигнификантно кај недоносените и доносените новороденчиња: екстремно прематурни наспроти доносени новороденчиња ($p = 0,82$), многу прематурни наспроти доносени новороденчиња ($p = 0,88$), доцна прематурни наспроти доносени новороденчиња ($p = 1,0$). Новороденчињата од сите групи најчесто имаа неспецифична инфекција (58,33 %; 60 %; 67,65 % и 65 %, соодветно во групите екстремно прематурни, многу прематурни, доцна прематурни и доносени), следено со сепса (41,67 %; 36,67 %, 26,47 % и 30 %, соодветно во групите екстремно прематурни, многу прематурни, доцна прематурни и доносени). Бронхопневмонија имаа 3,33 % многу прематурни новороденчиња, 5,88 % доцна прематурни и 5 % доносени новороденчиња.

Табела 60: Тип на инфекција кај новороденче

Тип на инфекција кај новороденчето	Гестациска недела				
	n	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
Неспецифична инфекција кај новороденче	61	7 (58,33)	18 (60)	23 (67,65)	13 (65)
Сепса	31	5 (41,67)	11 (36,67)	9 (26,47)	6 (30)
Бронхопневмонија	4	0	1 (3,33)	2 (5,88)	1 (5)
p-level		< 28 vs ≥ 37 $p = 0,82$ 28 – 32 vs ≥ 37 $p = 0,88$ 33 – 36 vs ≥ 37 $p = 1,0$			

p(Fisher'exact test)



Слика 31: Тип на инфекција кај новороденче

Изолирани бактерии кај новороденчињата со сепса се прикажани во табела 61.

Табела 61: Изолирани бактерии при сепса

Изолирана бактерија при сепса	Гестациска недела				
	n	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
<i>Staphylococcus species</i>	1	0	0	0	1 (16,67)
<i>Klepsiella pneumoniae</i> , <i>Candida</i>	1	0	1 (9,09)	0	0
<i>Klepsiella pneumoniae</i>	21	3 (100)	8 (72,73)	8 (88,89)	2 (33,33)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	0	1 (9,09)	0	0
<i>Pseudomna aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klepsiella pneumonaiae</i>	1	0	0	1 (11,11)	0
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>staphylococcus epidermidis</i>	1	0	0	0	1 (16,67)
<i>Staphylococcus agalactiae</i>	1	0	0	0	1 (16,67)
<i>Klepsiella pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus spp</i>	1	0	1 (9,09)	0	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Klepsiella pneumoniae</i>	1	0	0	0	1 (16,67)

Недоносените и доносените новороденчиња не се разликуваа сигнификантно во однос на бројот на тромбоцити ($p = 0,299$). Во групите екстремно прематурни и многу прематурни новороденчиња беа регистрирани незначајно пониски тромбоцити споредено со доносените новороденчиња, а во групата доцна прематурни незначајно повисоки тромбоцити ($p = 1,0$). Просечните тромбоцити изнесуваа $127,69 \pm 82,7$;

159,51 ± 94,3; 184,12 ± 91,3 и 160,68 ± 101,7 10⁹/L, соодветно во групите екстремно прематурни, многу прематурни, доцна прематурни и доносени новороденчиња.

Табела 62: Просечна вредност на тромбоцити

Гестациска недела	Тромбоцити (10 ⁹ /L)		
	mean ± SD	min – max	median (IQR)]
< 28	127,69 ± 82,7	32 – 277	123 (67 – 179)
28 – 32	159,51 ± 94,3	19 – 328	169 (72 – 247)
33 – 36	184,12 ± 91,3	20 – 363	196 (112 – 249)
≥ 37	160,68 ± 101,7	29 – 383	157 (59 – 205)
p-level	H = 3,67 p = 0,299 < 28 vs ≥ 37 p = 1,0 28 – 32 vs ≥ 37 p = 1,0 33 – 36 vs ≥ 37 p = 1,0		

H(Kruskal-Wallis test), post-hoc Mann-Whitney U test

CRP (C-reactive protein) имаше просечна вредност од 75,10 ± 97,7; 91,97 ± 60,4; 75,04 ± 88,2 и 71,08 ± 68,9 mg/L, соодветно во групите екстремно прематурни, многу прематурни, доцна прематурни и доносени новороденчиња. Анализираниите групи новороденчиња немаа сигнификантно различен CRP (p = 0,427). Сите разлики меѓу одделните групи недоносени во однос на доносени новороденчиња беа незначајни (p = 1,0).

Табела 63: Просечна вредност на CRP

Гестациска недела	CRP (mg/L)		
	mean ± SD	min – max	median (IQR)]
< 28	75,10 ± 97,7	15,8 – 265,3	26,7 (21,1 – 95)
28 – 32	91,97 ± 60,4	29,1 – 243,9	78,4 (42,9 – 101,4)
33 – 36	75,04 ± 88,2	0,3 – 267,1	41,55(5,4 – 139)
≥ 37	71,08 ± 68,9	1,3 – 202,6	61,1(3,4 – 116,4)
p-level	H = 2,77 p = 0,427 < 28 vs ≥ 37 p = 1,0 28 – 32 vs ≥ 37 p = 1,0 33 – 36 vs ≥ 37 p = 1,0		

H(Kruskal-Wallis test), post-hoc Mann-Whitney U test

Просечните вредности на прокалцитонин изнесуваа 27,69 ± 41,4; 18,27 ± 26,0, 16,28 ± 26,7 и 18,16 ± 29,0 ng/ml, соодветно во групите екстремно прематурни, многу прематурни, доцна прематурни и доносени новороденчиња. Недоносените и доносените новороденчиња не се разликуваа сигнификантно во однос на вредноста на прокалцитонинот (p = 0,781). Во групите прематурни новороденчиња беше

регистриран незначајно повисок прокалцитонин споредено со доносените новороденчиња ($p = 1,0$).

Табела 64: Просечна вредност на прокалцитонин

Гестациска недела	Procalcitonin (ng/ml)		
	mean $\pm$ SD	min – max	median (IQR)]
< 28	27,69 $\pm$ 41,4	0,65 – 100	16,04 (1,37 – 20,4)
28 – 32	18,27 $\pm$ 26,0	1,25 – 84,96	6,55 (3,92 – 23,59)
33 – 36	16,28 $\pm$ 26,7	0,09 – 100	5,41 (0,41 – 21,82)
≥ 37	18,16 $\pm$ 29,0	0,16 – 100	4,4 (0,64 – 25,78)
p-level	H= 1,08 $p = 0,781$ < 28 vs ≥ 37 $p = 1,0$ $28 - 32$ vs ≥ 37 $p = 1,0$ $33 - 36$ vs ≥ 37 $p = 1,0$		

H(Kruskal-Wallis test), post-hoc Mann-Whitney U test

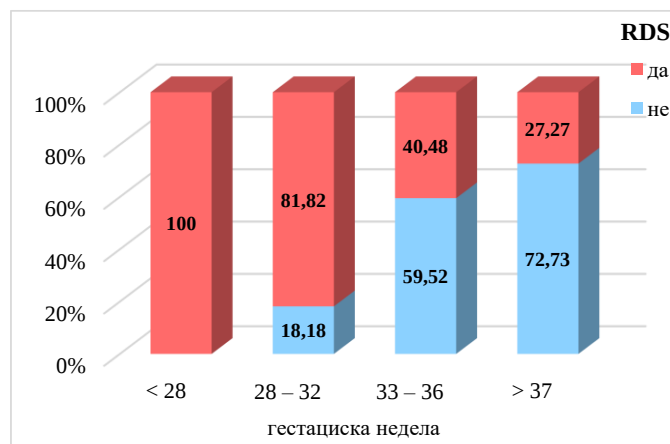
Респираторен дистрес синдром (RDS) имаа сигнификантно почесто екстремно прематурните наспроти доносените новороденчиња (100 % наспроти 27,27 %, $p = 0,00002$) и сигнификантно почесто многу прематурните наспроти доносените новороденчиња (81,82 % наспроти 27,27 %, $p = 0,0001$), несигнификантно почесто доцна прематурните наспроти доносените новороденчиња (40,48 % наспроти 27,27 %, $p = 0,29$).

Табела 65: Дистрибуција на Респираторен дистрес синдром (RDS)

RDS	Гестациска недела				
	N	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
Да	63	13 (100)	27 (81,82)	17 (40,48)	6 (27,27)
Не	47	0	6 (18,18)	25 (59,52)	16 (72,73)
p-level	< 28 vs ≥ 37 Fisher's exact *** $p = 0,00002$ $28 - 32$ vs ≥ 37 $X^2 = 16,4$ *** $p = 0,0001$ $33 - 36$ vs ≥ 37 $X^2 = 1.1$ $p = 0.29$				

X^2 (Chi-square test)

***sig $p < 0,0001$



Слика 32: Дистрибуција на Респираторен дистрес синдром (RDS)

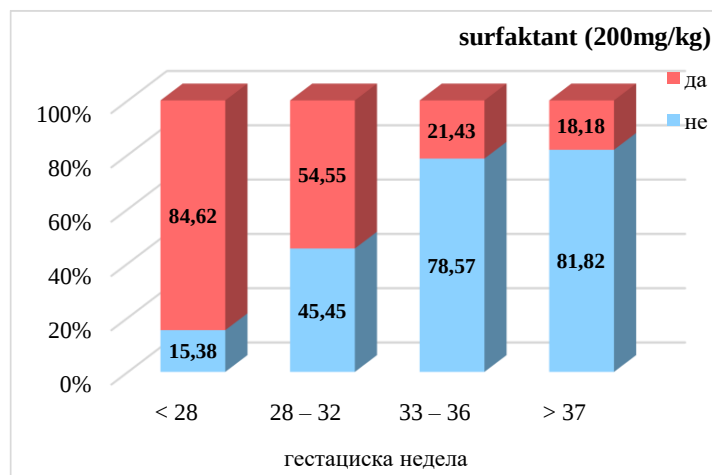
Вкупната инциденција на респираторниот дистрес кај сите испитувани новороденчиња со ХИЕ изнесува 57,27 %.

Сурфактант примале сигнификантно почесто екстремно прематурните новороденчиња во споредба со доносите (84,62 % наспроти 18,18 %, $p = 0,00012$), сигнификантно почесто многу прематурните новороденчиња во споредба со доносите (54,55 % наспроти 18,18 %, $p = 0,007$), несигнификантно почесто доцна прематурните новороденчиња во споредба со доносите новороденчиња (21,43 % наспроти 18,18 %, $p = 1,0$).

Табела 66: Потребa од сурфактант

Сурфактант (200 mg/kg)	Гестациска недела				
	N	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
да	42	11 (84,62)	18 (54,55)	9 (21,43)	4 (18,18)
не	68	2 (15,38)	15 (45,45)	33 (78,57)	18 (81,82)
p-level		< 28 vs ≥ 37		$X^2 = 14,7$	*** $p = 0,00012$
		28 – 32 vs ≥ 37		$X^2 = 7,27$	** $p = 0,007$
		33 – 36 vs ≥ 37		Fisher's exact	$p = 1,0$

X^2 (Chi-square test)



Слика 33: Потреба од сурфактант

Анемија имаа сигнификантно почесто екстремно прематурните новороденчиња споредено со доносените (69,23 % наспроти 18,18 %, $p = 0,0042$), многу прематурните споредено со доносените новороденчиња (81,82 % наспроти 18,18 %, $p = 0,000003$), несигнификантно почесто доцна прематурните споредено со доносените новороденчиња (35,71 % наспроти 18,18 %, $p = 0,14$).

Табела 67: Присутна анемија кај новороденче

Анемија	Гестациска недела				
	n	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
Има	55	9 (69,23)	27 (81,82)	15 (35,71)	4 (18,18)
Нема	55	4 (30,77)	6 (18,18)	27 (64,29)	18 (81,82)
p-level		< 28 vs ≥ 37 **p = 0,0042 28 – 32 vs ≥ 37 $X^2=27$ ***p = 0,000003 33 – 36 vs ≥ 37 p = 0,14			

p(Fisher's exact test)

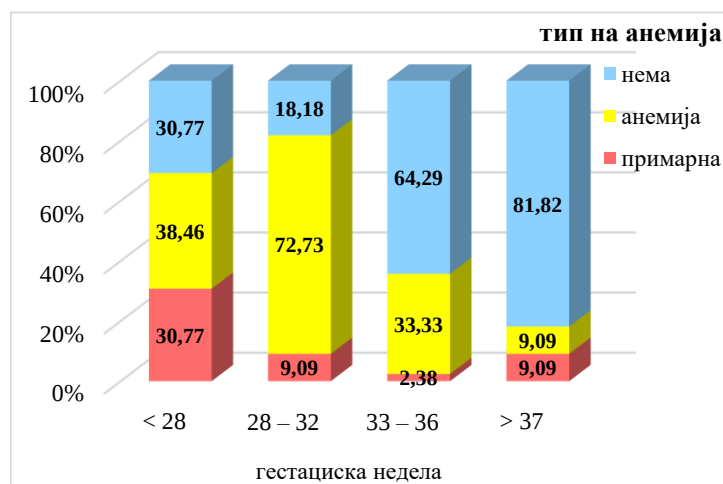
Типот на анемија не се разликуваше сигнификантно меѓу екстремно прематурните и доносените новороденчиња ($p = 1,0$), меѓу многу прематурните и доносените новороденчиња ($p = 0,112$) и меѓу доцна прематурните и доносените новороденчиња ($p = 0,097$). Примарна анемија имаа 30,77 % екстремно прематурни новороденчиња, 9,09 % многу прематурни новороденчиња, 2,38 % доцна прематурни и 9,09 % доносени новороденчиња. Некласифицирана анемија имаа 38,46 %, 18,18 % екстремно прематурни, 18,18 % многу прематурни, 18,18 % доцна прематурни и 18,18 % доносени новороденчиња.

екстремно прематурни новороденчиња, 72,73 % многу прематурни новороденчиња, 33,33 % доцна прематурни и 9,09 % доносни новороденчиња.

Табела 68: Дистрибуција на тип на анемија

Тип на анемија	Гестациска недела				
	N	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
анемија - неклассифицирана	45	5 (38,46)	24 (72,73)	14 (33,33)	2 (9,09)
Примарна	10	4 (30,77)	3 (9,09)	1 (2,38)	2 (9,09)
p-level		< 28 vs ≥ 37 p = 1,0 28 – 32 vs ≥ 37 p = 0,112 33 – 36 vs ≥ 37 p = 0,097			

p(Fisher's exact test)



Слика 34: Дистрибуција на тип на анемија

Новороденчињата од анализираниите групи сигнификантно се разликуваа во однос на бројот на еритроцити ($p = 0,000001$), вредноста на хемоглобин ($p = 0,000001$) и хематокрит ($p = 0,000002$). Post-hoc анализите презентираат сигнификантно поголем број еритроцити во групата доносни новороденчиња споредено со екстремно прематурните ($4,71 \pm 0,9$ наспроти $3,37 \pm 1,1 \cdot 10^{-12} /L$, $p = 0,00058$) и многу прематурните ($4,71 \pm 0,9$ наспроти $3,46 \pm 0,8 \cdot 10^{-12} /L$, $p = 0,00016$), а несигнификантно поголем број на еритроцити во споредба со доцна прематурните новороденчиња ($4,71 \pm 0,9$ наспроти $4,32 \pm 1,0 \cdot 10^{-12} /L$, $p = 0,4$).

Сигнификантно повисоки вредности на хемоглобин имаше во групата доносни новороденчиња споредено со екстремно прематурните ($167,50 \pm 33,9$

наспроти $117,54 \pm 36,6$ g/L, $p = 0,00086$) и многу прематурните ($167,50 \pm 33,9$ наспроти $118,82 \pm 31,7$ g/L, $p = 0,000154$), а несигнификантно повисок хемоглобин во споредба со доцна прематурните новороденчиња ($167,50 \pm 33,9$ наспроти $154,52 \pm 39,9$ g/L, $p = 0,528$).

Сигнификантно повисоки вредности на хематокрит имаше во групата доносени новороденчиња споредено со екстремно прематурните ($0,49 \pm 0,12$ наспроти $0,34 \pm 0,13$ L/L, $p = 0,0028$) и многу прематурните ($0,49 \pm 0,12$ наспроти $0,33 \pm 0,11$ L/L, $p = 0,00016$), а несигнификантно повисок хематокрит во споредба со доцна прематурните новороденчиња ($0,49 \pm 0,12$ наспроти $0,45 \pm 0,14$ L/L, $p = 0,639$).

Табела 69: Просечни вредности на еритроцити, хемоглобин, хематокрит

Гестациска недела	Статистички параметри		p-level
	mean $\pm$ SD	min – max	
Eritrociti ($10^{-12}/L$)			
< 28	3,37 $\pm$ 1,1	0,87 – 5,14	F = 11,51 ***p = 0,000001 post-hoc < 28 vs $\geq$ 37 *** p = 0,00058 28 – 32 vs $\geq$ 37 ***p = 0,00016 33 – 36 vs $\geq$ 37 p = 0,4
28 – 32	3,46 $\pm$ 0,8	2,37 – 5,64	
33 – 36	4,32 $\pm$ 1,0	2,32 – 5,7	
$\geq$ 37	4,71 $\pm$ 0,9	2,63 – 5,96	
Hemoglobin (g/L)			
< 28	117,54 $\pm$ 36,6	42 – 175	F =11.88 ***p = 0,000001 post-hoc < 28 vs $\geq$ 37 ***p = 0,00086 28 – 32 vs $\geq$ 37 *** p = 0,000154 33 – 36 vs $\geq$ 37 p = 0,528
28 – 32	118,82 $\pm$ 31,7	86 – 219	
33 – 36	154,52 $\pm$ 39,9	88 – 208	
$\geq$ 37	167,50 $\pm$ 33,9	93 – 208	
Hematocrit (L/L)			
< 28	0,34 $\pm$ 0,13	0,12 – 0,58	F=11.29 *** p=0.000002 post-hoc < 28 vs $\geq$ 37 ** p = 0,0028 28 – 32 vs $\geq$ 37 ***p = 0,00016 33 – 36 vs $\geq$ 37 p = 0,639
28 – 32	0,33 $\pm$ 0,11	0,2 – 0,64	
33 – 36	0,45 $\pm$ 0,14	0,24 – 0,64	
$\geq$ 37	0,49 $\pm$ 0,12	0,28 – 0,74	

F(Analysis of Variance), post-hoc Tukey honest test

sig p < 0,01; *sig p < 0,0001

По спроведениот скрининг за вид прематурна ретинопатија (ROP), проблем со видот и некаков степен на ROP беше детектиран само кај недоносените новороденчиња, 30,77 % екстремно прематурни, 57,58 % многу прематурни и 40,48 % доцна прематурни новороденчиња.

Табела 70: Дистрибуција на ретинопатија кај прематуритет (ROP)

ROP	Гестациска недела				
	N	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
уреден наод	30	0	9 (27,27)	20 (47,62)	1 (4,55)
проблем со вид	40	4 (30,77)	19 (57,58)	17 (40,48)	0
не е правен скрининг	40	9 (69,23)	5 (15,15)	5 (11,9)	21 (95,45)
p-level	$< 28 \text{ vs } \geq 37$ *p = 0,0137 $28 - 32 \text{ vs } \geq 37$ ***p < 0,0001 $33 - 36 \text{ vs } \geq 37$ ***p < 0,0001				

p(Fisher's exact test)

Проблем со слухот при скрининг за слух со ОАЕ - optoacoustic emissions имаа 7,69 % екстремно прематурни новороденчиња, 3,03 % многу прематурни новороденчиња, 9,52 % доцна прематурни 13,64 % доносени новороденчиња. Не беше докажана статистичка сигнификантна разлика во наодот од скринингот за слух меѓу недоносените и доносените новороденчиња: меѓу екстремно прематурните и доносените ($p = 0,078$), меѓу многу прематурните и доносените ($p = 0,198$), меѓу доцна прематурните и доносените новороденчиња ($p = 0,645$).

Табела 71: Скрининг за слух со ОАЕ

OAE- optoacoustic emissions	Гестациска недела				
	n	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
уреден наод	76	4 (30,77)	27 (81,82)	31 (73,81)	14 (63,64)
проблем со слухот	9	1 (7,69)	1 (3,03)	4 (9,52)	3 (13,64)
не е правен скрининг	25	8 (61,54)	5 (15,15)	7 (16,67)	5 (22,73)
p-level	$< 28 \text{ vs } \geq 37$ p = 0,078 $28 - 32 \text{ vs } \geq 37$ p = 0,198 $33 - 36 \text{ vs } \geq 37$ p = 0,645				

p(Fisher's exact test)

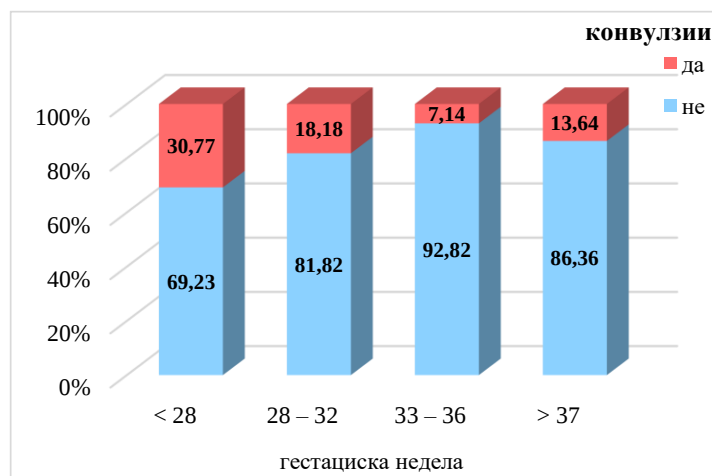
Конвулзии беа регистрирани кај 30,77 % екстремно прематурни новороденчиња, 18,18 % многу прематурни новороденчиња, 7,14 % доцна прематурни и 13,64 % доносени новороденчиња, без статистичка сигнификантна разлика меѓу групите прематурни наспроти доносени новороденчиња ($p = 0,38$, $p = 0,38$ и $p = 0,38$, соодветно).

Специфичен морталитет поради конвулзии кај сите новороденчиња со ХИЕ изнесува 11,22 %.

Табела 72: Конвулзии кај новороденчиња

Конвулзии	Гестациска недела				
	N	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
да	16	4 (30,77)	6 (18,18)	3 (7,14)	3 (13,64)
не	94	9 (69,23)	27 (81,82)	39 (92,82)	19 (86,36)
p-level	< 28 vs ≥ 37 p = 0,38 28 – 32 vs ≥ 37 p = 0,73 33 – 36 vs ≥ 37 p = 0,41				

p(Fisher's exact test)



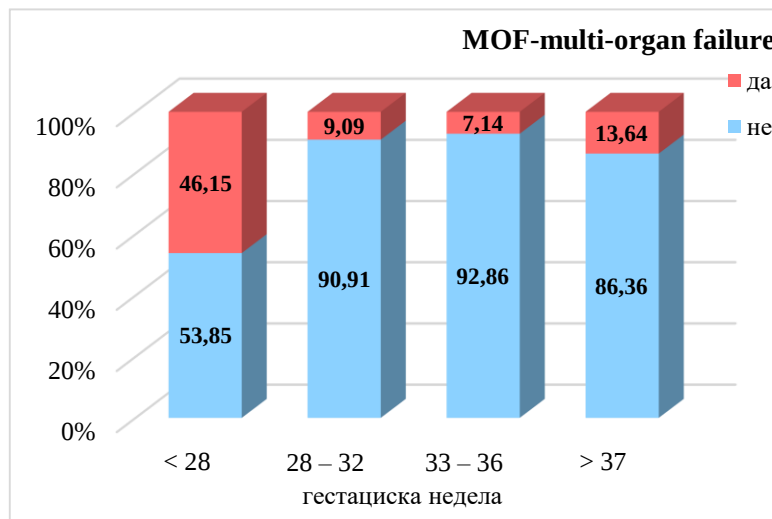
Слика 35: Конвулзии кај новороденчиња

Мултиорганско оштетување (MOF-multi-organ failure) беше дијагностицирано кај 46,15 % екстремно прематурни новороденчиња, 9,09 % многу прематурни новороденчиња, 7,14 % доцна прематурни и 13,64 % доносени новороденчиња. На граница на статистичка сигнификантност беше разликата во дистрибуција на новороденчиња со / без MOF меѓу групите екстремно прематурни и доносени новороденчиња ($p = 0,05$), несигнификантна меѓу групите многу прематурни и доносени новороденчиња ($p = 0,67$) и доцна прематурни и доносени новороденчиња ($p = 0,41$).

Табела 73: Приказ на мултиорганско оштетување

MOF-multi-organ failure	Гестациска недела				
	N	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
Да	15	6 (46,15)	3 (9,09)	3 (7,14)	3 (13,64)
Не	95	7 (53,85)	30 (90,91)	39 (92,86)	19 (86,36)
p-level	< 28 vs ≥ 37 p = 0,05 28 – 32 vs ≥ 37 p = 0,67 33 – 36 vs ≥ 37 p = 0,41				

p(Fisher's exact test)



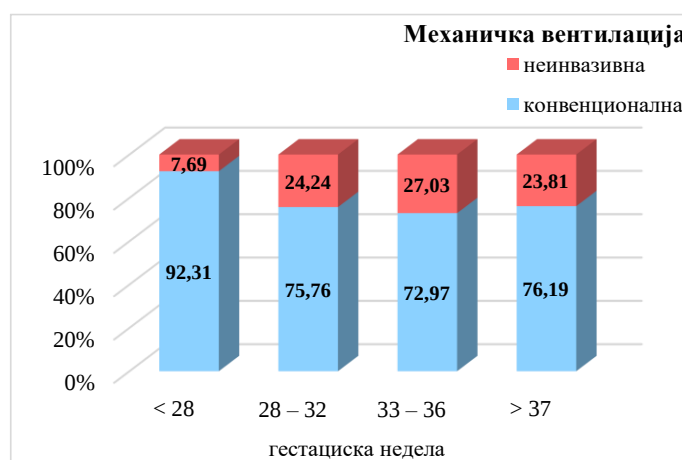
Слика 36: Приказ на мултиорганско оштетување

Недоносените и доносените новороденчиња не се разликуваа сигнификантно во однос на типот на механичка вентилација на која беа поставени ($p = 0,37$; $p = 0,97$ и $p = 0,788$, соодветно за тестираните разлики меѓу трите групи прематурни новороденчиња во однос на доносените. Конвенционална механичка вентилација почесто од неинвазивна беше користена во сите групи новороденчиња: 92,31 % кај екстремно прематурните, 75,76 % кај многу прематурните, 72,97 % кај доцна прематурните и 76,19 % кај доносените новороденчиња. На конвенционална механичка вентилација екстремно прематурните новороденчиња биле просечно $11,2 \pm 13,1$ ден (1-41), многу прематурните просечно $12,88 \pm 8,9$ дена (1-36), доцна прематурните просечно $4,9 \pm 5,2$ дена (1-23), доносените новороденчиња просечно $4,7 \pm 4,0$ дена (1-14).

Табела 74: Конвенционална и неинвазивна механичка вентилација

Механичка вентилација	Гестациска недела				
	n	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
неинвазивна	24	1 (7,69)	8 (24,24)	10 (27,03)	5 (23,81)
конвенционална	80	12 (92,31)	25 (75,76)	27 (72,97)	16 (76,19)
p-level		< 28 vs ≥ 37 Fisher's exact p = 0,37 28 – 32 vs ≥ 37 X ² = 0,001 p = 0,97 33 – 36 vs ≥ 37 X ² = 0,07 p = 0,788			

X²(Chi-square test)



Слика 37: Конвенционална и неинвазивна механичка вентилација

FiO₂ имаше сигнификантно различна вредност меѓу анализираните групи новороденчиња во сите испитувани временски точки (p = 0,0013, p = 0,0021 и p = 0,0073, соодветно 1 час, 6 часа и 1 ден). Post-hoc анализата за меѓугрупни компарации покажа дека кај екстремно прематурните новороденчиња FiO₂ беше сигнификантно повисок споредено со доношените новороденчиња во сите временски точки: (median 100 наспроти 50,5 %, p = 0,0157, 1 час), (median 99 наспроти 36 %, p = 0,0244 во 6 час), (median 57,5 наспроти 32,5 %, p = 0,0138 во 1 ден). Разликата во вредноста на FiO₂ меѓу многу прематурните и доцна прематурните наспроти доношените новороденчиња во сите временски точки беше статистички несигнификантна (p > 0,05).

Табела 75: Просечни вредности на FiO₂ во 1 час, 6 час и 1 ден

Гестациска недела	Статистички параметри			p-level
	mean $\pm$ SD	min – max	median (IQR)]	
FiO ₂ (%) 1 – час				
< 28	82,31 $\pm$ 26,5	30 – 100	100 (61 – 100)	H = 15,76 ***p =0,0013 post-hoc < 28 vs $\geq$ 37 *p =0,0157 28 – 32 vs $\geq$ 37 p =1,0 33 – 36 vs $\geq$ 37 p=0,570
28 – 32	49,06 $\pm$ 23,6	30 – 100	40 (35 – 50)	
33 – 36	46,07 $\pm$ 21,6	23 – 100	40 (30 – 57.5)	
$\geq$ 37	57,45 $\pm$ 27,8	28 – 100	50.5 (30 – 80)	
FiO ₂ (%) 6 – час				
< 28	78,23 $\pm$ 27,1	29 – 100	99 (50 – 100)	H = 14,68 **p=0,0021 post-hoc < 28 vs $\geq$ 37*p = 0,0244 28 – 32 vs $\geq$ 37 p = 1,0 33 – 36 vs $\geq$ 37 p = 1,0
28 – 32	43,61 $\pm$ 20,8	25 – 100	35 (30 – 45)	
33 – 36	42,30 $\pm$ 19,0	21 – 100	35 (30 – 50)	
$\geq$ 37	48,62 $\pm$ 25,4	21 – 100	36 (30 – 60)	
FiO ₂ (%) 1 – ден				
< 28	61,80 $\pm$ 26,7	29 – 100	57,5 (40 – 90)	H = 12,01 **p = 0,0073 post-hoc <28 vs $\geq$ 37 *p = 0,0138 28 – 32 vs $\geq$ 37 p = 1,0 33 – 36 vs $\geq$ 37 p = 1,0
28 – 32	34,70 $\pm$ 15,5	21 – 100	30 (28 – 35)	
33 – 36	35,68 $\pm$ 16,5	21 – 100	30 (28 – 40)	
$\geq$ 37	32,50 $\pm$ 8,8	21 – 50	32,5 (26 – 38)	

H(Kruskal-Wallis test), post-hoc Mann-Whitney U test

*sig p < 0,05; **sig p < 0,01

Пасивна хипотермија беше применета само кај доцна прематурни и доносени новороденчиња (26,19 % и 54,55 %, соодветно).

Табела 76: Пасивна хипотермија

Пасивна хипотермија	Гестациска недела				
	n	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	$\geq$ 37 n (%)
Не	87	13 (100%)	33 (100%)	31 (73,81)	10 (45,45)
Да	23	0	0	11 (26,19)	12 (54,55)

X²(Chi-square test)

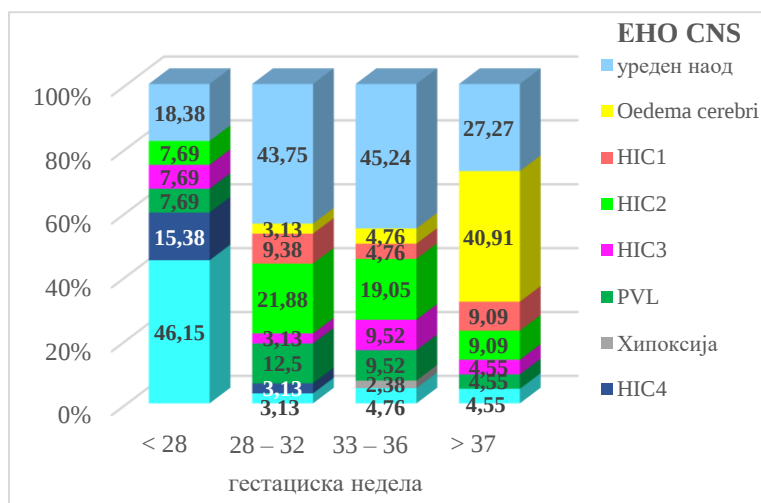
Наод од кранијална ултрасонографија имаа несигнификантно почесто екстремно прематурните наспроти доносените новороденчиња (81,62 % наспроти 72,73 %, p = 0,68), многу прематурните наспроти доносените новороденчиња (56,52 % наспроти 72,73 %, p = 0,218), несигнификантно поретко близу предвидениот термин наспроти доносените новороденчиња (54,76 % наспроти 72,73 %, p = 0,162). Во однос на типот на наод, дистрибуцијата прикажана во табела 80 презентира дека во групата екстремно прематурни новороденчиња најчест наод беше IVH gr. IV

(15,38 %), во групата многу прематурни IVH gr. II (21,88 %), во групата доцна прематурни најчест наод беше, исто така IVH gr. II (19,05 %), додека церебрален едем беше најчест наод кај доношените новороденчиња.

Табела 77: Наоди од кранијална ултрасонографија

EXO CNS	Гестациска недела					p-level
	N	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)	
уреден наод	41	2 (18,38)	14 (43,75)	19 (45,24)	6 (27,27)	< 28 vs ≥ 37 Fisher's exact p = 0,68 28 – 32 vs ≥ 37 $X^2 = 1,5$ p = 0,218 33 – 36 vs ≥ 37 $X^2 = 1,96$ p = 0,162
Наод	63	11 (81,62)	18 (56,25)	23 (54,76)	16 (72,73)	
Oedema cerebri	7	0	1 (3,13)	2 (4,76)	9 (40,91)	
HIC gr. I	7	0	3 (9,38)	2 (4,76)	2 (9,09)	
IVH gr. II	18	1 (7,69)	7 (21,88)	8 (19,05)	2 (9,09)	
IVH gr. III	7	1 (7,69)	1 (3,13)	4 (9,52)	1 (4,55)	
PVL	10	1 (7,69)	4 (12,5)	4 (9,52)	1 (4,55)	
Хипоксија	1	0	0	1 (2,38)	0	
IVH gr. IV	3	2 (15,38)	1 (3,13)	0	0	
Не е правен	10	6 (46,15)	1 (3,13)	2 (4,76)	1 (4,55)	

X^2 (Chi-square test)



Слика 38: Наоди од кранијална ултрасонографија

Согласно Sarnat & Sarnat скорот, лесен степен на хипоксично-исхемична енцефалопатија (ХИЕ) почесто имаа доцна прематурните новороденчиња (71,43 %);

умерен и тежок степен на ХИЕ имаа почесто доношените новороденчиња (31,82 %; 13,64 %, соодветно). Тежината на ХИЕ не се разликуваше сигнификантно меѓу доцна прематурните и доношените новороденчиња ($p = 0,31$).

Табела 78. Тежина на ХИЕ според Sarnat & Sarnat скор

Sarnat & Sarnat Score тежина на ХИЕ	Гестациска недела		
	n	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
лесен степен	42	30 (71,43)	12 (54,55)
умерен степен	17	10 (23,81)	7 (31,82)
тежок степен	5	2 (4,76)	3 (13,64)
p-level	33 – 36 vs ≥ 37 $p = 0,31$		

p(Fisher's exact test)

Просечната вредност на Thompson Score изнесуваше $7,88 \pm 3,1$ и $10,09 \pm 3,7$, соодветно во групите доцна прематурни и доносени новороденчиња.

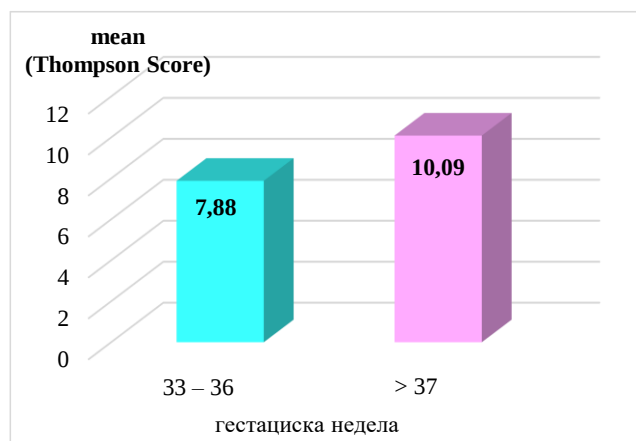
За $p = 0,0139$ се потврди статистичка сигнификантна разлика во вредноста на Thompson Score меѓу двете групи новороденчиња, додека значајно повисок скор беше регистриран во групата на доносени новороденчиња.

Табела 79. Просечна вредност на Thompson Score

Гестациска недела	Thompson Score	
	mean $\pm$ SD	min – max
33 – 36	$7,88 \pm 3,1$	3 – 17
≥ 37	$10,09 \pm 3,7$	5 – 19
p-level	$*p = 0,0139$	

t(Student t-test)

*sig $p < 0,05$



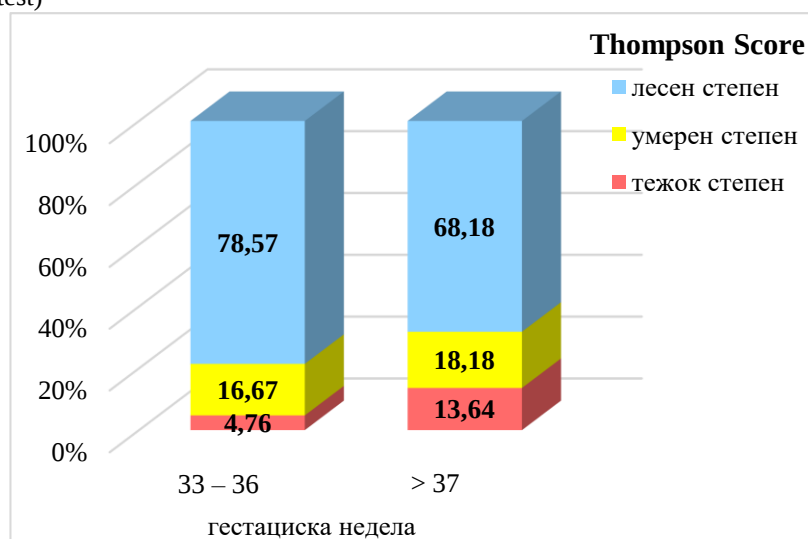
Слика 39: Просечна вредност на Thompson Score

Тежината на ХИЕ анализирана како лесна, умерена и тешка со Thompson Score не се разликуваше сигнификантно меѓу доцна прематурните и доносите новороденчиња ($p = 0,434$). Лесен степен на ХИЕ почесто имаа доцна прематурните новороденчиња (78,57 %), умерен и тежок степен на ХИЕ имаа почесто доносите новороденчиња (18,18 %; 13,64 %, соодветно).

Табела 80: Тежина на ХИЕ според Thompson Score

Thompson Score тежина на ХИЕ	Гестациска недела		
	n	33 – 36 n (%)	> 37 n (%)
лесен степен	48	33 (78,57)	15 (68,18)
умерен степен	11	7 (16,67)	4 (18,18)
тежок степен	5	2 (4,76)	3 (13,64)
p-level	33 – 36 vs >37 $p = 0,434$		

p(Fisher's exact test)



Слика 40: Тежина на ХИЕ според Thompson Score

Должината на хоспитализација беше сигнификантно различна меѓу анализираните групи новороденчиња ($p = 0,0002$). Post-hoc анализата покажа дека во болница престојувале сигнификантно подолго многу прематурните новороденчиња споредено со доносите (median 35 наспроти 16,5 дена, $p = 0,000567$), додека разликата меѓу екстремно прематурните и доцна прематурните во однос на доносите не беше статистички сигнификантна (median 7 наспроти 16,5 и 19 наспроти 16,5, $p = 1,0$). Просечната должина на хоспитализација изнесуваше $32,7 \pm$

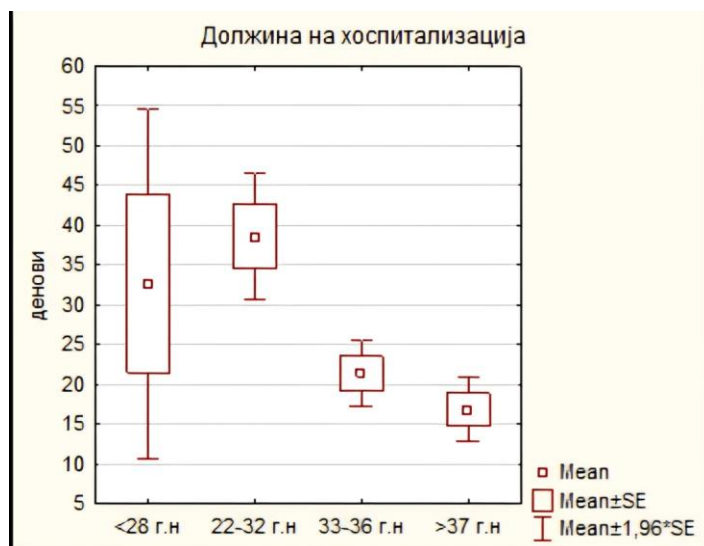
40,4; $38,5 \pm 23,4$; $21,4 \pm 13,7$ и $16,8 \pm 9,6$ денови, соодветно за групите екстремно прематурни, многу прематурни, доцна прематурни и доносени новороденчиња.

Табела 81: Просечна должина на хоспитализација

Гестациска недела	Хоспитализација (денови)		
	mean $\pm$ SD	min – max	median (IQR)]
< 28	$32,7 \pm 40,4$	1 – 115	7 (2 – 59)
28 – 32	$38,5 \pm 23,4$	1 – 105	35 (24 – 52)
33 – 36	$21,4 \pm 13,7$	1 – 89	19 (14 – 24)
≥ 37	$16,8 \pm 9,6$	1 – 38	16,5 (11 – 22)
p-level	$H = 19,75$ *** $p = 0,0002$ < 28 vs ≥ 37 $p = 1,0$ 28 – 32 vs ≥ 37 *** $p = 0,000567$ 33 – 36 vs ≥ 37 $p = 1,0$		

H(Kruskal-Wallis test), post-hoc Mann-Whitney U test

***sig $p < 0,000$



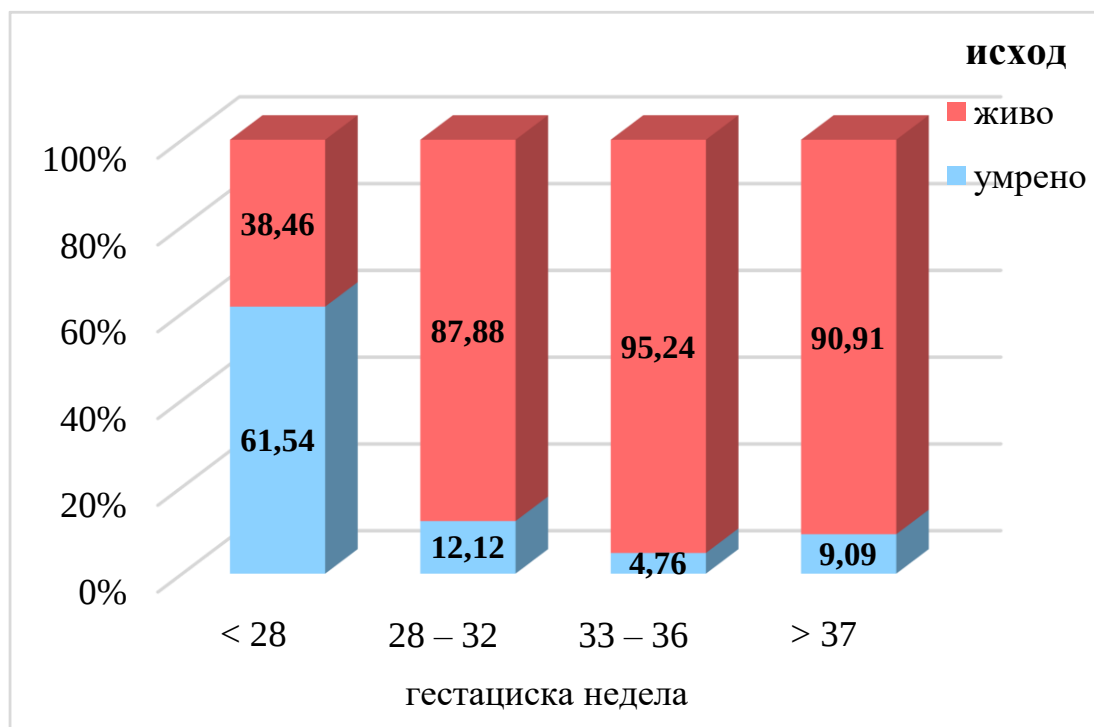
Слика 41: Просечна должина на хоспитализација

Во споредба со доношените новороденчиња, екстремно прематурните новороденчиња починаа сигнификантно почесто (61,54 % наспроти 9,09 %, $p = 0,0017$), многу прематурните несигнификантно почесто (12,12 % наспроти 9,09 %, $p = 1,0$), доцна прематурните несигнификантно поретко (4,76 % наспроти 9,09 %, $p = 0,41$). Вкупниот морталитет кај сите испитувани со ХИЕ новороденчиња изнесува 29,93 %.

Табела 82: Морталитет кај новороденчиња со ХИЕ

Исход	Гестациска недела				
	n	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	≥ 37 n (%)
Живо	94	5 (38,46)	29 (87,88)	40 (95,24)	20 (90,91)
Умрено	16	8 (61,54)	4 (12,12)	2 (4,76)	2 (9,09)
p-level		$< 28 \text{ vs } \geq 37$ **p = 0,0017 $28 - 32 \text{ vs } \geq 37$ p = 1,0 $33 - 36 \text{ vs } \geq 37$ p = 0,41			

p(Fisher's exact test)



Слика 42: Морталитет кај новороденчиња со ХИЕ

Табела 83: GMDS –А потскала за локомоторика

Griffits – А локомоторика	Гестациска недела					p-value
	N	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	> 37 n (%)	
Нормален	11	0	6 (42,86)	3 (37,5)	2 (33,33)	$< 28 \text{ vs } > 37$ p = 1,0 $28 - 32 \text{ vs } > 37$ p = 0,69 $33 - 36 \text{ vs } > 37$ p = 0,14
Лесен	6	0	2 (14,29)	4 (50)	0	
Умерен	4	0	3 (21,43)	0	1 (16,67)	
Тежок	9	2 (100)	3 (21,43)	1 (12,5)	3 (50)	
Вкупно	30	2	14	8	6	

Табела 84: GMDS – В потскала за персонално-социјални односи

Griffits – В персонално- социјални односи	Гестациска недела					p-value
	N	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	> 37 n (%)	
Нормални	12	0	5 (33,33)	6 (75)	1 (20)	< 28 vs > 37 p= 1,0 28 – 32 vs > 37 p = 0,59 33 – 36 vs > 37 p = 0,135
Лесни	7	1 (50)	3 (20)	1 (12,5)	2 (40)	
Умерени	4	0	4 (26,67)	0	0	
Тешки	7	1 (50)	3 (20)	1 (12,5)	2 (40)	
Вкупно	30	2	15	8	5	

Табела 85: GMDS – С потскала за слух и говор

Griffits – С слух и говор	Гестациска недела					p-value
	N	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	> 37 n (%)	
Нормален	12	0	6 (40)	5 (62,5)	1 (20)	< 28 vs > 37 p = 1,0 28 – 32 vs > 37 p = 0,446 33 – 36 vs > 37 p = 0,287
Лесен	7	1 (50)	3 (20)	2 (25)	1 (20)	
Умерен	3	0	3 (20)	0	0	
Тежок	8	1 (50)	3 (20)	1 (12,5)	3 (60)	
Вкупно	30	2	15	8	5	

Табела 86: GMDS – D потскала за координација око и рака

Griffits – D координација око и рака	Гестациска недела					p-value
	n	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	> 37 n (%)	
Нормални	10	0	6 (40)	3 (37,5)	1 (20)	< 28 vs > 37 p= 1,0 28 – 32 vs > 37 p = 0,898 33 – 36 vs > 37 p = 0,347
Лесен	8	1 (50)	2 (13,33)	4 (50)	1 (20)	
Умерен	5	0	4 (26,67)	0	1 (20)	
Тежок	7	1 (50)	3 (20)	1 (12,5)	2 (40)	
Вкупно	30	2	15	8	5	

Табела 87: GMDS – Е потскала за перформанси

Griffits – Е перформанси	Гестациска недела					p-value
	n	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	> 37 n (%)	
Нормални	12	0	6 (40)	5 (62,5)	1 (20)	28 vs > 37 p = 1,0 28 – 32 vs > 37 p = 0,819 33 – 36 vs > 37 p = 0,359
Лесен	8	1 (50)	4 (26,67)	2 (25)	1 (20)	
Умерен	4	0	3 (20)	0	1 (20)	
Тежок	6	1 (50)	2 (13,33)	1 (12,5)	2 (40)	
Вкупно	30	2	15	8	5	

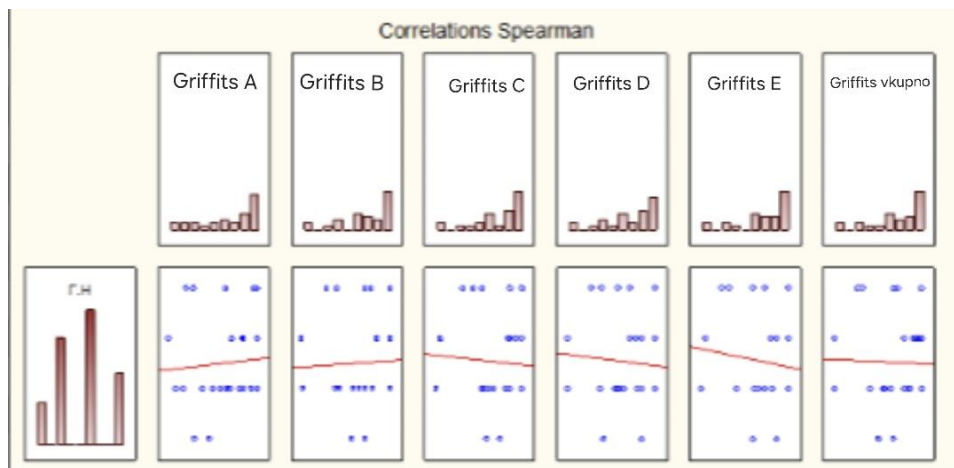
Табела 88: Вкупен збир на GMDS

Griffiths вкупен	Гестациска недела					p-value
	n	< 28 n (%)	28 – 32 n (%)	33 – 36 n (%)	> 37 n (%)	
Нормални	13	0	6 (40)	6 (75)	1 (20)	28 vs > 37 p = 1,0 28 – 32 vs > 37 p = 0,898 33 – 36 vs > 37 p = 0,189
Лесен	4	0	2 (13,33)	1 (12,5)	1 (20)	
Умерен	6	1 (50)	4 (26,67)	0	1 (20)	
Тежок	7	1 (50)	3 (20)	1 (12,5)	2 (40)	
Вкупно	30	2	15	8	5	

Не беше најдена статистичка сигнификантна корелација помеѓу гестациската недела на раѓање и скорот од одделните потскали, како и вкупниот скор од Griffiths Mental Development Scales.

Табела 89: Корелација меѓу гестациската недела и Griffiths Mental Development Scales

Корелации			
Гестациска недела & GMDS	Sperman R	T	p-level
Griffits – A	0,1007	0,5356	0,5965
Griffits– B	0,1463	0,7824	0,4405
Griffits – C	-0,0065	-0,0347	0,9726
Griffits – D	-0,0601	-0,3187	0,7523
Griffits – E	-0,0168	-0,0891	0,9296
Griffits – вкупно	0,0398	0,2107	0,8346



Слика 43: Корелација меѓу гестациската недела и GMDS

Кај новороденчињата со ХИЕ на возраст од една година со GMDS се најде дека инциденцијата на церебрална парализа изнесуваше 7,27 % од сите случаи со ХИЕ.

7. ДИСКУСИЈА

Хипоксично-исхемичната енцефалопатија е мозочно оштетување кај новороденчето чијашто причина, манифестација и третман значајно се разликува кај доношените и прематурните новороденчиња (17, 118).

Табела 90: Фреквенција на ХИЕ

	Фреквенција
Eghbalian F. (2010) (264)	2-9 на 1 000 живородени
Hansen AR et al. (2022) (265)	1,5% (1,5 на 1 000 живородени)
Rikan S et al. (2025) (266)	38,9 % (3,89 на 1 000 живородени)
Ristovska S. (2026)	9,2 на 1 000 живородени

Фреквенцијата на ХИЕ во ова истражување ги вклучи и прематурните и доношените новороденчиња со ХИЕ, што придонесува за бројната застапеност.

Социо-демографските и економски фактори се разликуваат во различни географски региони во светот. Тие имаат влијание врз неонаталниот морбидитет и морталитет. **Возраста на мајката при породувањето** може да се смета како ризик фактор за ХИЕ. Од спроведена студија во Шведска од 2002 година се укажува дека возраста на мајката не претставува важен фактор за појава на перинатална асфиксија кај доносени новороденчиња (267). Мал е бројот на студиите кои директно ги компарираат возраста на мајката како ризик фактор меѓу прематурните и доношените засегнати со ХИЕ. Базирајќи се на студиите на Fuches F et al. (2018) (268) и Esposito G et al. (2022) (269), се потврдува дека напредната возраст на мајката (≥ 35 год.) го зголемува ризикот од раѓање на прематурно новороденче 1,2-1,6 пати, во споредба со мајките на возраст од 25-29 години, па оттаму индиректно може да се очекува дека прематурните новороденчиња со ХИЕ би можеле да бидат родени од мајки во понапредната возраст.

Табела 91: Возраст на мајката при породување кај доносени новороденчиња со ХИЕ

	< 20 години	> 35 години
Parker SJ et al. (2018) (270)	4 %	40 %
Birhanu D et al. (2021) (271)	19 %	25 %
Wang J et al. (2021) (272)		46,9 %
Lorain PP et al. (2022) (273)		36,6 %
Rahman R et al. (2023) (274)	15,6 %	
Dhiab FH et al. (2024) (275)	35 %	21,7 %
Ristovska S (2026)	13,64 %	13,64 %

Во ова истражување мајките во групата на доносени новороденчиња и во групите на прематурни новороденчиња имаат слична возраст, статистички несигнификантна.

Студиите од земјите со низок развој потврдуваат дека **неписменоста** го зголемува ризикот од предвремено породување за 41 % поради задоцнето препознавање на компликациите при породувањето и недоволниот пристап до адекватна здравствена нега, а со тоа се потенцира и ризикот за ХИЕ (269, 270).

Табела 92: Степен на образование на мајката кај доносени новороденчиња со ХИЕ

	Неписмени / нецелосно основно образование
Birhanu D et al. (2021) (271)	6 %
Melaku G et al. (2023) (276)	43,4 %
Onyeje CK et al. (2025) (277)	5,7 %
Ristovska S. (2026)	4,5 %

Во испитуваните групи во однос на занимањето, образованието и брачната состојба беше забележано дека мајките кои се породиле пред предвидениот термин

во сите три групи во однос на доносените новороденчиња со ХИЕ не се разликуваат сигнификантно.

Според **етничката припадност** скоро идентично и најчесто застапени во сите испитувани групи беа Македонки и Албанки, а потоа следуваа Ромки, Турчинки и други.

Бројот на бремености и раѓања се смета за ризик фактор за ХИЕ. Martinez-Biarge M et al. (2013) (278) потврдуваат дека прворотките се независно поврзани со развојот на ХИЕ кај новороденчињата. Нулипаритетот е поврзан со подолга втора фаза на породување, која од друга страна е поврзана со понизок Apgar score и неонатална асфиксија (279). Нулипаритетот го зголемува ризикот за ХИЕ за 1,3–1,5 пати, што се должи на продолжено породување, повисока стапка на акушерски интервенции и интрапаритални компликации (280-282). Кај прематурните новороденчиња, хипоксично-исхемичната енцефалопатија е потесно поврзана со пренатални фактори како инфекција, воспаление, плацентна инсуфициенција, отколку со самото раѓање (17, 283). Во литературата нема студии кои го разгледуваат нулипаритетот како ризик фактор кај прематурните новороденчиња со хипоксично-исхемични промени.

Табела 93: Нулипаритет кај доносени новороденчиња со ХИЕ

	Нулипаритет
Üstün N (2022) (8)	34,7 %
Rahman R et al. (2023)(274)	46,9 %
Vargas-Calixto J et al. (2023) (284)	66,8 %
Jha NK et al.(2025) (285)	78 %
Ristovska S (2026)	68,18 %

Во испитуваните групи на прематурни и доносени новороденчиња со ХИЕ доминираат прворотките, пришто повеќе од половина од доносените новороденчиња се родени од мајки-нултипари.

Аntenаталното следење на бременоста е исклучително важно за рано препознавање на различни ризик фактори, превенирање и правилно водење на бременоста и породувањето. Постои поврзаност помеѓу неконтролираните бремености и негативниот неонатален исход. Üstün N (2022) (8) потврдува дека недостатокот на антенатална грижа е поврзана со 2,7 пати поголем ризик за ХИЕ. Редовните антенатални прегледи се од суштинско значење за спречување од појава на ХИЕ, бидејќи со нив можат да се откријат компликации во бременоста. Со нивна помош може да се намали индуцирањето на хипоксијата и исхемијата (270).

Табела 94: Неконтролирани бремености кај доносени новороденчиња со ХИЕ

	Неконтролирани бремености
Butt TK et al. (2008) (7)	39,9 %
Üstün N (2022) (8)	44 %
Dhiab FH et al. (2024) (275)	46,6 %
Ristovska S (2026)	9,09 %

Кај испитуваните групи новороденчиња со ХИЕ се потврди дека неконтролираната бременост е несигнификантно почеста кај прематурните новороденчиња во сите групи, споредено со доносените новороденчиња. Оваа разлика може да се должи и на фактот на предвременото раѓање и скратување на предвидениот период за дополнителни контроли.

Хипертензивните нарушувања (пreekлампсија, еклампсија и хипертензија индуцирана во бременоста) кои се јавуваат во бременоста се сложени состојби кои ја комплицираат бременоста и влијаат на феталниот раст и развој (272). Пreekлампсијата се карактеризира со плацентарна малперфузија, ендотелна дисфункција и системско воспаление, кое резултира со хронична фетална хипоксија, оксидативен стрес и нарушен плацентарен крвен проток. Ова претставува фактор кој го зголемува ризикот од појава на ХИЕ, особено кај прематурни новороденчиња, поради продолжени хипоксично-исхемични инсулти. Потврдено е дека 5,45 пати

пreekлампсијата претставува зголемен ризик од појава на ХИЕ во споредба со нормотензивните бремености (286, 287). Кај хипертензија индуцирана во бременоста за разлика од пreekлампсијата ризикот од ХИЕ е помал, но сепак постои поради намалената утероплацентна перфузија за време на акутни хипертензивни кризи (288).

Кај испитуваните групи на прематурни и доносени новороденчиња со присутна ХИЕ беа детектирани само 10 мајки со пreekлампсија во текот на бременоста и тоа само во групите од 28-32 г.н. (9,09 %) и од 33-36 г.н. (16,67 %). Разликата меѓу овие две групи во однос на групата на породени со доносени новороденчиња не беше статистички сигнификантна ($p > 0,05$). Исто така, не се потврди статистичка значајност за хипертензија индуцирана во бременоста меѓу групите на прематурни и доносени новороденчиња со ХИЕ.

Табела 95: Коморбидитети кај мајката и кај новороденчиња со ХИЕ

Пreekлампсија	28-32 г.н.	33-36 г.н.	≥ 37 г.н.
Bhunias NS et al. (2016) (289)			7,45 %
Üstün N (2022) (8)			8 %
Ulfssdottir H et al. (2024) (290)	1,2 %	0,6 %	0,6 %
Ristovska S (2026)	9,09 %	16,67 %	
DM gestations	28-32 г.н.	33-36 г.н.	≥ 37 г.н.
Wang J et al. (2021) (272)			55,6 %
Üstün N (2022)(8)			4 %
AlMuqbil M et al. (2023) (291)			26,9 %
Jha NK et al. (2025) (285)			5,3 %
Ristovska S (2026)	3,03 %	9,52 %	9,9 %
Интравутерини инфекции / хориоамнионит	28-32 г.н.	33-36 г.н.	≥ 37 г.н.
Novak CM et al. (2019) (53)			5,8 %
Wang J et al. (2021) (272)			59 %
Üstün N (2022)(8)			2,7 %
Chalak LF et al. (2024) (292)			27 %
Ristovska S (2026)	24,24 %	35,71 %	40,91 %

Разгледувајќи го гестацискиот дијабетес како ризик фактор за хипоксично-исхемична енцефалопатија се доаѓа до различен патофизиолошки механизам на

влијание кај прематурните и доносените новороденчиња. Изложеноста на хипергликемија кај мајката за време на гестацискиот дијабетес мелитус води до макрозомија, зголемувајќи го ризикот од перинатална асфиксија поради рамена дистокија, продолжено породување или потреба од царски рез (293). Постнатално, наглото прекинување на снабдувањето со гликоза од плацентата резултира со хипогликемија, кое дополнително ја влошува невронската повреда кај ХИЕ. Плацентарната инсуфициенција кај гестацискиот дијабетес може да предизвика интраутерин застој во растот, дополнително зголемувајќи ја опасноста од хипоксија-исхемија (294). Лимитиран е бројот на податоци во литературата за гестацискиот дијабетес мелитус кај доносените и прематурните новороденчиња како ризик фактор за ХИЕ.

Во испитуваната кохорта на доносени и прематурни новороденчиња со ХИЕ во однос на гестацискиот дијабетес не постоеше статистички сигнификантна разлика.

Интраутериното воспаление и инфекција се познати ризик фактори за невролошкиот неонатален морбидитет и ХИЕ (295). Присутното интраутерино воспаление или инфекција ја потенцира перинаталната повреда на мозокот со менување на церебралниот проток при хипоксија. Од експерименталните студии на животни се покажа дека изложеноста на ендотоксини пред хипоксично-исхемична повреда ја зголемува големината на лезијата (296). Се смета дека мајчината инфекција, најчесто во форма на хориоамнионитис, е одговорна за зголемен ризик од ХИЕ, преку активирање на синдромот на фетален инфламаторен одговор кој го потенцира механизмот на хипоксија-исхемија, доведувајќи до акутна невронска повреда (53). Инфекциите пак, на уринарниот тракт за време на бременоста можат да предизвикаат фетален воспалителен одговор кој ја намалува феталната толеранција на хипооксемичните стресови при породувањето, дури и кога инфекцијата се јавува долго пред породувањето и поради тоа се смета како ризик фактор за појава на ХИЕ (270).

Во ова истражување речиси кај една третина од сите испитувани новороденчиња со ХИЕ е најдена инфекција во текот на бременоста кај мајката која се манифестирала како колпитис, уринарна инфекција или хориоамнионитис. Овие податоци несомнено укажуваат за сериозен интраутерин инфламаторен процес кој меѓу другите фактори го тригерирал хипоксично-исхемичниот процес. При анализа на разликата во дистрибуцијата на мајките со / без инфекција во текот на бременоста не се најде статистичка сигнификантност меѓу групите.

SARS-COVID 19 се поврзува со невролошки оштетувања и невноразвојно доцнење кај новороденчиња чиито мајки биле заболени со вирусот за време на бременоста. Студијата на Song et al. (2023) (297) објавува за зголемување на бројот на новороденчиња со ХИЕ за време на пандемијата.

Во серијата кај испитуваните новороденчиња со ХИЕ се регистрирани 10 % од мајките позитивни на SARS-COVID 19 непосредно пред породувањето, но разгледувано во подгрупите на прематурни и доносени новороденчиња, не беше регистрирана статистичка значајност.

Олигохидрамнионот значително го зголемува ризикот од појава на ХИЕ кај доносените новороденчиња доведувајќи до перинатална хипоксија, додека кај прематурните, ефектот се должи на инфекција или белодробни компликации (298). **Полихидрамнионот** го зголемува ризикот од појава на ХИЕ кај доносените новороденчиња поради траума при раѓање и метаболни фактори (299).

Табела 96: Олигохидрамнион и полихидрамнион кај доносени новороденчиња со ХИЕ

	Олигохидрамнион	Полихидрамнион
Torbenson VE et al. (2017) (300)	3,8 %	
AlMuqbil M et al. (2023) (291)	3,1 %	3,1 %
Polnaszek B et al.(2023) (299)		12,5 %
Shaligram R et al. (2024) (298)	32,5 %	
Ristovska S (2026)	9,09 %	4,55 %

Олигохидрамнионот и полихидрамнионот несигнификантно различно беше регистриран пренатално кај трите групи на прематурни новороденчиња со ХИЕ во споредба со доносите новороденчиња со ХИЕ ($p > 0,05$).

Пушењето цигари го зголемува глобалниот перинатален морбидитет, особено влијаејќи врз развојот на интраутериниот застој во растот и плацентарните нарушувања. Пушењето цигари преку слободните радикали кај мајката и фетусот е поврзано со зголемена липидна пероксидација. Тоа го намалува антиоксидативниот потенцијал на плазмата во крвта на мајката и крвта во папочната врвца, а со тоа придонесува за активирање на механизмите за хипоксија кои се поврзани со мозочно оштетување (301, 302).

Пушењето кај мајките во текот на бременоста кај испитуваните новороденчиња со ХИЕ е забележано почесто кај прематурните со ХИЕ за разлика од доносите, но не беше потврдена статистички сигнификантна разлика меѓу групите.

Новороденчињата кои се со **интраутерин застој во растот** се повулнерабилни кон асфиксија и ХИЕ (303, 304). Раниот интраутерин застој во растот кај прематурни новороденчиња (< 32 г.н.) води до поголем ризик од појава на ХИЕ, како резултат на незрелите органски системи и пролонгираната хипооксична експозиција (304).

Табела 97: Интраутерин застој кај доносени новороденчиња со ХИЕ

	IUGR
Novak CM et al. (2019) (53)	3,5 %
Üstün N (2022) (8)	4 %
Lorain P et al. (2022) (273)	7,3 %
Ristovska S (2026)	9,09 %

Од иследувањето при анализа на интраутериниот застој во растот на фетусот се докажа дека 14,5 % од сите анализирани новороденчиња со ХИЕ имале интраутерин застој, а преминација кај прематурните новороденчиња има во групата на екстремно и доцна прематурни. Статистички несигнификантна беше

разликата во дистрибуција со / без IUGR меѓу групите на прематурни и доносени новороденчиња со ХИЕ.

Во однос на начинот на забременување - спонтано или асистирано потпомогнато (IVF et ET), истражувањата потврдуваат дека **ин витро потпомогната концепција** независно, има поголем ризик за појава на ХИЕ поради плацентарните дисфункции, прематуритетот и честите перинатални компликации.

Табела 98: Дистрибуција на начин на забременување кај новороденчиња со ХИЕ

	IVF et ET	спонтано
Singh P et al. (2019) (305)	1,33 %	
Singh N et al (2023) (306)	5,4 %	0,8 %
Ristovska S (2026)	8,18 %	91,82 %

Кај испитуваните групи новороденчиња не беше најдена статистички сигнификантна разлика меѓу подгрупите на прематурни и доносени новороденчиња со ХИЕ во однос на начинот на забременување.

Разгледувајќи го влијанието на **начинот на породување, должината (времетраењето) на породувањето и презентацијата на плодот** при самиот акт на породување кај прематурните и доносените новороденчиња со ХИЕ, во литературата се потврди дека постои разлика која произлегува од карактеристиките и патофизиолошката вулнерабилност кај високоризичните групи со хипоксично-исхемичен настан. Најголем дел од прематурните новороденчиња се раѓаат со царски рез поради акутни фетални компликации. Дури ≥ 55 % од прематурните породувања со ХИЕ се извршени со царски рез (62). И во ова истражување идентично на литературата, најголем дел од прематурните раѓања со ХИЕ се извршени по оперативен пат. Кај доносените новороденчиња со ХИЕ најчесто породувањето е спонтано вагинално, а со царски рез се завршуваат раѓањата поради интрапартални компликации. Но постојат докази кои потврдуваат дека новороденчињата родени со царски рез имаат 7 пати повисоки шанси да развијат ХИЕ од оние породени

вагинално. Ова се должи на фактот што царскиот рез кај доношените новороденчиња се изведува во услови на присутен фетален дистрес или други компликации кои го компромитираат снабдувањето на кислород до фетусот (8, 307). Иако царскиот рез како начин на завршување на раѓањето беше доминантен во сите групи на испитувани новороденчиња со ХИЕ, се докажа дека постои сигнификантна разлика меѓу родените спонтано во групата помеѓу 28-32 г.н. наспроти ≥ 37 г.н. ($p = 0,004$) и групата породени меѓу 33-36 г.н. наспроти ≥ 37 г.н. ($p = 0,012$).

Табела 99: Начин и времетраење на породување кај доносени новороденчиња со ХИЕ

	Пролонгирано породување
Bhunia NS et al (2016) (289)	15 %
Adhikari J et al. (2021) (308)	10 %
Üstün N (2022) (8)	24 %
Hussain J et al. (2025) (309)	29,1 %
Ristovska S (2026)	22,73 %
	Царски рез
Chawla S et al. (2019) (310)	39,1 %
Wang J et al. (2021) (272)	77,2 %
AlMuqbil M et al. (2023) (291)	66,6 %
Ristovska S (2026)	59,09 %

Во развиените земји и во земјите во развој се покажа дека **пролонгираното породување** е поврзано со зголем ризик од фетална хипоксија, ацидоза, меконијална аспирација, инфекции и траума при раѓањето (279, 311). Тоа е значаен ризик фактор кој ја компромитира плацентарната перфузија и може да резултира со хипоксично-исхемичен процес кај доношените новороденчиња (52). Кај прематурните новороденчиња со ХИЕ типично е брзото раѓање (52, 62).

Во оваа студија пролонгираното времетраење на породувањето беше почесто кај доношените во однос на прематурните новороденчиња со ХИЕ, како што е опишано и во литературата (52). За одбележување е сигнификантната разлика кај **брзото породување** на родени од 28-32 г.н. споредено со доношените (100 %

наспроти 77,27 %, $p = 0,0076$) и родените од 33-36 г.н. споредено со родените во предвидениот термин (95,24 % наспроти 77,27 %, $p = 0,0418$).

Главичната презентација при раѓање е најчеста кај доношените новороденчиња. Малпрезентацијата (caudae, pedes, situs transversus) се јавува почесто кај прематурните новороденчиња со ХИЕ (312).

И во ова истражување доминира главичната презентација на раѓање кај повеќето новороденчиња, со нешто почеста малпрезентација кај групите на прематурни новороденчиња со ХИЕ.

Меконијална околуплодова вода пред породувањето е еден од главните ризик фактори за перинатална асфиксија и ХИЕ (313). Таа го зголемува ризикот од појава на умерена или тешка форма на ХИЕ кај новороденчињата (314).

Табела 100: Меконијална околуплодова вода кај доносени и прематурни новороденчиња со ХИЕ

	Меконијална околуплодова вода
Argyridis S et al. (2017) (315)	8-20 %
Adhikari J et al. (2021) (308)	36 %
Melaku G et al. (2023) (276)	44 %
Lv H et al. (2024) (316)	42,7 %
Apio G et al. (2025) (317)	57,3 %
Ristovska S (2026)	22,73 %

Во оваа анализа на новороденчиња со ХИЕ се потврди дека меконијалната околуплодова вода е почеста кај доношените новороденчиња и групата на доцна прематурни новороденчиња. Анализирајќи го генерално пребојувањето на околуплодовата вода кај сите групи новороденчиња се покажа дека постои сигнификантна различна содржина на околуплодовата вода меѓу испитуваните групи, особено меѓу новороденчињата родени под 32 г.н. и ≥ 37 г.н., што би требало да се

должи на гастроинтестиналната зрелост и различните патофизиолошки механизми на акутен / хроничен хипоксичен-исхемичен процес.

Промените на папочната врвца пред или при раѓањето имаат влијание врз промена во протокот на крвта кај плодот што резултира со започнување на хипоксично-исхемичната каскада. Пролапсот на папочната врвца се поврзува најчесто со перинаталната асфиксија. Акутната асфиксија поради механичка компресија предизвикана од обвиткување на папочницата околу вратот при породувањето води до церебрална хипоксија и енергетски дефицит. Папочницата обвиткана околу вратот и компресијата врз умбиликалната вена дополнително предизвикува хиповолемија, хипотензија и ацидоза (318).

Табела 101: Инциденција на папочница околу вратот на новороденчиња со ХИЕ

	Прематурни новороденчиња	Доносени новороденчиња
Peesay M (2012) (319)	12 %	37 %
Adhikari J et al. (2021) (308)		14 %
AlMuqbil M et al. (2023) (291)		17,4 %
Ristovska S (2025)	14,7 %	9,52 %

Абрупцијата на плацентата, пролапсот на папочната врвца и руптурата на матката претставуваат акутни и непредвидливи настани во бременоста кои во комбинација со други антепартални ризик фактори можат да резултираат со значајна повреда на неонаталниот мозок (320). Раните промени во развојот на длабоката плацентарна васкуларизација можат да играат важна улога во абрупцијата и да влијаат на нејзината тежина (321). Кај доносените новороденчиња абрупцијата на плацентата е поради хронични васкуларни нарушувања како утероплацентарна васкулопатија, плацентарна хипоперфузија, инфаркти, хипертензија или преекламспија кои можат да предизвикаат ремоделирање во спиралните артерии. Кај прематурните новороденчиња абрупцијата на плацентата се поврзува со акутни воспалителни процеси и децидуално крвавење, кои резултираат со тежок неонатален

морбидитет / морталитет поради комбинацијата од предвременото породување и системското воспаление (322, 323). Инциденцијата на плацентарната абрупција значително се намалува со зголемување на гестациската возраст (324). Во студијата на Parc E et al (2023) (325) е пријавена инциденција на плацентарна абрупција како ризик фактор кај 29 % од новороденчињата со умерена и тешка форма на ХИЕ.

Табела 102: Абрупција на плацента

	Прематурни новороденчиња	Доносени новороденчиња
Nasiell J et al. (2016) (326)	33 %	17 %
Herrera TI et al. (2018) (220)	41,4 %	
Acun C et al. (2022) (327)		8,5 %
AlMuqbil M et al. (2023) (291)		15 %
Martinez-Biarge M et al. (2024) (118)	45 %	
Ristovska S(2026)	40,48 %	18,18 %

Плацентарните абнормалности сигнификантно се разликуваа меѓу групите < 28 г.н. наспроти ≥ 37 г.н. ($p = 0,0007$) и од 33–36 г.н. наспроти ≥ 37 г.н. ($p = 0,039$), несигнификантно меѓу групите од 28–32 г.н. наспроти ≥ 37 г.н. ($p = 0,827$).

Феталниот дистрес претставува акутна или хронична фетална хипоксија. Долготрајната хипоксија може да предизвика ацидоза, инхибиција на респираторниот центар и да доведе до умерена или тешка неонатална хипоксично-исхемична енцефалопатија (314). Во студијата на Allen KA (2011) (328) две третини (67 %) од новороденчињата со ХИЕ имале абнормални интрапартални фетални срцеви отчукувања. Прецизни податоци за честотата на феталниот дистрес по гестациски недели кај новороденчињата со ХИЕ во литературата не се пронајдени.

Кај испитуваните групи новороденчиња со ХИЕ во однос на феталниот дистрес се докажа дека постои статистичка сигнификантна разлика меѓу групите < 28 наспроти ≥ 37 г.н., ($p = 0,013$). Зачестеноста на фетален дистрес беше 30,30 % во групата од 28-32 г.н.; 54,76 % во групата од 33-36 г.н. и 40,91 % во групата ≥ 37 г.н.

Степенот на зрелост при раѓање е важен предиктор за смртноста кај новороденчињата со перинатална асфиксија (33). Точни податоци за ХИЕ по гестациски недели нема. Во оваа студија е докажано дека 11,8 % од новороденчињата беа < 28 г.н. со ХИЕ, 30 % беа во групата од 28-32 г.н.; 38,18 % во групата од 33-36 г.н. со ХИЕ и 20 % беа ≥ 37 г.н. Неонаталната ниска родилна тежина и предвременото раѓање се поврзани со незрелост на органите, особено на белите дробови, што лесно може да доведе до умерена или тешка форма на ХИЕ (314).

Се разбира дека постои значајна разлика во родилните тежини меѓу прематурните и доносените новороденчиња, што е потврдено и во ова истражување ($p < 0,0001$).

Во однос на **родилната тежина и соодветноста за гестациската возраст**, се потврдува дека неонаталната хипоксија-исхемија е почеста кај новороденчињата со мала родилна тежина.

Од спроведената анализа се утврди дека мали за гестациската недела (SGA) новороденчиња со ХИЕ доминираат во групите меѓу 33-36 г.н. (38,1 %) и ≥ 37 г.н. (31,82 %), во однос на новороденчињата родени под 32 гестациска недела.

Истражувањата покажуваат дека машките фетуси се склони кон ХИЕ. Разликата за појава на ХИЕ меѓу **машкиот и женскиот пол** може да биде поврзана со разликите во нивото на стероидните хормони и моторната функција (329). Ова е потврдено и со други студии кои покажуваат дека машкиот пол е значаен ризик фактор за ХИЕ (330, 330). Но, од друга страна пак Namusoke H et al. (2018) (15) откриле дека поголем дел од тешките форми на ХИЕ биле од женски пол.

Табела 103: Застапеност на машки пол кај доцна прематурни и доносени новороденчиња со ХИЕ

	33-36 г.н.	≥ 37 г.н.
Chalak LF et al. (2012) (64)	55 %	
Novak CM et al. (2019) (53)		62,5 %
Rahman R et al. (2023) (274)		54,2 %
AlMuqbil M et al. (2023) (291)		68,2 %
Jha NK et al. (2025) (285)		56 %
Hussain J et al. (2025) (309)		61 %
Ristovska S (2026)	45,24 %	40,91 %

Спротивно на податоците од литературата, во анализа на прематурни и доносени новороденчиња со ХИЕ во однос на половата дистрибуција доминира женскиот пол кај сите испитувани групи.

Apgar score се користи како индикатор за процена на степенот на неонаталната асфиксија. Тоа е субјективен скор, кој некои студии го сметаат како независен ризик фактор за појава на ХИЕ (272). Постои корелација помеѓу нискиот Apgar score и тежината на ХИЕ кај доносените новороденчиња, при што Apgar score во петтата минута ≤ 7 значително го зголемува ризикот од умерена до тешка форма на ХИЕ (52). Треба да се внимава кај прематурните новороденчиња при земање на Apgar score-от како предиктивен маркер за ХИЕ, бидејќи тоа е одраз на првичната кондиција на новороденчето, кај кое сепак постои една комбинација на аспекти од самиот прематуритет и хипоксично-исхемичниот настан. Иако Американската академија за педијатрија и Американскиот колеџ за акушерство и гинекологија препорачуваат дека Apgar score-от не треба да се користи како предиктор за невроразвојниот исход (332), сепак неколку студии потврдија дека нискиот Apgar score во 10-тата минута е значително поврзан со смрт или лош невроразвоен исход на возраст од 18-22 месеци и во училишна возраст (333-335). Дури 75 % од новороденчињата кои имале Apgar score од 0-3 во 10 минута умираат или имаат инвалидитет на возраст од 6-7 години (334).

Во оваа испитувана кохорта на високоризични и критични по животот новороденчиња со ХИЕ е најдено дека Apgar score-от во првата и петтата минута сигнификантно се разликуваше меѓу групите на многу прематурни и доносени новороденчиња ($p = 0,0036$, $p = 0,029$, соодветно). За одбележување е и Apgar score-от во десеттата минута ≤ 3 кај голем дел од новороденчињата < 28 г.н. (30,77 %), 33-36 г.н. (13,51 %) и ≥ 37 г.н. (26,32 %), при што понискиот Apgar score е проследен со полоши исходи.

Ацидобазен статус. Ризикот од тешки неонатални компликации вклучувајќи енцефалопатија, конвулзии или смрт е шестпати поголем кај новороденчиња со $pH = 7,0$ отколку кај оние со pH -вредност меѓу 7,01 и 7,05. Систематскиот преглед од десет студии на 386 новороденчиња со $pH < 7,0$, потврди невролошки морбидитет кај 5-30 % (336).

Табела 104: Почетна pH -вредност кај доцна прематурни и доносени новороденчиња со ХИЕ

	Доцна прематурни новороденчиња (33-36 г.н.)	Доносени новороденчиња (≥ 37 г.н.)
Schmidt JW et al. (2010)(63)	6,74 – 6,96	
Chalak LF et al. (2012) (64)	6,9 $\pm$ 0,14	
Herrera TI et al. (2018) (220)	6,58 – 7,14	
Wang J et al. (2021) (272)		6,81 $\pm$ 0,14
Lorain PP et al. (2022) (273)		6,87 $\pm$ 0,086
Ristovska S (2026)	7,02 $\pm$ 0,16	6,87 $\pm$ 0,18

Анализата на иницијалниот ацидобазен статус кај новороденчињата покажа просечни вредности на pH при породување од $6,97 \pm 0,18$ кај екстремно прематурните новороденчиња, $7,07 \pm 0,17$ кај многу прематурните новороденчиња, $7,02 \pm 0,16$ кај доцна прематурните новороденчиња, $6,87 \pm 0,18$ кај доносените новороденчиња, со вкупна статистичка сигнификантна разлика меѓу групите, за $p = 0,00027$. За одбележување е фактот на повисоки вредности на $pH > 7,0$ кај прематурните новороденчиња, бидејќи иницијалните критериуми за прематурно ХИЕ

на овие новороденчиња вклучува рН вредност од 7,01–7,2. Во останатите показатели на ацидобазниот статус за одбележување е статистички сигнификантна разлика меѓу групите за вредноста на pCO_2 ($p = 0,000074$), HCO_3 ($p = 0,018$) и BE ($p = 0,0007$).

Метаболната ацидоза при раѓање се поврзува со тешка мозочна повреда. Постои позитивна корелација меѓу степенот и времетраењето на метаболната ацидоза и невроразвојниот исход на возраст од една година (33). Се смета дека степенот на ацидозата е независно поврзан со ХИЕ (273).

Кај анализираните новороденчиња со ХИЕ метаболна ацидоза ≥ 24 h имаа почесто недоносените новороденчиња во споредба со доносените, но без статистички потврдена сигнификантна разлика. Сепак, стапката на смртност кај испитуваните новороденчиња со ХИЕ и метаболна ацидоза ≥ 24 h беше висока, околу 18,70 %.

Лактатите во крвта се одраз на анаеробниот метаболизам и се користат како маркер за ткивна хипоксија / исхемија. Нивното следење е корисно за одредување на сериозноста на ХИЕ (337). Истражувањето на Boerger W et al. (2024) (338) кај доносените и доцна прематурните новороденчиња покажа дека невроразвојниот исход е подобар доколку почетните вредности на лактатите се пониски ($13,9 \pm 2,9$ mmol/L) во споредба со неповолните исходи ($17,1 \pm 2,9$ mmol/L).

Табела 105: Лактати кај доцна прематурни и доносени новороденчиња со ХИЕ

	Доцна прематурни новороденчиња (33-36 г.н.)	Доносени новороденчиња (≥ 37 г.н.)
Shah S. et al (2004) (175)		$11,09 \pm 4,6$ mmol/L
Novak CM et al. (2019) (53)		$8,3 \pm 6$ mmol/L
Boerger W et al. (2024) (338)	$14,9 \pm 3,3$ mmol/L	
Cetinkaya KA et al (2025) (339)	$8,9$ mmol/L	$8,4$ mmol/L
Ristovska S (2026)	$10,15 \pm 14,8$ mmol/L	$11,37 \pm 4,9$ mmol/L

Во испитуваната група новороденчиња со ХИЕ лактатите при раѓање кај доцна прематурните и доносените новороденчиња просечно изнесуваа $10,15 \pm 14,8$ и

11,37 $\pm$ 4,9 mmol/l. Иако вредностите беа пониски, сепак постоеше сериозно невноразвојно нарушување и негативен исход кај дел од овие групи новороденчиња. Предиктивните вредности на лактатите кај прематурните новороденчиња со ХИЕ се слабо истражувани поради продолжениот клиренс и недефинирани cut off вредности по гестациските недели. Post-hoc анализата во однос на лактатите при раѓање кај испитуваните новороденчиња со ХИЕ ја потврди сигнификантната разлика меѓу многу прематурните и доношените ($p = 0,00048$).

pH и pCO₂ се моќни модулатори на церебралниот проток на крв кај новороденчињата. Тие можат да придонесат за неонатална повреда на мозокот со ХИЕ (340). Студијата CoolCap потврдува дека хипокапнијата е поврзана со зголемен ризик од несакан исход (смрт или тешка невноразвојна попреченост) на возраст од 18 месеци. Веројатноста за неповолен исход се зголемува зависно од дозата кај доношените новороденчиња, а хипокапнијата е поврзана со поголема веројатност за неповолен исход кај новороденчињата со тешка форма, во споредба со оние со умерен ХИЕ (341). Pappas et al. (2011) (342) откриле дека кумулативната изложеност на pCO₂ помалку од 35 mmHg во првите 12 часа од животот кај новороденчињата со умерена до тешка ХИЕ била поврзана со смрт или со умерена / тешка невноразвојна попреченост на 18-22 месеци.

Во ова истражување во првите 24 часа по раѓањето е најдена хипокапнеа кај 19,09 % од испитуваните новороденчиња со ХИЕ. Умерена хипокапнеа беше детектирана во сите групи на испитувани новороденчиња со ХИЕ, со значајна сигнификантна разлика во медијаната меѓу групата на доцна прематурните и доносени новороденчиња со ХИЕ ($p = 0,0124$). За одбележување е дека 3,74 % од новороденчињата имаа негативен исход во неонаталниот период, а кај 19,04 % од овие новороденчиња со ХИЕ е детектирана церебрална парализа на возраст од 1 година.

Хипогликемија и хипергликемија. Кај пациенти со ХИЕ, хипогликемијата во првите 24 часа по раѓањето е поврзана со зголемен ризик од невноразвојно

нарушување на 1 година (343), а хипергликемијата во првите 12 часа е поврзана со слаба моторна функција (344). Постпарталната хипогликемија е поврзана со тежината на енцефалопатијата (345), а во првите 24 (343) и 72 часа (254) со неповолен невроразвоен исход. Мета-анализата на Wang C et al. (2024) (346) покажува дека хипогликемијата го зголемува ризикот од подоцнежено невроразвојно нарушување, додека хипергликемијата го зголемува морталитетот и сензорните оштетувања. Прематурните новороденчиња со ХИЕ имаат поголема гликемиска варијабилност и полош исход, што се должи на метаболната незрелост, инсуфициентната гликонеогенеза, гликоген и инсулинската резистенција, што се манифестира најчесто со оштетувања во белата маса. Додека пак, кај доношените новороденчиња со ХИЕ гликемиските варијации се резултат на стрес и се манифестираат со оштетувања во сивата маса (294).

Во анализираните групи новороденчиња со ХИЕ е забележано дека хипогликемијата е сигнификантно почеста кај екстремно и многу прематурните новороденчиња во однос на доношените новороденчиња ($p = 0,0044$ и $p = 0,015$, соодветно). Хипергликемијата беше исто така, подоминантна кај екстремно прематурните новороденчиња (84,62 %) во однос на останатите групи со ХИЕ.

Разгледувајќи го **електролитниот дисбаланс** кај доношените и прематурните новороденчиња со ХИЕ се доаѓа до значајни разлики кои произлегуваат од развојната незрелост на реналната функција, стабилноста на клеточната мембрана и ендокриниот одговор особено кај прематурните новороденчиња. Кај доношените новороденчиња со ХИЕ е потврдено дека хипонатремијата и хиперкалемијата се во корелација со тежината на асфиксијата. Најчесто примарна причина за хиперкалемија е повлекување на калиумот од интрацелуларниот во екстрацелуларниот простор заради ацидоза, а не поради ренални нарушувања (347). Од друга страна пак, хипонатремијата е поврзана со синдромот на неадекватна секреција на АДХ. Кај прематурните новороденчиња хиперкалемијата е почеста и потешка, а е резултат на незрелоста на Na^+/K^+ -АТФ-азната пумпа која води до намалена реапсорпција на калиумот во реналните тубули, како и поголем ризик од акутна ренална

инсуфициенција. Хипонатремијата пак, кај прематурните новороденчиња со ХИЕ е резултат на незрелиот капацитет на бубрегот за реапсорпција на натриум, зголемена секреција на АДН и алдостеронска резистенција (347, 348). Иако повеќето студии ги исклучуваат прематурните новороденчиња со ХИЕ, сепак малку се достапни податоци во литературата за хипонатремија и хиперкалемија и кај доношените новороденчиња со ХИЕ.

Во анализираните групи новороденчиња со ХИЕ не се најде сигнификантна разлика меѓу прематурните и доношените новороденчиња во однос на електролитниот дисбаланс. Во групите на прематурни новороденчиња од 28-32 г.н. е потврдена просечна вредност на натриумот од $132,94 \pm 21,9$ mmol/l, а на калиумот е $5,05 \pm 0,7$ mmol/l во групата од 33-36 г.н., но без значајна сигнификантна разлика во компарација со другите групи.

Хипокалцемијата и хипомагнезијемијата кај доношените новороденчиња со ХИЕ покажуваат корелација со тежината на ХИЕ (349, 350). Кај прематурните новороденчиња хипокалцемијата и хипомагнезијемијата се резултат на реналната незрелост и не се поврзани со тежината на ХИЕ (351, 352).

Добиените средни вредности за хипокалцемија и хипомагнезијемија во ова истражување несигнификантно се разликуваат кај испитуваните прематурни и доносени новороденчиња со ХИЕ.

Лактат дехидрогеназата (LDH) е покачена и кај прематурните и кај доношените новороденчиња со ХИЕ во однос на здравите, што всушност е одраз на клеточното оштетување од хипоксијата. Сепак, доношените новороденчиња со ХИЕ покажуваат повисоки апсолутни вредности на LDH (353). Студијата на Lee IC et al. (2021) (354) потврдува дека комбинацијата на $LDH > 1\,000$ U/L и лактати > 45 mg/dL има 95,7 % позитивна предикативна вредност кај доносени новороденчиња со умерена / тешка форма на ХИЕ. Сепак, бидејќи повеќето студии се фокусирани за анализа на LDH кај доношените новороденчиња со ХИЕ, ограничени се cut off

вредностите на LDH кои можат да се користат за предикција кај прематурните новороденчиња.

Табела 106: LDH кај доносени новороденчиња со ХИЕ

	LDH
Chawla S et al. (2019) (310)	992,32 ± 437,25 U/L
Imam AB AH et al. (2021) (355)	867,69 ± 372,61 U/L
Hussain J et al. (2025) (309)	1014 ± 445 U/L
Ristovska S (2026)	1 153,18 ± 854,7 U/L

Во ова истражување не беше најдена сигнификантна разлика во вредностите на LDH меѓу анализираните групи на новороденчиња со ХИЕ ($p = 0,495$). Но за одбележување е дека во меѓугрупните компарации се издвојува медијаната меѓу екстремно прематурните наспроти доносените новороденчиња со ХИЕ (median 1 032 наспроти 792 U/L, $p = 1,0$), односно кај екстремно прематурните новороденчиња има изразено високи вредности за LDH.

Овие високоризични и критични новороденчиња, покрај хипоксично-исхемичната енцефалопатија можат да бидат оптоварени и со **други коморбидитети** кои дополнително ја комплицираат и усложнуваат веќе постоечката кондиција. Инфекциите, респираторниот дистрес, анемијата, проблеми со слухот и видот, се меѓу најчестите коморбидитети во неонаталниот период, кои секако дека имаат влијание и во доенечкиот период и во раното детство.

Ризикот од **инфекции и сепса** е особено потенциран кај прематурните новороденчиња со ХИЕ. Ова произлегува првенствено од неразвиениот имунолошки систем, продолжената хоспитализација и другите коморбидитети поврзани со предвремено породување. Изложеност на бактериски липополисахарид (LPS) од грам-негативните бактерии или други патогени може да ја влоши повредата на мозокот преку засилени воспалителни реакции со зголемени проинфламаторни цитокини како TNF- α , IL-1 β и IL-6 и активирање на Toll-like рецепторот (TLR) (356). Од друга страна, овие новороденчиња имаат и недоволно развиена васкуларна мрежа и крвно-мозочни бариери, што го олеснува бактериското преместување и

системското воспаление (17). Кај доносените новороденчиња со ХИЕ, инфекцијата често вклучува слични воспалителни патишта, но може да резултира и со различни модели на повреда (357). Глобалната инциденција на рана инфекција кај новороденчиња со ХИЕ е значително висока (23 /1 000), во споредба со раната сепса кај доносените и доцна прематурни новороденчиња (0,5-1,0 / 1 000) (358).

Табела 107: Сепса / инфекција кај доносени новороденчиња со ХИЕ

	Сепса	Инфекција
Novak CM et al. (2019) (53)	2,3 %	
Rao R. et al. (2020) (358)	2,3 %	
Shaligram R et al. (2024) (298)		15 %
Bitar L et al. (2025) (359)	3 %	
Ristovska S (2026)	30 %	65 %

Во оваа студија, кај сите групи новороденчиња со ХИЕ се детектирани инфекции од над 80 %. Сепсата потврдена со позитивна хемокултура и покачени инфламаторни маркери беше забележана почесто кај екстремно прематурните новороденчиња 41,67 %, а најмалку кај доцна прематурните новороденчиња 26,47 %, но притоа не постоеше статистички сигнификантна разлика меѓу испитуваните групи. При анализа на најчестите причинители за сепса кај групите на новороденчиња со ХИЕ, е забележано дека кај прематурните новороденчиња повеќе доминираат грам-негативните, а кај доносените новороденчиња грам-позитивните бактерии, што е идентично со податоците од литературата за можната вулнерабилност кон одредени микробиолошки соеви (356).

Белодробните компликации кај новороденчињата со ХИЕ вклучуваат зголемен пулмонален васкуларен отпор, пулмонална хеморагија, пулмонален едем проследен со секундарна срцева слабост и намалено производство на сурфактант со развој на респираторен дистрес синдром-RDS (болест на хијалини мембрани) (360).

Табела 108: Респираторен дистрес синдром (RDS) кај новороденчиња со ХИЕ

	Прематурни новороденчиња (< 28г.н.)	Доносени новороденчиња (≥ 37 г.н.)
Bouziri A et al (2007)(361)		6,8 %
Novak CM et al. (2019) (53)		40,7 %
Adhikari J et al. (2021) (308)		88 %
Permana I et al. (2022) (362)	60-80 %	
Ristovska S (2025)	100 %	27,27 %

Респираторниот дистрес синдром беше регистриран сигнификантно почесто кај екстремно и многу прематурните новороденчиња во однос на доношените новороденчиња ($p = 0,00002$, $p = 0,00001$, соодветно). Исто така, потребата од сурфактант беше статистички сигнификантно почеста со намалувањето на гестациската недела, односно кај екстремно и многу прематурните новороденчиња ($p = 0,000012$, $p = 0,007$ соодветно).

Коегзистирањето на **анемијата** со ХИЕ, создава една комплексна клиничка слика која потенцијално може да ја влоши мозочната повреда. Анемијата кај прематурните и доношените новороденчиња со ХИЕ се разликува поради нивните различни физиолошки и хематолошки адаптациски механизми и основниот механизам на мозочната повреда. Анемијата може да ја потенцира исхемичната мозочна повреда со намалена оксигенација токму кога мозокот е најранлив. Од друга страна пак, физиолошкиот одговор кај новороденчињата со ХИЕ може да ја влоши анемијата поради хемодинамската нестабилност и воспалителните процеси. Оваа комплексна интеракција создава *circulus viciosus* кој може да се одрази на невролошкиот исход. Нормално доношените новороденчиња имаат повисоки концентрации на хемоглобин (14-20 g/dL) во споредба со прематурните (12-15 g/dL), што е одраз на гестациската зрелост. Оваа скратена еритропоеза кај прематурните новороденчиња го намалува капацитетот за производство на еритроцити како одговор на хематолошки стрес во услови на хипоксија-исхемија (363). Системски воспалителен одговор предизвикан од хипоксично-исхемична повреда може да ја супримира еритропоезата преку цитокинско-посредувана инхибиција на

еритроцитните прогениторни клетки. Исто така, јатрогената загуба на крв поради честите лабораториски анализи во услови на ХИЕ, дополнително придонесува за појава на анемија. Хемолитичките процеси можат да придонесат за развој на анемија кај новороденчињата со ХИЕ, особено во услови на дисеминирана интраваскуларна коагулација кај тешки форми на ХИЕ и кај прематурни новороденчиња поради оксидативно оштетување и развојни незрели антиоксидативни механизми (364). Временскиот период кога се појавува анемијата влијае на невролошките исходи кај ХИЕ. Анемијата присутна за време на примарната фаза на ХИЕ (првите 6-12 часа), примарна анемија, може да ја влоши почетната хипоксично-исхемична повреда, додека анемијата за време на фазата на закрепнување може да ги наруши репаративните процеси, како што се неврогенезата и синаптогенезата. Веројатно кај прематурните новороденчиња почесто се појавува анемија во текот на обете фази поради нивната предиспозиција за анемија и незрела еритропоеза. Се претпоставува дека таа е причината за полоши невроразвојни исходи кај прематурните во споредба со доношените новороденчиња со ХИЕ (93).

Во анализираните групи новороденчиња со ХИЕ анемијата сигнификантно беше почеста кај новороденчињата < 28 г.н. и од 28-32 г.н. во споредба со новороденчињата ≥ 37 г.н. ($p = 0,0042$, $p = 0,000003$, соодветно). Примарната анемија беше подоминантна кај прематурните новороденчиња во однос на доношените и тоа особено во групата на многу прематурни новороденчиња со ХИЕ (72,73 %). Хематолошките показатели во анализираните групи покажуваа сигнификантна разлика во однос на бројот на еритроцитите ($p = 0,000001$), хемоглобинот ($p = 0,000001$) и хематокритот ($p = 0,000002$).

Прематурните новороденчиња со ХИЕ се под голем ризик да развијат тешка форма на **ретинопатија на прематуритет (РОП)** или ROP-like rethinopathy поради комбинираниот ефект на прематуритетот, хипоксично-исхемичниот процес и инфламацијата. Кај овие високоризични новороденчиња постои синергиска интеракција меѓу ретиналните и мозочните повреди, кои водат до потешки форми на РОП и непредвидлив исход (365, 366). Инциденцијата на ретинопатија кај

прематурни новороденчиња со хипоксично-исхемична енцефалопатија значително варира во зависност од гестациската недела. Кај нив ризикот за појава на РОП е обратнопропорционален во однос на гестациската старост. Но во повеќето објавени студии фокусот се однесува на општите популации на прематурни новороденчиња, додека ХИЕ се разгледува само како ризик фактор. По однос на инциденцијата на РОП кај новороденчиња со ХИЕ во литературата нема јасни податоци.

Во испитуваните групи новороденчиња со ХИЕ, при реализираниот скрининг за РОП беа детектирани одредени абнормалности кај 30,77 % во групата на екстремно прематурни новороденчиња, 57,58 % кај многу прематурни и 40,48 % кај доцна прематурните. Овие податоци се значително повисоки споредени со општата популација на многу прематурни новороденчиња каде инциденцијата на РОП е меѓу 29 -31 % (367) и 0,4-10 % кај доцна прематурни новороденчиња (365, 368).

Една од значајните секвели од ХИЕ е **сензоневралното оштетување на слухот**, што се појавува како резултат од хипоксичната ранливост на кохлеарните клетки и промени во микроциркулацијата. Раното откривање на проблемите со слухот овозможува навремена интервенција. Целта е искористување на пластичноста на сензорниот систем во развој со што би се овозможил понатамошен нормален развој. Скринингот со отоакустични емисии (ОАЕ) претставува една од најчесто користените алатки за почетно тестирање поради неговата неинвазивна природа, брзина и економичност (369). Доносените новороденчиња со ХИЕ обично покажуваат кохлеарна дисфункција што може да се открие со ОАЕ, додека прематурните новороденчиња со ХИЕ имаат поголем процент на аудитивна невропатија идентификувана само со ОАЕ. Инциденцијата на оштетен слух кај прематурни новороденчиња со ХИЕ е генерално зависна од гестациската возраст, а екстремно прематурните се соочуваат со највисок ризик.

Табела 109: Проблеми со слухот кај доносени новороденчиња со ХИЕ

	Проблеми со слухот
Jacobs SE et al. (2013) (370)	5,8 %
Fitzgerald MP et al. (2019) (371)	9,5 %
Michniewicz B et al. (2021) (372)	18,4 %
Pawale D et al. (2025) (373)	5 %
Ristovska S (2026)	13,64 %

Во ова истражување се покажа варијабилност кај прематурните новороденчиња во однос на гестациската возраст. Кај екстремно прематурните беа откриени абнормалности од ОАЕ кај 7,69 %, кај многу прематурните 3,03 %, а кај доцна прематурните новороденчиња тие изнесуваа 9,52 %.

Конвулзиите кај новороденчињата со ХИЕ честопати се супклинички, чиј максимум е во првите денови по раѓањето. Иако ризикот од акутнопровоцирани конвулзии е висок кај новороденчињата со ХИЕ, сепак клиничките карактеристики како гестациската недела, Apgar score-от и иницијалната рН вредност, не можат да ги предвидат новороденчињата со највисок ризик. Медијаната на првите конвулзии кај новороденчињата со ХИЕ се гледа меѓу 4-от и 20-от час од раѓање (159). Времето на конвулзиите е фазата на секундарна повреда, кога настанува клеточната смрт поради континуиран дефицит на енергија. Тоа резултира со зголемено ослободување на екситоксични невротрансмитери, воспаление и цитотоксичен едем (374). Во литературата не е целосно разјаснето дали конвулзиите можат независно да го зголемат ризикот од лоша прогноза или пак, се само маркер за сериозноста на основното мозочно оштетување (375). Новороденчињата со конвулзии и ХИЕ имаат особено висок морталитет 21-26 % (376, 377).

**Табела 110: Конвулзии кај прематурни и доносени
новороденчиња со ХИЕ**

	< 28 г.н.	28-32 г.н.	33-36 г.н.	≥ 37 г.н.
Logitharajah P et al. (2009) (62)	80 %			
Schmidt JW et al (2010) (63)			33 %	
Novak CM et al. (2019) (53)			34,9 %	
Adhikari, J et al. (2020) (308)				44 %
Chalak LF et al. (2024) (292)				18 %
Cetinkaya KA et al (2025) (339)			50 %	50 %
Ristovska S (2026)	30,77 %	18,18 %	7,14 %	13,64 %

Меѓу испитуваните групи новороденчиња со ХИЕ во однос на конвулзиите не беше најдена статистички сигнификантна разлика, но сепак за одбележување е високата стапка на морталитет од 11,22 %.

Мултиорганското оштетување се среќава и кај прематурните и кај доносените новороденчиња со ХИЕ со извесни разлики. Разликите се должат на развојната незрелост, различните патофизиолошки одговори и специфичната ранливост на различни органи. Bittar L et al. (2025) (378) прикажуваат дека 100 % од прематурните новороденчиња имаат повреда најмалку на уште еден орган во услови на хипоксично-исхемична енцефалопатија. Кај доносените новороденчиња оштетувањата на различни органи се среќава кај 23 % со лесна форма на ХИЕ и кај 37 % во умерена / тешка форма.

Меѓу анализираните новороденчиња од нашето истражување оштетувањата на различни органи доминираше кај екстремно прематурните новороденчиња со 46,15 %, што е идентично со студијата од Logitharajah P et al. (2009) (62) (42 %), а кај доносените новороденчиња тоа беше детектирано кај 13,64 %. На граница на статистичка сигнификантност беше разликата во дистрибуцијата на новороденчињата со / без повеќеорганско оштетување меѓу екстремно прематурните и доносените новороденчиња со ХИЕ ($p = 0,05$).

Голем дел од новороденчињата со ХИЕ имаат потреба од **механичка вентилација**. Кај доносените новороденчиња со ХИЕ најчесто потребата од некаков тип на вентилаторна поддршка е поради респираторно нарушување, како што се: меконијален аспирационен синдром, перзистентна пулмонална хипертензија или апнеја (379). Околу 60 % од овие новороденчиња со умерена до тешка форма на ХИЕ имаат потреба од механичка вентилација (380). Кај прематурните новороденчиња потребата од механичка вентилација е почесто поради компликации поврзани со прематуритетот како RDS и незрелиот респираторен систем. Механичката вентилација кај оваа група новороденчиња е значаен ризик фактор за тешки респираторни и невноразвојни нарушувања, како бронхопулмонална дисплазија и церебрална парализа (206).

Преку оваа анализа на новороденчиња со ХИЕ, не се потврди сигнификантна разлика за типот на механичка вентилација (конвенционална и неинвазивна) со која беа третирани прематурните и доносените новороденчиња со ХИЕ. Конвенционалната механичка вентилација беше користена многу почесто кај новороденчињата со екстермен прематуритет, во однос на другите групи.

Оксидативниот менаџмент е значаен за да се минимизира хипероксијата, која ги зголемува оксидативниот стрес и невралната повреда, особено кај доносените новороденчиња со ХИЕ (379). Тоа започнува со иницијална стабилизација на новороденчето во т. н. „златен час“ кога ресусцитацијата треба да започне со FiO_2 21-30 %, за да се избегне оксидативниот стрес предизвикан од хипероксијата, што може да ја продлабочи мозочната повреда (381). Зголеменото ниво на FiO_2 во првите 6 часа е значаен ризик фактор за несакаан исход кај новороденчиња со ХИЕ третирани со хипотермија, независно од респираторната патологија (382). Главната цел е да се воспостави баланс меѓу хипоксијата и хипероксијата. Прематурните новороденчиња со ХИЕ можеби имаат потреба од повисоко ниво на FiO_2 во првите 6 часа во споредба со доносените новороденчиња, бидејќи нивните незрели бели дробови и пропратните коморбидитети бараат континуирана респираторна поддршка (17).

FiO₂ кај испитуваните новороденчиња имаше сигнификантно различни вредности меѓу анализираните групи новороденчиња во определени временски интервали: прв час, шест часа и прв ден по раѓање ($p = 0,0013$, $p = 0,0021$, $p = 0,0073$ соодветно). Посебна сигнификантна разлика за примена на FiO₂ беше забележана меѓу екстремно прематурните и доносените новороденчиња во сите три временски точки (median 100 наспроти 50,5 %, $p = 0,0157$, за првиот час), (median 99 наспроти 36 %, $p = 0,0244$, за шестиот час) и (median 57,5 наспроти 32,5 %, $p = 0,0138$, за првиот ден).

Кај доносени и доцна прематурни новороденчиња со ХИЕ најчесто се вклучува **терапевтска хипотермија**, пришто **пасивното ладење (passive cooling)** би требало да биде иницијален чекор. Варијациите за примена на пасивно ладење кај овие две групи новороденчиња со ХИЕ е резултат на физиолошките разлики и на ресурсите од здравствениот систем. Терморегулаторната незрелост кај доцна прематурните новороденчиња е поради слаборазвиените терморегулаторни механизми, тенката кожа и големата допирна површина на кожата во однос на тежишната. При примена на пасивно ладење новороденчињата се склони кон брзо разладување ($< 32\text{ }^{\circ}\text{C}$) (383, 384). Затоа примената на овој метод бара внимателно следење на телесната температура и комплетната клиничка состојба поради ризикот од хипотензија, брадикардија, коагулопатија и супкутана некроза (384, 385). Во земјите во развој ова претставува единствен можен метод за ладење, но исходот кај доцна прематурните новороденчиња е непредвидлив. Кај доносените новороденчиња со ХИЕ иницијалното пасивно ладење влијае за подобар невроразвоен исход (386).

Во анализирани групи новороденчиња со ХИЕ иницијално пасивно ладење беше применето кај вкупно 23 новороденчиња, од кои 26,19 % беа доцна прематурни, 54,55 % беа доносени новороденчиња. За одбележување е дека од нив, две новородени во предвидениот термин и едно доцна прематурно со ХИЕ, на возраст од една година имаат церебрална парализа.

Глобалната хипоксично-исхемична повреда на мозокот води до различни степени на **невролошки оштетувања**, почнувајќи од лесни невроразвојни проблеми до тешка церебрална парализа и епилепсија (387). Кај прематурните новороденчиња со ХИЕ со помош на кранијална ултрасонографија се детектираат промени во перивентрикуларната леукомалација (PVL) што може да напредува во цистични промени 2-3 недели по повредата (388, 389). Освен неа се откриваат и различни степени на интравентрикуларна хеморагија (390, 391). Инциденцијата на PVL детектиран со ултразвук е значително поголема кај прематурните новороденчиња во споредба со доносите со ХИЕ (52,6 % наспроти 2,9 %) (389).

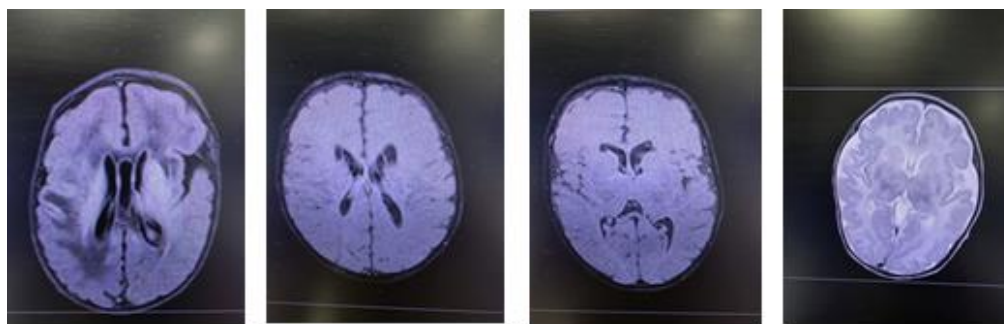
Со анализа на новороденчињата со ХИЕ се откри поголема инциденција на PVL во групите на прематурни новороденчиња во однос на доносите (7,69 % кај екстремно прематурни, 12,5 % кај многу прематурни, 9,52 % кај доцна прематурни и 4,55 % кај доносени со ХИЕ). Во однос на интравентрикуларната хеморагија кај екстремно прематурните новороденчиња со ХИЕ доминира IVH gr. IV кај 15,38 %, а кај многу и доцна прематурните доминантен е IVH gr. II (21,88 % и 19,5 %). Кај доносите новороденчиња најчест наод беше церебралниот едем (40,91 %).

Табела 111: Кранијална ултрасонографија кај доцна прематурни и доносени новороденчиња со ХИЕ

		Доцна прематурни новороденчиња (33-36 г.н.)	Доносени новороденчиња (≥ 37 г.н.)
PVL	Enhesari A et al. (2022) (389)	52,6 %	2,9 %
	Ristovska S (2026)	9,52 %	4,55 %
IVH	Malick BL et al. (2018) (392)	20 %	8,6 %
	Sharma M et al. (2022) (393)	13,7 %	18,5 %
	Cetinkaya KA et al. (2025) (339)	5,9 %	3,8 %
	Ristovska S (2026)	9,52 %	4,55 %
Oedema cerebri	Malick BL et al. (2018) (392)		81,9 %
	Enhesari A et al.(2022) (389)	5,3 %	17,6 %
	Sharma M et al. (2022) (393)	11,7 %	11 %
	Ristovska S (2026)		40,91 %

Магнетната резонанција е посуптилен и сензитивен метод кој овозможува подетален приказ на мозочните повреди во услови на хипоксија-исхемија. Ефикасноста од примената на MRI во првите две недели по раѓањето се смета како сигурна прогностичка алатка за предвидување на долгорочните невролошки исходи (394). Мета-анализата на Ouwehand S et al. (2020) (395) сугерира дека дијагностичкиот коефициент на веројатност е поголем кога MRI се прави во текот на првата, а не во втората недела од животот.

Кај дел од анализираните новороденчиња имаше можност да се реализира MRI во неонаталниот период. Прикажани се слики со мозочни промени од различна гестациска возраст на новороденчиња со ХИЕ (слика 44).



Слика 44: MRI кај новороденчиња со ХИЕ

Одредување на тежината на ХИЕ кај новороденчињата е значајна за примена на соодветен третман, можни компликации и предвидување на исходот. Во секојдневната клиничка практика достапни се Sarnat & Sarnat системот за одредување на тежината на ХИЕ, Thompson scoring system-от и модифицираната скала на Sarnat & Sarnat за тежината на ХИЕ. Овие скали се дизајнирани и прилагодени за доношените новороденчиња со ХИЕ, но со оглед на тоа што критериумите за терапевтска хипотермија се проширени и ги опфаќаат и доцна прематурните новороденчиња со умерена и тешка форма на ХИЕ, истите можат да се употребат и за одредување на тежината и на тие новороденчиња. Во студијата на Kodidhi A et al. (2023) (76) не постоеше клинички и статистички сигнификантна разлика во

результатите на Sarnat & Sarnat скорот меѓу доношените и доцна прематурните новороденчиња со ХИЕ.

Од анализираните групи доносени и доцна прематурни новороденчиња со ХИЕ се докажа дека според Sarnat & Sarnat скорот доминираат новороденчиња со лесна форма на ХИЕ (54,55 % и 71,43 % соодветно), но без значајна статистичка разлика меѓу групите. Идентични резултати беа потврдени и при употреба на Thompson-овата скала за тежината на ХИЕ, со доминација на лесната форма на ХИЕ и во двете групи (78,57 % кај доцна прематурни и 68,18 % кај доносени новороденчиња). При компарација на двете скали се докажа дека со Thompson-овата скала се идентификувани повеќе новороденчиња со лесен степен на ХИЕ во двете групи, во однос на умерената форма на ХИЕ.

Новороденчињата со ХИЕ се високоризични и критично болни на кои им се потребни итни интервенции. Целта е намалување на долгорочни компликации, што значат пролонгиран болнички престој и зголемено финансиско оптоварување на здравствениот систем. За доношените новороденчиња со ХИЕ просечното време на хоспитализација е 10-14 дена (396, 397), а за прематурните е подолго заради дополнителните компликации пропратени од самиот прематуритет. Тоа е проценето на околу 15-28 дена кај доцна прематурните новороденчиња со ХИЕ (62, 398).

Кај иследуваните новороденчиња со ХИЕ, должината на хоспитализацијата сигнификантно се разликуваше меѓу анализираните групи на прематурни и доносени новороденчиња со ХИЕ ($p = 0,0002$). Сигнификантно подолга хоспитализација имаа многу прематурните новороденчиња со ХИЕ споредено со доношените (median 35 наспрема 16,5 дена $p = 0,000567$). Разликата не беше значајна меѓу екстремно прематурните и доношените новороденчиња со ХИЕ поради високата стапка на морталитет и краток престој на новороденчињата во ОИИТ.

Табела 112: Морталитет кај новороденчиња со ХИЕ

	Вкупен морталитет кај ХИЕ	Прематурни новороденчиња со ХИЕ	Доносени новороденчиња со ХИЕ
Logitharajah P et al. (2009) (62)		33 %	
Qureshi AM et al. (2010) (399)	25-50 %		
Lademann H et al. (2021) (400)	8 %	13 %	19 %
Park J et al. (2023) (398)			4,6 %
Martinez-Biarge M (2024) (118)		25-30 %	
Perlman JM (2024) (401)	26 %		
Ristovska S (2026)	29,93 %	15,91 %	9,09 %

Кај анализираните случаи со ХИЕ морталитетот беше статистички сигнификантно поголем кај екстремно прематурните новороденчиња со ХИЕ во однос на доносите (61,54 % наспроти 9,09 %, $p = 0,0017$).

Преваленцијата во однос на големи пречки во развојот се зголемува со тежината на ХИЕ или со помалата гестациска недела при раѓање. Поважно е да се знае дека лесни до умерени невроразвојни нарушувања можат да се појават во отсуство на голема попреченост во сите развојни периоди, вклучувајќи пречки во учењето, задоцнет говор, нарушена моторна координација, проблеми во однесувањето и социјалната интеракција. Некои проблеми стануваат очигледни за време на подоцнежната училишна возраст, кога се развиваат посложени академски и когнитивни вештини (384). Свкупно, овие проблеми се јавуваат кај приближно 50 % од децата со ХИЕ степен 2 и 3 според Sarnat & Sarnat и кај 30-50 % од децата родени под 32 гестациска недела (385). Предикативната валидност на Griffiths Mental Development Scales (GMDS) за резултати кај деца на училишна возраст, ја поддржува нивната употреба на долгорочни програми за следење на деца со ХИЕ. Студиите покажаа дека децата со нормален GMDS во раното детство генерално имаат нормален когнитивен развој на 5 години, иако приближно 10 % од нив, сè уште можат да развијат специфични невроразвојни нарушувања кои бараат образовна поддршка. Ова ја нагласува важноста од континуирано следење, дури и кога првичните процени се речиси нормални, бидејќи некои недостатоци поврзани со

ХИЕ можат да не се манифестираат во подоцнежното детство кога се постигнува когнитивната зрелост (386).

Во проспективната анализа на новороденчиња со ХИЕ на возраст од 1 година со психодинамиската анализа со GMDS се докажа дека 7,27 % од сите случаи со ХИЕ имаат тешко невроразвојно нарушување (церебрална парализа). Иако не е пронајдена сигнификантна разлика во однос на психоразвојниот процес кај испитуваните прематурни и доносени деца со ХИЕ на возраст од една година, сепак важноста од сеопфатниот развоен процес во детството останува приоритет за семејството и за центрите за ментален развој, со цел рано препознавање на отстапувањата и рана интервенција.

8. ЗАКЛУЧОК

Хипоксично-исхемичната енцефалопатија (ХИЕ) како невролошко нарушување во раниот неонатален период долго време беше во фокусот на истражувањата кај доносените новороденчиња. Сепак, со подобрување на стандардите и зголемувањето на вијабилноста на прематурните новороденчиња во единиците за неонатална интензивна нега, новите истражувања за ХИЕ се насочуваат кон проучување на овој ентитет кај прематурната популација. За разлика од доносените новороденчиња за кои постојат јасни критериуми за дефинирање на ХИЕ, кај прематурните новороденчиња ова останува сива зона на проучување, без добро дефинирани стандарди и критериуми.

Клиничката слика на ХИЕ е многу варијабилна. Останува дискутабилно зошто некои новороденчиња со тешка ацидоза развиваат ХИЕ, а некои не, и зошто некои новороденчиња со ХИЕ имаат нормален невrorазвоен процес, додека кај други се јавува спектар од лесни невролошки отстапувања до тешка церебрална парализа. Овој нормален развој кај некои новороденчиња ја нагласува можноста за присутни совршени неврони и клетки во развој кои поседуваат моќен систем на репарација и пластичност во неонаталниот мозок, како одговор на акутен хипоксично-исхемичен процес.

Студијата потврдува дека постојат значителни клиничко-лабораториски разлики меѓу екстремно прематурните и доносените новороденчиња со ХИЕ. Кај прематурните е забележан понизок Apgar score (во првата минута од 28-32 г.н. наспроти ≥ 37 г.н. $p = 0,0036$, во петтата минута од 28-32 г.н. наспроти ≥ 37 г.н.; $p = 0,029$), повисоки лактати (од 28-32 г.н. наспроти ≥ 37 г.н. $p = 0,0048$) и хипогликемија (< 28 г.н. наспроти ≥ 37 г.н. $p = 0,0044$ и од 28-32 г.н. наспроти ≥ 37 г.н.; $p = 0,015$). Овие промени произлегуваат од физиолошката незрелост на органите и органските системи, особено кај новороденчињата под 28 гестациска недела, чии патофизиолошки механизми се разликуваат. Коморбидитетите како респираторен дистрес синдром (< 28 наспроти ≥ 37 г.н. $p = 0,00002$, од 28-32 г.н. наспроти ≥ 37 г.н.

$p = 0,0001$), мултиорганското оштетување (< 28 наспроти ≥ 37 г.н. $p = 0,05$), анемија (< 28 наспроти ≥ 37 г.н.; $p = 0,0042$, од 28-32 г.н. наспроти ≥ 37 г.н. $p = 0,000003$), ретинопатија на прематуритет (< 28 г.н. наспроти ≥ 37 г.н. $p = 0,0137$, од 28-32 г.н. наспроти ≥ 37 г.н.; $p = 0,0001$) и интракранијалните хеморагии (IVH gr. IV кај < 28 г.н. 53,38 %, IVH gr. II кај 28-32 г.н. 21,88 % и 33-36 г.н. 19,05 %) се детектираат почесто кај прематурните.

Значајна улога имаат и перинаталните ризик фактори. Анализата покажа сигнификантни разлики меѓу групите во однос на плацентарните абнормалности (< 28 г.н. наспроти ≥ 37 г.н.; $p = 0,0007$, од 33-36 г.н. наспроти ≥ 37 г.н.; $p = 0,039$), феталниот дистрес (< 28 г.н. наспроти ≥ 37 г.н.; $p = 0,013$) и состојбата на околуплодовата вода (< 28 наспроти ≥ 37 г.н. $p = 0,046$; од 28-32 наспроти ≥ 37 г.н.; $p = 0,0004$). Ова ја нагласува потребата од можно рано идентификување на овие заканувачки и потенцијално модифицирачки ризици за фетална / неонатална хипоксија-исхемија и брз, соодветен менаџмент. Дополнително, високиот број на неонатални инфекции (92,3 % во групата < 28 г.н.; 90,91 % во групата 28-32 г.н.; 80,95 % во групата 33-36 г.н. и 90,91 % во групата ≥ 37 г.н.) кај овие новороденчиња значајно го влошува исходот на болеста.

Стандардизирана, навремена и правилна примарна реанимација е клучна за новороденчињата со ХИЕ. Кај доношените и доцна прематурните новороденчиња, скоринг системите за одредување на тежината на ХИЕ (како Sarnat & Sarnat и Thompson score) се добри методи за предвидување на раниот развој. Нивната примена овозможува рана процена, спроведување на соодветен третман и предикција за невроразвојниот исход.

Сепак, досега не е пронајдена единствена клиничка алатка за сигурно предвидување на невроразвојниот процес. Прогнозата зависи од тежината и времетраењето на перинаталната хипоксија-исхемија. Децата со историја на ХИЕ се изложени на ризик од потешкотии во когницијата и извршните функции, дури и без присутни моторни нарушувања, кои можат да станат повидливи во доцното детство и

адолесценцијата. Затоа, важно е следење на интелектуалната функција на подолг временски период, бидејќи когнитивната дисфункција може да биде суптилна во раното детство.

Досегашните студии ја потврдуваат терапевтската хипотермија како единствен потенцијален тераписки модалитет кај умерена и тешка форма на ХИЕ кај доношените новороденчиња, која треба да се разгледа како тераписка можност за воведување на ОИИТ.

Интервенциите направени во првите две години од животот, кога мозокот сè уште созрева, имаат значителни придобивки. GMDS и редовната невролошка процена се клучни методи за рано откривање и третман на последиците. Потребно е подигање на свесноста за значењето на невроразвојното следење, воведување на национален регистар и база, со цел рано идентификување и интервенција.

Раниот мултидисциплинарен пристап во текот на бременоста, породувањето и непосредниот постнатален период е од суштинско значење. Ваквите интервенции би резултирале со подобар квалитет на живот на детето, но и со намалување на психосоцијалните и економските оптоварувања на семејството и на општеството.

Идните истражувања, вклучувајќи ги и напредните техники како машинското учење и вештачката интелигенција, треба да бидат насочени кон воспоставување на интегриран пристап кој ќе ги сублимира ризик факторите од појава на ХИЕ со новите биолошки и имиџинг маркери, како и кон откривање на нови модалитети за одредување на тежината на ХИЕ кај прематурните новороденчиња под 33 гестациска недела и воведување на нови и ефикасни невропротективни стратегии.

9. РЕФЕРЕНЦИ

1. UN IGME. Levels and trends in child mortality. United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME): report 2021. New York (NY): United Nations Children's Fund (UNICEF). [https:// data.unicef.org/resources/levels-and-trends-in-child-mortality-2021/](https://data.unicef.org/resources/levels-and-trends-in-child-mortality-2021/), Accessed 20 January 2025.
2. Maternal and Child Health Research Consortium. 8th Annual report. Confidential enquiry into stillbirths and deaths in infancy (CESDI). London: Maternal and Child Health Consortium; 2001.
3. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. Four million neonatal deaths: When? Where? Why? *Lancet*. 2005; 365: 891-900.
4. Fetal, peri- and neonatal mortality rates by country of occurrence, Eurostat, <https://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/submitViewTableAction.do>, Accessed 20 January 2025.
5. Mortality rate, neonatal (per 1,000 live births), The World Bank, <https://data.worldbank.org/indicator/SH.DYN.NMRT?locations=MK>, Accessed 20 January 2025.
6. Pradhan SK, Nanda AK, Alada LM. Maternal & fetal risk factors for hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) in newborns: A case-control study from southern Odisha, India. *International Journal of Health Sciences* 2022; 6(S2), 13076–13082.
7. Butt TK, Farooqui R, Khan MA. Risk factors for hypoxic ischemic encephalopathy in children. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2008; 18(7):428-432.
8. Üstün N. Evaluation of risk factors for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Anatolian Clin*. 2022; 27(1):32-38.
9. World Health Organization. Regional Office for Europe 2020. Perinatal mortality audit: North Macedonia 2019. [Online]. Available: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338875>.

10. Black RE, Cousens S, Johnson HL et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* 2010; 375:1969-1987.
11. Liu L, Johnson HL, Cousens S et al. Global, regional, and national causes of child mortality: An updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012; 379 (9832): 2151-2161.
12. Lee AC, Kozuki N, Blencowe H et al. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatr Res*. 2013; 74 Suppl 1:50–72.
13. Long M, Brandon DH. Induced hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Journal of Obstetrics Gynecology Neonatal Nursing*. 2007; 36:293–298.
14. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Human Development*. 2010; 86(6), 329–338.
15. Namusoke H, Nannyonga MM, Ssebunya R et al. Incidence and short term outcome of neonates with hypoxic ischemic encephalopathy in a Peri Urban teaching hospital, Uganda: a prospective cohort study. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2018; 4:6-9.
16. Greco P, Nencini G, Piva I et al. Pathophysiology of hypoxic–ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. *Acta Neurologica Belgica*. 2020; 120(2):277–288.
17. Gopagondanahalli KR, Li J, Fahey MC et al. Preterm Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Front Pediatr*. 2016; 4:114.
18. Manuck TA, Rice MM, Bailit JL et al. Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: a contemporary cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 215(1):103e1–14.
19. Cruz AC, Ceccon ME. Prevalence of asphyxia and perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy in term newborns, considering two diagnostic criteria. *Journal of Human Growth and Development*. 2010; 20(2): 302–316.

20. Victor S, Rocha-Ferreira E, Rahim A et al. New possibilities for neuroprotection in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Eur J Pediatr*. 2022; 181(3):875–887.
21. Calame DG, Fisher KS. Improving Prognostication in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *JAMA Netw Open*. 2024; 7(12):e2449197.
22. Glass HC, Wood TR, Comstock B et al. Predictors of Death or Severe Impairment in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *JAMA Netw Open*. 2024; 7(12):e2449188.
23. Wang Q, Lv H, Lu B et al. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: emerging therapeutic strategies based on pathophysiologic phase of the injury. *J. Matern Fetal Neonatal Med*. 2019; 32(21): 3685-3692.
24. World Health Organization, Newborns: improving survival and well-being. 2020, Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/newborns-reducingmortality2024>. Accessed 1 March 2024.
25. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), GBD Compare. 2023, Available at: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare.2024>. Accessed 1 March 2024.
26. More K, Vidavalur R. Valuing disease burden due to neonatal encephalopathy and birth Trauma: a health economic evaluation. Washington: Pediatric Academic Sociey; 2023. Available at SSRN 4147535.
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Economic coast associated with mental retardation, cerebral palsy, hearing loss, and vision impairment-United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004; 53(3):57-59.
28. Eunson P. The long-term health, social, and financial burden of hypoxic-ischemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol*. 2015; 57 (Suppl 3):48–50.

29. Ishimwe S, Humuza J, Kayitesi PD et al. Factors associated with preventable hypoxic ischemic encephalopathy in term neonates at Kacyiru hospital, Rwanda - a retrospective study. *Rw. Public Health Bul.* 2019; 1(1): 15-19
30. Butt TK, Farooqui R, Khan MA. Risk factors for hypoxic ischemic encephalopathy in children. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2008; 18(7):428-432.
31. Laptook AR. Birth Asphyxia and Hypoxic-Ischemic Brain Injury in the Preterm Infant. *Clin Perinatol.* 2016; 43(3): 529–545.
32. Groenendaal F, van Bel F. Perinatal asphyxia in term and late preterm infants, Up to date Inc: 2025 [cited 2025 February 27]. Available from: <https://www.uptodate.com>.
33. Groenendaal F, De Vries SD. Hypoxic-ischemic encephalopathy. In: Fanarof and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. 989-1014.
34. Bano S, Chaudhary V, Garga UC. Neonatal Hypoxic-ischemic Encephalopathy: A Radiological Review. *J Pediatr Neurosci.* 2017; 12(1):1-6.
35. Hayakawa K, Koshino S, Tanda K et al. Diffusion pseudonormalization and clinical outcome in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Radiol.* 2018; 48(6):865-874.
36. Glass HC, Ferriero DM. Treatment of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. *Curr Treat Options Neurol.* 2007; 9:414-423.
37. van Bel F, Groenendaal F. Birth asphyxia-induced brain damage: the long road to optimal reduction and prevention! *Pediatr Med.* 2020; 3:3-9.
38. Bala D, Som S, Das S. A Study of Platelet Count as a Marker of Severity of Hypoxic Ischemic Encephalopathy, *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences.* 2015; 14, 5 Ver. V: 62-64.

39. Draycott T, Sibanda T, Owen L et al. Does training in obstetric emergencies improve neonatal outcome? BJOG. 2006; 113: 177–182.
40. Nelson DB, Lucke AM, McIntire DD et al. Obstetric antecedents to body-cooling treatment of the newborn infant. Am J Obstet Gynecol. 2014; 211:155.e1–6.
41. Scheidegger S, Held U, Grass B et al. National Asphyxia and Cooling Register Group. Association of perinatal risk factors with neurological outcome in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. J Matern Fetal Neonatal Med. 2021; 34(7):1020-1027.
42. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. Obstet Gynecol. 2014; 123(4):896-901.
43. Queensland Clinical Guidelines. Hypoxic ischaemic encephalopathy (HIE). Guideline No. MN21.11-V11-R26. Queensland Health. 2021 Available from: <http://www.health.qld.gov.au/qcg>
44. Montaldo P, Kaforou M, Pollara G et al. Whole blood gene expression reveals Specific transcriptome changes in neonatal encephalopathy. Neonatology. 2019; 115:68–76.
45. Wu Y, Croen L, Torres A et al. Interleukin-6 genotype and risk for cerebral palsy in term and near-term infants. Ann Neurol. 2009; 66, 663–670.
46. De Kremer RD, Grosso C. Maternal mutation 677C>T in the methylenetetrahydrofolate reductase gene associated with severe brain injury in offspring. Clin Genet 2005; 67, 69–80.
47. Esih K, Goričar K, Renner-Primec Z et al. CARD8 and IL1B polymorphisms influence mri brain patterns in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. Antioxidants. 2021; 10(1):96.

48. Esih K, Goričar K. Genetic polymorphisms, gene-gene interactions and neurologic sequelae at two years follow-up in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Antioxidants*. 2021; 10(9):1495.
49. Kuzmanić ŠR, Primorac D, Rešić B et al. Association of NOS3 gene variants and clinical contributors of hypoxic-ischemic encephalopathy. *Braz J Med Biol Res*. 2014; 47(10):869–875.
50. Kukec E, Goričar K, Dolžan V, Rener-Primec Z. HIF1A polymorphisms do not modify the risk of epilepsy nor cerebral palsy after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Brain Res*. 2021; 1757:147281.
51. Wang W, Jia L. Regulatory mechanism of MicroRNA-30b on neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021; 30 (3):105553.
52. Chen X, Chen H, Jiang D. Maternal and Fetal Risk Factors for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Retrospective Study. *Int J Gen Med*. 2023; 16:537-545.
53. Novak CM, Eke AC, Ozen M et al. Risk Factors for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Absence of Sentinel Events. *Am J Perinatol*. 2019; 36(1):27-33.
54. Graham EM, Ruis KA, Hartman AL et al. A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199(06):587–595.
55. Martinez-Biarge M, Madero R, González A et al. Perinatal morbidity and risk of hypoxic-ischemic encephalopathy associated with intrapartum sentinel events. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206(02):148.e1–148.
56. Branagan A, Molloy EJ, Badawi N et al. Causes and Terminology in Neonatal Encephalopathy: What is in a Name? Neonatal Encephalopathy, Hypoxic-ischemic Encephalopathy or Perinatal Asphyxia. *Clin Perinatol*. 2024; 51(3):521-534.

57. Gillam-Krakauer M, Gowen Jr CW. Birth Asphyxia. 2021 In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022.
58. Hannah C, Kinney CH, Volpe JJ. Encephalopathy of Prematurity: Neuropathology. In: Volpe's neurology of the newborn, 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. 389-404.
59. Yates N, Gunn AJ, Bennet L et al. Preventing brain injury in the preterm infant-Current Controversies and potential therapies. *Int J Mol Sci* 2021; 22(4).
60. Barkovich AJ, Sargent SK. Profound asphyxia in the premature infant: imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol.*1995; 16(9):1837–1846
61. Salhab WA, Perlman JM. Severe fetal acidemia and subsequent neonatal encephalopathy in the larger premature infant. *Pediatr Neurol.* 2005; 32(1):25–29.
62. Logitharajah P, Rutherford MA, Cowan FM. Hypoxic-ischemic encephalopathy in preterm infants: antecedent factors, brain imaging, and outcome. *Pediatr Res.* 2009; 66(2):222–229.
63. Schmidt JW, Walsh WF. Hypoxic-ischemic encephalopathy in preterm infants. *J Neonatal Perinatal Med.* 2010; 3:277–284.
64. Chalak LF, Rollins N, Morriss MC et al. Perinatal acidosis and hypoxic-ischemic encephalopathy in preterm infants of 33 to 35 weeks' gestation. *J Pediatr.* 2012; 160:388–394.
65. Wu YW. Clinical features, diagnosis, and treatment of neonatal encephalopathy [Internet]. Waltham MA: Up-to-date Inc. 2020 [cited 2020 September 28]. Available from: <https://www.uptodate.com>.
66. Zanelli SA, Stanley DP, Kaufman DA. Hypoxic-ischemic encephalopathy. New York, NY: Medscape; 2018 [cited 2021 February 8]. Available from: <https://emedicine.medscape.com>.

67. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976; 33(10): 696-705.
68. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL et al. The value of a scoring system for hypoxic ischemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *ActaPediatar*. 1997; 86(7): 757-761.
69. Power BD, McGinley J, Sweetman D et al. The Modified Sarnat Score in the Assessment of Neonatal Encephalopathy: A Quality Improvement Initiative. *Ir Med J*. 2019; 112(7):976.
70. Sarnat HB, Flores-Sarnat I, Fajardo C et al. Grading Scale for Neonatal Encephalopathy after 45 Years: An Update Proposal. *Pediatr Neurol*. 2020; 113:75-79.
71. Mrelashvili A, Russ JB, Ferriero DM et al. The Sarnat score for neonatal encephalopathy: looking back and moving forward. *Pediatr Res*. 2020; 88(6):824-825.
72. Mendler MR, Mendler I, Hassan MA et al. Predictive value of thompson-score for long-term neurological and cognitive outcome in term newborns with perinatal asphyxia and hypoxic-ischemic encephalopathy undergoing controlled hypothermia treatment. *Neonatology*. 2018; 114(4):341–347.
73. Thorsen P, Jansen-van der Weide MC, Groenendaal F et al. The Thompson encephalopathy score and short-term outcomes in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia. *Pediatr Neurol*. 2016; 60:49–53.
74. Chansarn P, Torgalkar R, Wilson D et al. Correlation of Thomson and modified Sarnat score in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Perinatol*. 2021; 41(6):1522-1523.
75. Pavageau L, Sanchez PJ, Steven Brown L et al. Inter-rater reliability of the modified Sarnat examination in preterm infants at 32-36 weeks' gestation. *Pediatr Res*. 2020; 87(4):697–702.

76. Kodidhi A, Riley M, Vesoulis Z. The influence of late prematurity on the encephalopathy exam of infants with neonatal encephalopathy. *J Neonatal Perinatal Med.* 2023;16(4):693-700.
77. Chakkarapani E, de Vries LS, Ferriero DM et al. Neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy: the state of the art. *Pediatr Res.* 2025. Epub ahead of print.
78. Sofijanov A, and al. Mask ventilation with pump. In: *Urgent pediatric procedures*, Skopje: PHI University Clinic for Children's Diseases; 2016, 141-155.
79. Askin DF, Wilson D. The High-Risk Newborn and Family. *Wong's nursing care of infants and children.* 9th Edition, 2011, 314-389.
80. Mohammad K, de Vries LS, Meijler G et al. Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) in Term and Near-term Infants. In: *Neonatal Brain Injury An Illustrated Guide for Clinicians Counselling Parents and Caregivers*, Cham, Switzerland: Springer Nature Switzerland AG; 2024, 99-130
81. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: A review for the Clinician. *J Pediatr.* 2015; 169(4): 397-403.
82. Wassink G, Gunn ER, Drury PP et al. The Mechanisms and Treatment of Asphyxial Encephalopathy. *Front Neurosci.* 2014; 8: 40.
83. Fatemi A, Wilson M, Johnston M. Hypoxic-ischemic encephalopathy in the term infant. *Clin Perinatol.* 2009; 36, 835–858.
84. Davidson JO, Gonzalez F, Gressens P et al. Update on mechanisms of the pathophysiology of neonatal encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2021; 26(5): 101267.
85. Hagberg H, Edwards AD, Groenendaal F. Perinatal brain damage: the term infant. *Neurobiol Dis.* 2016; 92:102–112.

86. Robertson NJ, Groenendaal F. Hypoxic–ischaemic brain injury. In: Rennie and Robertson's Textbook of Neonatology, 5th ed. London: Elsevier; 2012. 1114-1155.
87. Juul SE, Ferriero DM. Pharmacologic neuroprotective strategies in neonatal brain injury. Clin Perinataol 2014; 41(1): 119-131.
88. Chakkarapani AA, Aly H, Benders M et al. Newborn Brain Society Guidelines and Publications Committee. Therapies for neonatal encephalopathy: targeting the latent, secondary and tertiary phases of evolving brain injury. Semin Fetal Neonatal Med. 2021; 26(5):101256.
89. Mallard C, Tremblay ME, Vexler ZS. Microglia and neonatal brain injury. Neuroscience. 2019; 405:68–76.
90. Fleiss B, Van Steenwinckel J, Bokobza C et al. Microglia-mediated neurodegeneration in perinatal brain injuries. Biomolecules. 2021; 11(1).
91. Teo EJ, Chand KK, Miller SM et al. Early evolution of glial morphology and inflammatory cytokines following hypoxic-ischemic injury in the newborn piglet brain. Sci Rep. 2023; 13(1):282.
92. Zhou KQ, Green CR, Bennet L et al. The role of connexin and pannexin channels in perinatal brain injury and inflammation. Front Physiol. 2019; 10:141.
93. Takemiya T, Fumizawa K, Yamagata K et al. Brain interleukin-1 facilitates learning of a water maze spatial memory task in young mice. Front Behav Neurosci. 2017; 11:202.
94. Gilles F, Gressens P, Dammann O et al. Hypoxia-ischemia is not an antecedent of most preterm brain damage: the illusion of validity. Dev Med Child Neurol. 2018; 60(2):120-125.
95. Myers RE. Two patterns of perinatal brain damage and their conditions of occurrence. Am J Obstet Gynecol. 1972; 112:246–276.

96. Neil JJ, Volpe JJ. Encephalopathy of prematurity: Clinical neurological features, diagnosis, imaging, prognosis, therapy. In: Volpe's Neurology of the Newborn, 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017; 425–457. e411.
97. Ambalavanan N, Carlo WA. Hypoxic–Ischemic Encephalopathy. In: Nelson Textbook of Pediatrics, 20th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016; 838-842.
98. Kinney HC, Volpe JJ. Hypoxic-ischemic injury in the term infant: Neuropathology. In: Volpe's neurology of the newborn, 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017; 484–499.
99. Shah P, Riphagen S, Beyene J et al. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004; 89:F152-155.
100. Degbedzui DK, Kuzniewicz M, Cornet MC et al. Assessing Intrapartum Risk of Hypoxic Ischemic Encephalopathy Using Fetal Heart Rate With Long Short-Term Memory Networks. Computing in Cardiology (CinC), Tampere, Finland. 2022, 1-4.
101. Lista G, Pogliani L, Fontana P et al. Cardiovascular and respiratory status in mechanically ventilated asphyxiated term infants: comparison between hypothermic and control group. Acta Biomed. 2004; 75:107.
102. Szakmar E, Jermendy A, El-Dib M. Respiratory management during therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. J Perinatol. 2019; 39:763.
103. Agarwal P, Shankaran S, Laptook AR et al. Outcomes of infants with hypoxic ischemic encephalopathy and persistent pulmonary hypertension of the newborn: results from three NICHD studies. J Perinatol. 2021; 41:502.
104. van Bel F, Walther FJ. Myocardial dysfunction and cerebral blood flow velocity following birth asphyxia. Acta Paediatr Scand. 1990; 79:756.
105. Polglase GR, Ong T, Hillman NH. Cardiovascular Alterations and Multiorgan Dysfunction after Birth Asphyxia. Clin Perinatol. 2016; 43:469.

106. Tarcan A, Tiker F, Güvenir H et al. Hepatic involvement in perinatal asphyxia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007; 20:407.
107. Chu A, Chiu HK. Necrotizing Enterocolitis in the Full-Term Infant. *Pediatr Ann.* 2015; 44:e237.
108. Al Tawil K, Sumaily H, Ahmed IA et al. Risk factors, characteristics and outcomes of necrotizing enterocolitis in late preterm and term infants. *J Neonatal Perinatal Med.* 2013; 6:125.
109. Christensen RD, Baer VL, Yaish HM. Thrombocytopenia in late preterm and term neonates after perinatal asphyxia. *Transfusion* 2015; 55:187.
110. Boutaybi N, Steggerda SJ, Smits-Wintjens VE et al. Early-onset thrombocytopenia in near-term and term infants with perinatal asphyxia. *Vox Sang.* 2014; 106:361.
111. Bauman ME, Cheung PY, Massicotte MP. Hemostasis and platelet dysfunction in asphyxiated neonates. *J Pediatr.* 2011; 158:e35.
112. Suzuki S, Morishita S. Hypercoagulability and DIC in high-risk infants. *Semin Thromb Hemost.* 1998; 24:463.
113. de Vries LS, Groenendaal F. Patterns of neonatal hypoxic-ischaemic brain injury. *Neuroradiology.* 2010; 52:555–566.
114. Okereafor A, Allsop J, Counsell SJ et al. Patterns of brain injury in neonates exposed to perinatal sentinel events. *Pediatrics.* 2008; 121(5):906–914.
115. Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Rutherford M et al. Outcomes after central grey matter injury in term perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev.* 2010; 86, 675–682.
116. Shankaran S, Laptook AR, McDonald SA et al. National Institute of Child Health, and Human Development Neonatal Research Network. Acute perinatal sentinel events, neonatal

brain injury pattern, and outcome of infants undergoing a trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2017; 180: 275–8.e272.

117. Miller S, Ramaswamy V, Michelson D et al. Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. *J Pediatr*. 2005; 146, 453–460.

118. Martinez-Biarge M, Cowan FM. Hypoxic-ischemic encephalopathy in Preterm Infants. In: *Neonatal Brain Injury An Illustrated Guide for Clinicians Counselling Parents and Caregivers*, Cham, Switzerland: Springer Nature Switzerland AG; 2024. 89-96.

119. Marin-Padilla M. Developmental neuropathology and impact of perinatal brain damage. III: gray matter lesions of the neocortex. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1999;58(5):407–429.

120. Gadian D, Aicardi J, Watkins K et al. Developmental amnesia associated with early hypoxic-ischaemic injury. *Brain*. 2000; 123, 499–507.

121. Barnett A, Mercuri E, Rutherford M et al. Neurological and perceptual-motor outcome at 5-6 years of age in children with neonatal encephalopathy: relationship with neonatal brain MRI. *Neuropediatrics*. 2002; 33, 242–248.

122. Marlow N, Rose A, Rands C et al. Neuropsychological and educational problems at school age associated with neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 90. 2005; F380–F387.

123. Gonzalez F, Miller S. Does Perinatal Asphyxia Impair Cognitive Function without Cerebral Palsy? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 91. 2006; 454–459.

124. Steinman KJ, Gorno-Tempini ML, Glidden DV et al. Neonatal watershed brain injury on magnetic resonance imaging correlates with verbal IQ at 4 years. *Pediatrics*. 2009; 123(3):1025-1030.

125. Lee BL, Gano D, Rogers EE et al. Long-term cognitive outcomes in term newborns with watershed injury caused by neonatal encephalopathy. *Pediatr Res.* 2022; 92(2):505–512.
126. Annink KV, Meerts L, van der A NE et al. Cerebellar injury in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy is underestimated. *Pediatr Res.* 2021; 89(5):1171–1178.
127. Li AM, Chau V, Poskitt KJ et al. White matter injury in term newborns with neonatal encephalopathy. *Pediatr Res.* 2009; 65(1):85–89.
128. Harteman JC, Nikkels PG, Benders MJ et al. Placental pathology in full-term infants with hypoxic-ischemic neonatal encephalopathy and association with magnetic resonance imaging pattern of brain injury. *J Pediatr.* 2013; 163(4):968–95.e962.
129. Martinez-Biarge M, Bregant T, Wusthoff CJ et al. White matter and cortical injury in hypoxic-ischemic encephalopathy: antecedent factors and 2-year outcome. *J Pediatr.* 2012; 161(5):799–807.
130. Hayman M, van Wezel-Meijler G, van Straaten H et al. Punctate white-matter lesions in the full-term newborn: underlying aetiology and outcome. *Eur J Paediatr Neurol.* 2019; 23(2):280–287.
131. McAdams RM, Fleiss B, Traudt C et al. Long-term neuropathological changes associated with cerebral palsy in a nonhuman primate model of hypoxic-ischemic encephalopathy. *Dev Neurosci.* 2017; 39(1–4):124–140.
132. Hayakawa K, Tanda K, Koshino S et al. Pontine and cerebellar injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: MRI features and clinical outcomes. *Acta Radiol.* 2020; 61(10):1398–405.
133. Steggerda SJ, de Bruine FT, Smits-Wintjens VE et al. Posterior fossa abnormalities in high-risk term infants: comparison of ultrasound and MRI. *Eur Radiol.* 2015; 25(9):2575–2583.

134. Steggerda SJ, de Bruine FT, Smits-Wintjens VE et al. Ultrasound detection of posterior fossa abnormalities in full-term neonates. *Early Hum Dev.* 2012; 88(4):233–239.
135. Annink KV, de Vries LS, Groenendaal F et al. Mammillary body atrophy and other MRI correlates of school-age outcome following neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Sci Rep.* 2021; 11:5017.
136. Spencer APC, Lequin MH, de Vries LS et al. Mammillary body abnormalities and cognitive outcomes in children cooled for neonatal encephalopathy. *Dev Med Child Neurol.* 2023; 65(6):792–802.
137. Squier W. *Acquired damage to the developing brain: timing and causation.* Oxford, UK: Oxford University Press: Hodder Arnold Publication; 2002.
138. Bersani I, Piersigilli F, Gazzolo D et al. Heart rate variability as possible marker of brain damage in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2021; 180(5):1335-1345.
139. Leijser LM, Vein AA, Liauw L et al. Prediction of short-term neurological outcome in full-term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy based on combined use of electroencephalogram and neuro-imaging. *Neuropediatrics.* 2007; 38(5):219–227.
140. Rath C, Rao S, Suryawanshi P et al. Does abnormal Doppler on cranial ultrasound predict disability in infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy? A systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2022; 64(10):1202–1213.
141. Epelman M, Daneman A, Kellenberger CJ et al. Neonatal encephalopathy: a prospective comparison of head US and MRI. *Pediatr Radiol.* 2010; 40(10):1640–1650.
142. Painter MJ, Scher MS, Stein AD et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med.* 1999; 341, 485–489.
143. Lissauer T, Avroy A, Fanaroff B. *Hypoxic–ischemic encephalopathy, Neonatology at Glance, Second edition, Blackwell Publishing* 2011; 38-41.

144. Chao CP, Zaleski CG, Patton AC. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: multimodality imaging findings. *Radiographics*. 2006; 26(1):S159– S172.
145. Trivedi SB, Vesoulis ZA, Rao R et al. A validated clinical MRI injury scoring system in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Radiol*. 2017; 47(11):1491–1499.
146. Chalak LF. Inflammatory biomarkers of birth asphyxia. *Clin Perinatol* 2016; 43(3): 501–10.
147. Wintermark P, Labrecque M, Warfield SK et al. Can induced hypothermia be assured during brain MRI in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy? *Pediatr Radiol* 2010; 40(12):1950–1954.
148. Wu T-W, McLean C, Friedlich P, et al. Maintenance of whole-body therapeutic hypothermia during patient transport and magnetic resonance imaging. *Pediatr Radiol* 2014; 44(5):613–617.
149. Wintermark P, Hansen A, Soul J et al. Early versus late MRI in asphyxiated newborns treated with hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; 96(1): F36–44.
150. Boudes E, Tan X, Saint-Martin C et al. MRI obtained during versus after hypothermia in asphyxiated newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100(3):F238–42.
151. Huang BY, Castillo M. Hypoxic-ischemic brain injury: imaging findings from birth to adulthood. *Radiographics*. 2008; 28(2):417–617.
152. Barkovich AJ, Miller SP, Bartha A et al. MR imaging, MR spectroscopy, and diffusion tensor imaging of sequential studies in neonates with encephalopathy. *Am J Neuroradiol*. 2006; 27:533–547.
153. Rutherford MA, Supramaniam V, Ederies A et al. Magnetic resonance imaging of white matter diseases of prematurity. *Neuroradiology* 2010; 52: 505–521.

154. Weeke LC, Groenendaal F, Mudigonda K et al. A Novel Magnetic resonance Imaging Score Predicts Neurodevelopmental Outcome after Perinatal Asphyxia and Therapeutic Hypothermia. *J Padiatr*. 2018; 192:33-40.e2.
155. Cheong J, Cady E, Penrice J et al. Proton MR Spectroscopy in neonates with perinatal cerebral hypoxic–ischemic injury: metabolite peak-area ratios, relaxation times, and absolute concentrations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006; 27, 1546–1554.
156. Thayyil S, Chandrasekaran M, Taylor A et al. Cerebral magnetic resonance biomarkers in neonatal encephalopathy: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2010; 125, e382–395.
157. L’Abee C, de Vries LS, van der Grond J et al. Early diffusion-weighted MRI and ¹H-magnetic resonance spectroscopy in asphyxiated full-term neonates. *Biol Neonate*. 2005; 88: 306–312.
158. Groenendaal F, de Vries LS. Fifty years of brain imaging in neo-natal encephalopathy following perinatal asphyxia. *Pediatr Res*. 2017; 81:150–155.
159. Anwar T, Triplett RL, Ahmed A et al. Treating Seizures and Improving Newborn Outcomes for Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Clin Perinatol*. 2024; 51(3):573-586.
160. Pressler RM, Boylan GB, Morton M et al. Early serial EEG in hypoxic ischaemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol*. 2001; 112(1):31-37.
161. Hamelin S, Delnard N, Cneude F et al. Influence of hypothermia on the prognostic value of early EEG in full-term neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Neurophysiol Clin*. 2011; 41(1):19-27.
162. Kwok TC, Henry C, Saffaran S et al. Application and potential of artificial intelligence in neonatal medicine. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2022; 27(5): 1-7.

163. Pavel AM, O'Toole JM, Proietti J et al; ANSeR Consortium. Machine learning for the early prediction of infants with electrographic seizures in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Epilepsia*. 2023; 64(2):456-468.
164. Polise O, Newberry D. The Use of Cerebral Near-Infrared Spectroscopy in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Systematic Review of the Literature. *Adv Neonatal Care*. 2023; 23(6):547-554.
165. Dix LML, van Bel F, Lemmers PMA. Monitoring cerebral oxygenation in neonates: an update. *Front Pediatr*. 2017; 5:46.
166. Lemmers PM, Zwanenburg RJ, Benders MJ et al. Cerebral oxygenation and brain activity after perinatal asphyxia: does hypothermia change their prognostic value? *Pediatr Res*. 2013; 74:180-185.
167. Goeral K, Urlesberger B, Giordano V et al. Prediction of outcome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy II: role of amplitude-integrated electroencephalography and cerebral oxygen saturation measured by near-infrared spectroscopy. *Neonatology*. 2017; 112:193-202.
168. Oliveira PC, Dias A, Nunes VI et al. Valor pronóstico de la espectroscopia cercana al infrarrojo en la encefalopatía hipóxico-isquémica [Prognostic value of near-infrared spectroscopy in hypoxic-ischaemic encephalopathy]. *A Pediatr (Engl Ed)*. 2021; 94(3):136-143.
169. Dupont TL, Chalak LF, Morriss MC et al. Short-term outcomes of new-borns with perinatal acidemia who are not eligible for systemic hypothermia therapy. *J Pediatr* 2013; 162: 35–41.
170. Cascant-Vilaplana MM, Sanchez-Illana A, Pineiro-Ramos JD et al. Do levels of lipid peroxidation biomarkers reflect the degree of brain injury in newborns? *Antioxid Redox Signal* 2021; 35(17):1467–1475.

171. Azzopardi D. Clinical management of the baby with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010; 86, 345–350.
172. Low J, Lindsay B, Derrick E. Threshold of metabolic acidosis associated with newborn complications. *Am J Obstet Gynaecol.* 1997; 177, 1391–1394.
173. Wiberg N, Källén K, Herbst A et al. Relation between umbilical cord blood pH, base deficit, lactate, 5-minute Apgar score and development of hypoxic ischemic encephalopathy. *Acta Obstet Gynaecol Scand.* 2010; 89, 1263–1269.
174. da Silva S, Hennebert N, Denis R et al. Clinical value of a single postnatal lactate measurement after intrapartum asphyxia. *Acta Pediatr.* 2000; 89, 320–323.
175. Shah S, Tracy M, Smyth J. Postnatal lactate as an early predictor of short-term outcome after intrapartum asphyxia. *J Perinatol.* 2004; 24, 16–20.
176. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A et al. Umbilical cord interleukin-6 levels are elevated in term neonates with perinatal asphyxia. *Eur J Clin Invest* 2003; 33(4): 352–358.
177. O’Sullivan MP, Sikora KM, Ahearne C et al. Validation of raised cord blood interleukin-16 in perinatal asphyxia and neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in the BiHiVE2 cohort. *Dev Neurosci* 2018; 40(3):271–277.
178. Walsh BH, Boylan GB, Livingstone V et al. Cord blood proteins and multichannel electroencephalography in hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Crit Care Med.* 2013; 14(6):621–630.
179. Toorell H, Carlsson Y, Hallberg B et al. Neuro-specific and immuno-inflammatory biomarkers in umbilical cord blood in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neonatology.* 2023; 1–9.
180. Lam AG, Koppal T, Akama KT et al. Mechanism of glial activation by S100B: involvement of the transcription factor NFkappaB. *Neurobiol Aging.* 2001; 22(5): 765–772.

181. Toorell H, Zetterberg H, Blennow K et al. Increase of neuronal injury markers Tau and neurofilament light proteins in umbilical blood after intrapartum asphyxia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018; 31(18):2468–2472.
182. Cakir U, Ceran B, Tayman C. Two useful umbilical biomarkers for therapeutic hypothermia decision in patients with hypoxic ischemic encephalopathy with perinatal asphyxia: netrin-1 and neuron specific enolase. *Fetal Pediatr Pathol* 2022; 41(6):977–986.
183. Chalak LF, Sanchez PJ, Adams-Huet B et al. Biomarkers for severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and outcomes in newborns receiving hypothermia therapy. *J Pediatr.* 2014; 164(3):468–74.e1.
184. Aly H, Hassanein S, Nada A et al. Vascular endothelial growth factor in neonates with perinatal asphyxia. *Brain Dev.* 2009; 31(8):600–4.
185. Bitar L, Stonestreet BS, Lim YP et al. Association between decreased cord blood inter-alpha inhibitor levels and neonatal encephalopathy at birth. *Early Hum Dev.* 2024; 193:106036.
186. Oygur N, Sonmez O, Saka O et al. Predictive value of plasma and cerebrospinal fluid tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta concentrations on outcome of full term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998; 79(3):F190–3.
187. Aly H, Khashaba MT, El-Ayouty M et al. IL-1beta, IL-6 and TNF-alpha and outcomes of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Brain Dev.* 2006; 28(3): 178–182.
188. Bartha AI, Foster-Barber A, Miller SP et al. Neonatal encephalopathy: association of cytokines with MR spectroscopy and outcome. *Pediatr Res.* 2004; 56(6):960–966.
189. Fairchild KD, Viscardi RM, Hester L et al. Effects of hypothermia and hyperthermia on cytokine production by cultured human mononuclear phagocytes from adults and newborns. *J Interferon Cytokine Res.* 2000; 20(12):1049–1055.

190. Russwurm S, Stonans I, Schwerter K et al. Direct influence of mild hypothermia on cytokine expression and release in cultures of human peripheral blood mononuclear cells. *J Interferon Cytokine Res.* 2002; 22(2):215–221.
191. Liu B, Lan H, Gao N et al. The application value of combined detection of serum il-6, ldh, s100, nse, and gfap in the early diagnosis of brain damage caused by neonatal asphyxia. *Iran J Public Health.* 2023; 52(11):2363–2371.
192. Robertson C, Finer N. Term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: outcome at 3.5 years. *Dev Med Child Neurol.* 1985; 27(4):473–484.
193. Robertson C, Finer NN, Grace MG. School performance of survivors of neonatal encephalopathy associated with birth asphyxia at term. *J Pediatr.* 1989; 114(5):753–760.
194. Shankaran S, Woldt E, Toepke T et al. Acute neonatal morbidity and long-term central nervous system sequelae of perinatal asphyxia in term infants. *Early Hum Dev* 1991; 25(2):135–148.
195. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomized trial. *Lancet.* 2005; 365:663–670.
196. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2005; 353:1574–1584.
197. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxia encephalopathy. *N Engl J Med.* 2009; 361:1349–1358.
198. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F et al, neo.nEURO.network. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics.* 2010; 126:e771–778.

199. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE et al. Whole-body hypothermia for term and near term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011; 165:692–700.
200. Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr*. 2010; 157:367–72.e3.
201. Michneiwick B, Szpecht D, Sowiriska A et al. Biomarkers in new-borns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Childs Nerv Syst*. 2020; 36(12):2981-2988.
202. Ranjan AK, Gulati A. Advances in therapies to treat neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Clin Med*. 2023; 12(20):6653.
203. Proietti J, Boylan GB, Walsh BH. Regional variability in therapeutic hypothermia eligibility criteria for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Res*. 2024; 96(5):1153-1161.
204. Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ et al. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012; 166(6):558-566.
205. Davies A, Wassink G, Bennet L et al. Can we further optimize therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy? *Neural Regen Res*. 2019; 14(10):1678–1683.
206. Shah M, Sakr M, Balasundaram P. Neonatal Therapeutic Hypothermia. [Updated 2025 Apr 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567714/>.

207. Sabir H, Bonifacio SL, Gunn AJ et al. Unanswered questions regarding therapeutic hypothermia for neonates with neonatal encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2021; 26(5):101257.
208. Laptook AR, Shankaran S, Faix RG. Hypothermia for Hypoxic-ischemic Encephalopathy: Second-generation Trials to Address Gaps in Knowledge. *Clin Perinatol.* 2024; 51(3):587-603.
209. Andersen M, Pedersen MV, Andelius TCK et al. Neurological outcome following newborn encephalopathy with and without perinatal infection: a systematic review. *Front Pediatr.* 2021; 9:787804.
210. Thayyil S, Pant S, Montaldo P et al. Hypothermia for moderate or severe neonatal encephalopathy in low-income and middle-income countries (HELIX): a randomized controlled trial in India, Sri Lanka, and Bangladesh. *Lancet Global Health.* 2021; 9(9):e1273–1285.
211. Bellos I, Devi U, Pandita A. Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy in Low- and Middle-Income Countries: A Meta-Analysis. *Neonatology.* 2022; 119(3):300-310.
212. Shankaran S, Laptook AR, Pappas A et al. Effect of depth and duration of cooling on death or disability at age 18 months among neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017; 318:57–67.
213. Finder M, Boylan GB, Twomey D et al. Two-year neurodevelopmental outcomes after mild hypoxic ischemic encephalopathy in the era of therapeutic hypothermia. *JAMA Pediatr.* 2020; 174(1):48–55.
214. Chalak LF, Nguyen KA, Prempunpong C et al. Prospective research in infants with mild encephalopathy identified in the first six hours of life: neurodevelopmental outcomes at 18-22 months. *Pediatr Res.* 2018; 84(6):861–868.

215. Goswami IR, Whyte H, Wintermark P et al. Characteristics and short-term outcomes of neonates with mild hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *J Perinatol*. 2020; 40(2):275–283.
216. Gagne-Loranger M, Sheppard M, Ali N et al. Newborns referred for therapeutic hypothermia: association between initial degree of encephalopathy and severity of brain injury (what about the newborns with mild encephalopathy on admission?). *Am J Perinatol*. 2016; 33(2):195–202.
217. Wang Z, Zhang D, Zhang P et al. Safety and efficacy of therapeutic hypothermia in neonates with mild hypoxic-ischemic encephalopathy. *BMC Pediatr*. 2023; 23(1):530.
218. Berube MW, Puia-Dumitrescu M, McAdams RM. Does mild hypoxic ischemic encephalopathy adversely affect neurodevelopmental outcome? *J Perinatol*. 2021; 41(4):901-904.
219. Rao R, Trivedi S, Vesoulis Z et al. Safety and short-term outcomes of therapeutic hypothermia in preterm neonates 34-35 weeks gestational age with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2017; 183:37–42.
220. Herrera TI, Edwards L, Malcolm WF et al. Outcomes of preterm infants treated with hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. 2018; 125:1–7.
221. Anderson ME, Longhofer TA, Phillips W et al. Passive cooling to initiate hypothermia for transported encephalopathic newborns. *J Perinatol*. 2007; 27(9):592-593.
222. Leon RL, Krause KE, Sides RS et al. Therapeutic hypothermia in transport permits earlier treatment regardless of transfer distance. *Am J Perinatol*. 2022; 39(06):633–639.
223. Shankaran S, Pappas A, McDonalds SA et al. Childhood outcomes after hypothermia from neonatal encephalopathy. *N Engl J Med*. 2012; 366: 2085-2092.

224. Jerez-Calero A, Salvatierra-Cuenca MT, Benitez-Feliponi A et al. Hypothermia plus melatonin in asphyctic newborns: a randomized-controlled pilot study. *Pediatr Crit Care Med*. 2020; 21(7):647–655.
225. Ruegger CM, Davis PG, Cheong JL. Xenon as an adjuvant to therapeutic hypothermia in near-term and term newborns with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 8(8):CD012753.
226. Wu YW, Comstock BA, Gonzalez FF et al. Trial of erythropoietin for hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. *N Engl J Med*. 2022; 387(2):148–159.
227. Dolan F, Wintermark P. Updates in Treatment of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Clin. Perinatol*. 2025; 1-23.
228. Aly H, Elmahdy H, EI-Dib M et al. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphxia: A randomized controlled pilot study. *J Perinatol*. 2015; 35(3):186-191.
229. Fumagalli M, Lombardi M, Gressens P et al. How to reprogram microglia toward beneficial functions. *Glia*. 2018; 66(12):2531–2549.
230. Frymoyer A, Juul SE, Massaro AN et al. High-dose erythropoietin population pharmacokinetics in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy receiving hypothermia. *Pediatr Res*. 2017; 81: 865-872.
231. Wu YW, Mathur AM, Chang T et al. High-Dose Erythropoietin and Hypothermia for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Phase II Trial. *Pediatrics*. 2016; 137(6):e20160191.
232. Xiong Y, Wintermark P. The role of sildenafil in treating brain injuries in adults and neonates. *Front Cell Neurosci*. 2022; 16:879649.
233. Yazdani A, Khoja Z, Johnstone A et al. Sildenafil improves brain injury recovery following term neonatal hypoxia-ischemia in male rat pups. *Dev Neurosci*. 2016; 38(4):251–263.

234. Yazdani A, Howidi B, Shi MZ et al. Sildenafil improves hippocampal brain injuries and restores neuronal development after neonatal hypoxia-ischemia in male rat pups. *Sci Rep*. 2021; 11(1):22046.
235. Sun M, An Z, Wei H et al. Xenon attenuates hypoxic-ischemic brain damage by inhibiting autophagy in neonatal rats. *Neuroreport*. 2023; 34(5):273–279.
236. Azzopardi D, Robertson NJ, Bainbridge A et al. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016; 15(2):145–153.
237. Di Martino E, Bocchetta E, Tsuji S et al. Defining a time window for neuroprotection and glia modulation by caffeine after neonatal hypoxia-ischaemia. *Mol Neurobiol*. 2020; 57(5):2194–2205.
238. Nunez-Ramiro A, Benavente-Fernandez I, Valverde E et al. Topiramate plus cooling for hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized, controlled, multicenter, double-blinded trial. *Neonatology*. 2019; 116(1):76–84.
239. Pazos MR, Mohammed N, Lafuente H et al. Mechanisms of cannabidiol neuroprotection in hypoxic-ischemic newborn pigs: role of 5HT (1A) and CB2 receptors. *Neuropharmacology*. 2013; 71: 282-291.
240. Barks JDE, Liu Y, Wang L et al. Repurposing azithromycin for neonatal neuroprotection. *Pediatr Res*. 2019; 86: 444-451.
241. Zhou J, Gao T, Tang W et al. Progress in the treatment of neonatal hypoxicischemic encephalopathy with umbilical cord blood mononuclear cells. *Brain and Development*. 2023; 45(10):533–546.
242. Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2008; 8: 726-736.

243. Fleiss B, Guillot PV, Titomanlio L et al. Stem cell therapy for neonatal brain injury. *Clin Perinatol*. 2014; 41: 133-148.
244. van Velthoven CT, Kavelaars A, van Bel F et al. Mesenchymal stem cell transplantation changes the gene expression profile of the neonatal ischemic brain. *Brain Behav Immun*. 2011; 25: 1342-1348.
245. Wagenaar N, Nijboer CH, van Bel F. Repair of neonatal brain injury: bringing stem cell-based therapy into clinical practice. *Dev Med Child Neurol*. 2017; 59: 997-1003.
246. Howson CP, Kinney MV, Lawn J. March of Dimes, Born Too Soon: the global action report on preterm birth. PMNCH, Save the Children, WHO; 2012.
247. Cavolo A, de Casterlé BD, Naulaers G et al. Physicians' Attitudes on Resuscitation of Extremely Premature Infants: A Systematic Review. *Pediatrics* 2019; 143(6): e20183972.
248. Seri I, Evans J. Limits of viability: definition on the grey zone. *J Perinatol* 28, 2008; S4-S8.
249. Organization WH. International statistical classification of diseases and related health problems, tenth revision, 2nd ed. World Health Organization; 2004.
250. Baschat AA, Galan HL. Intrauterine growth restriction. In: Landon MB, Galan HL, Jauniaux ERM, et al, eds. *Gabbe's Obstetrics Essentials: Normal and Problem Pregnancies*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019: chap.33.
251. Cooke DW, DiVall SA, Radovick S. Normal and aberrant growth in children. In: Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 14th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020: chap.25.
252. Watterberg KL, Aucott S, Benitz WE et al. The Apgar score. *Pediatrics*. 2015; 136(4):819-822.

253. Klinger G, Beyene J, Shah P et al. Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: 49–52.
254. Nadeem M, Murray DM, Boylan GB et al. Early blood glucose profile and neurodevelopmental outcome at two years in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *BMC Pediatr* 2011; 11:10.
255. Salhab WA, Wyckoff MH, Laptook AR, et al. Initial hypoglycemia and neonatal brain injury in term infants with severe fetal acidemia. *Pediatrics* 2004; 114:361–366.
256. Vuralli D. Clinical Approach to Hypocalcemia in Newborn Period and Infancy: Who Should Be Treated? *Int J Pediatr*. 2019; 2019: 4318075.
257. Gomella T, Cunningham M, Eyal FG et al. Magnesium Disorders (Hypomagnesemia, Hypermagnesemia). *Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs*, 7e. McGraw-Hill Education; 2013.
258. Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ: Preterm intraventricular hemorrhage/posthemorrhagic hydrocephalus. In *Volpe's neurology of the newborn*, ed 6, Philadelphia, Elsevier 2018; 637-693.
259. Silverman WA, Andersen DA. A controlled clinical trial of effects of water mist on obstructive respiratory signs, death rate and necropsy findings among premature infants. *Pediatrics*. 1956; 17(1):1–10.
260. Downes JJ, Vidyasagar D, Boggs TR et al. Respiratory distress syndrome of newborn infants. I. New clinical scoring system (RDS score) with acid--base and blood-gas correlations. *Clin Pediatr*. 1970; 9:325–331.
261. Giedion A, Haeftliger H, Daugel P. Acute pulmonary x-ray changes in hyaline membrane disease treated with artificial ventilation and positive endexpiratory pressure (PEP). *Pediatr Radiol* 1973; 1: 145-152.

262. Griffiths R. The abilities of young children: A comprehensive system of mental measurement for the first eight years of life. London: ARICD 1984.
263. Ivens J, Martin N. A common metric for the Griffiths Scales. *Arch Dis Child* 2002; 87:109–110.
264. Eghbalian F. Frequency of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy among Hospitalized Neonates in West Iran. *Iran J Pediatr*. 2010; 20(2): 244–245.
265. Hansen AR, Soul JS. Perinatal Asphyxia and Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. In: Cloherty and Stark's Manual of Neonatal Care, 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2022. 825-846.
266. Rikan S, Mahmood YAR, Obaid N. Frequency of Birth Asphyxia among Full-Term Infants in the Neonatal Care Unit at Tikrit Teaching Hospital; *The Medical Journal of Tikrit University*. 2025, 31(2): 228-238.
267. Milsom I, Ladfors L, Thiringer K et al. Influence of maternal, obstetric and fetal risk factors on the prevalence of birth asphyxia at term in a Swedish urban population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 909-917.
268. Fuchs F, Monet B, Ducruet T et al. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLoS One*. 2018; 13(1):e0191002.
269. Esposito G, Mauri PA, Cipriani S et al. The role of maternal age on the risk of preterm birth among singletons and multiples: a retrospective cohort study in Lombardy, Northern Italy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022; 22(1):234.
270. Parker SJ, Kuzniewicz M, Niki H, Wu YW. Antenatal and intrapartum risk factors for hypoxic-ischemic encephalopathy in a US birth cohort. *J Pediatr* 2018; 203: 163–169.
271. Birhanu D, Gebremichael B, Tesfaye T et al. Survival status and predictors of mortality among preterm neonates admitted to neonatal intensive care unit of Addis Ababa

public hospitals, Ethiopia, 2021. A prospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2022; 22(1):153.

272. Wang J, Tao E, Mo M et al. Perinatal Risk Factors Influencing Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Southern China: A Case-Control Study. *Am J Perinatol.* 2021; 38(S 01):e182-186.

273. Lorain PP, Bower A, Gottardi E et al. Risk factors for hypoxic–ischemic encephalopathy in cases of severe acidosis: A case–control study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022; 101:471–478.

274. Rahman R, Noor R, Chandra Das A et al. The Maternal Risk Factor for HIE Progression in Infants. *Sch J App Med Sci.* 2023(3): 633-638.

275. Azeez HA, Abood MAA. The correlation between sarnat and sarnat staging system and short term prognosis in patient with birth asphyxia at Tikrit teaching hospital. *International Journal of Pediatrics and Neonatology.* 2024; 6(2): 35-39.

276. Melaku G, Mergia G, Getahun SB et al. Hypoxic-ischaemic encephalopathy based on clinical signs and symptoms and associated factors among neonates, Southern Ethiopian public hospitals: a case-control study. *Ann Med Surg (Lond).* 2023; 86(1):35-41.

277. Onyeje CK, Onyeje B, Udennaka C et al. Demographic, Maternal and Biochemical Predictors of Early Management Outcomes in Newborns with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in a Resource-Limited Setting. *Research Square*, 2025; 1-22. (Preprint).

278. Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Wusthoff CJ et al. Antepartum and intrapartum factors preceding neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics.* 2013; 132: e952–959.

279. Laughon SK, Berghella V, Reddy UM et al. Neonatal and maternal outcomes with prolonged second stage of labor. *Obstet Gynecol.* 2014; 124:57–67.

280. Bandoli G, Suttner D, Kiernan E et al. Risk factors for neonatal encephalopathy in late preterm and term singleton births in a large California birth cohort. *J Perinatol.* 2022; 42(3):341-347.
281. Roto S, Nupponen I, Kalliala I et al. Risk factors for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy and therapeutic hypothermia: a matched case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2024; 24(1):421.
282. Tarvonen M, Jernman R, Stefanovic V et al. Hypoxic-ischemic encephalopathy following intrapartum asphyxia: is it avoidable? *Am J Obstet Gynecol.* 2025:S0002-9378(25)00305-9.
283. Babbo CC, Mellet J, van Rensburg J et al. Neonatal encephalopathy due to suspected hypoxic ischemic encephalopathy: pathophysiology, current, and emerging treatments. *World J Pediatr.* 2024; 20(11):1105-1114.
284. Vargas-Calixto J, Wu YW, Kuzniewicz M et al. Accounting for Nulliparity in the Prediction of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Using Cardiotocography. *IEEE EMBS Int Conf Biomed Health Inform.* Pittsburgh, PA, USA. 2023; 1-4.
285. Jha NK, Mishra D. Maternal and Perinatal Predictors of HIE in Term neonates with Perinatal Asphyxia: A Prospective Cohort Study. *Nepal Med Jor.* 2025;8(2):7-13.
286. Qi Y, Lin Z, Lu H et al. The Association Between Pregnancy-Induced Hypertension and Neonatal Cerebral Metabolism, Hemodynamics, and Brain Injury as Determined by Physiological Imaging. *Front Physiol.* 2022; 13:756386.
287. Yang W, Wang L, Tian T et al. Maternal hypertensive disorders in pregnancy and risk of hypoxic-ischemia encephalopathy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021; 34(11):1754-1762.

288. Perejón D, Bardalet A, Gascó I et al. Hypertension subtypes and adverse maternal and perinatal outcomes - a retrospective population-based cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024; 24(1):568.
289. Bhunia NS, Saharia NP. A Profile of Hypoxic Ischemic Encephalopathy (HIE) At Neonatal Intensive Care Unit, Gauhati Medical College And Hospital, Guwahati. *IOSR J Dent Med Sci*. 2016; 15(6 Ver. XII):88-94.
290. Ulfsdottir H, Grandahl M, Björk J et al. The association between pre-eclampsia and neonatal complications in relation to gestational age. *Acta Paediatr*. 2024; 113(3):426-433.
291. AlMuqbil M, Alanazi J, Alsaif N et al. Clinical Characteristics and Risk Factors of Neonatal Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy and Its Associated Neurodevelopmental Outcomes During the First Two Years of Life: A Retrospective Study in Saudi Arabia. *Int J Gen Med*. 2023; 16:525-536.
292. Chalak LF, Bitar L, Kota S. Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Among a Large Public Hospital Population. *JAMA Netw Open*. 2024; 7(11):e2444448.
293. Laval N, Paquette M, Talsmat H et al. Exposure to Maternal Diabetes during Pregnancy Is Associated with Aggravated Short-Term Neonatal and Neurological Outcomes following Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Am J Perinatol*. 2024; 41(S 01):1581-1590.
294. Asif S, Shaukat M, Khalil K et al. Hypoglycemia and hyperglycemia in neonatal encephalopathy: A narrative review. *Medicine (Baltimore)*. 2024; 103(36):e39488.
295. Kim CJ, Romero R, Chaemsathong P et al. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213 (4, Suppl):S29–S52.

296. Eklind S, Mallard C, Arvidsson P et al. Lipopolysaccharide induces both a primary and a secondary phase of sensitization in the developing rat brain. *Pediatr Res* 2005; 58(01):112–116.
297. Song D, Narasimhan SR, Huang A et al. Increased newborn NICU admission for evaluation of hypoxic-ischemic encephalopathy during COVID-19 pandemic in a public hospital. *Front Pediatr* 2023; 11:1206137.
298. Shaligram R, Garud BP, Malwade S et al. Risk Factors and Predictors of Outcomes in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Neonates. *Cureus*. 2024;16(11):e73407.
299. Polnaszek B, Liang B, Zhang F et al. Idiopathic Polyhydramnios and Neonatal Morbidity at Term. *Am J Perinatol*. 2023; 40(16):1827-1833.
300. Torbenson VE, Tolcher MC, Nesbitt KM et al. Intrapartum factors associated with neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: a case-controlled study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017; 17(1):415.
301. Chelchowska M, Ambroszkiewicz J, Gajewska J et al. The effect of tobacco smoking during pregnancy on plasma oxidant and antioxidant status in mother and newborn. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011; 155(2):132-136.
302. Barrois M, Patkai J, Delorme P et al. Factors associated with neonatal hypoxic ischemic encephalopathy in infants with an umbilical artery pH less than 7.00. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;236:69-74.
303. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016; 10:67-83.
304. Lorain P, Westby A, Miller L. Fetal Growth Restriction Before and After Birth. *Am Fam Physician*. 2021;104(5):486-492.
305. Singh P, Kumar N. Perinatal outcome of babies born out of assisted reproductive technology. *Int. J. Med. Sci. Educ*. 2019; 6(3):70-73.

306. Singh N, Malhotra N, Mahey R et al. In vitro fertilization as an independent risk factor for perinatal complications: Single-center 10 years cohort study. *JBRA Assist Reprod.* 2023;27(2):197-203.
307. Bayih WA, Birhane BM, Belay DM et al. The state of birth asphyxia in Ethiopia: An umbrella review of systematic review and meta-analysis reports, 2020. *Heliyon.* 2021; 7(10):e08128.
308. Adhikari J, Paudel D. Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Neonates with Birth Asphyxia - A Hospital Based Study. *Journal of Nepalgunj Medical College*, 2021; 18(2), 22–26.
309. Hussain J, Deka A, Mahapatra I. CK-MB and LDH as predictor of HIE in term babies born with perinatal asphyxia. *Panacea J Med Sci.* 2025;15(2):292-297.
310. Chawla S, Singh RR, Bhatta KN. Lactate dehydrogenase and CK-MB as predictors of hypoxic ischaemic encephalopathy in newborns with perinatal asphyxia. *MedPulse International Journal of Pediatrics.* 2019; 11(2): 58-64.
311. Martinez-Biarge M, Cheong JL, Diez-Sebastian J et al. Risk Factors for Neonatal Arterial Ischemic Stroke: The Importance of the Intrapartum Period. *J Pediatr.* 2016;173:62-68.e1.
312. Barth WH. Malpresentations and malposition. In: Landon MB, Galan HL, Jauniaux ERM, et al, eds. *Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies.* 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021:chap 17.
313. Nadeem G, Rehman A, Bashir H. Risk Factors Associated With Birth Asphyxia in Term Newborns at a Tertiary Care Hospital of Multan, Pakistan. *Cureus.* 2021; 13(10):e18759.
314. Wang Y, Luo S, Wang K et al. Maternal and neonatal exposure to risk factors for neonates with moderate or severe hypoxic ischemic encephalopathy: a cross-sectional study. *Ital J Pediatr.* 2022; 48(1):188.

315. Argyridis S, Arulkumaran S. Meconium stained amniotic fluid. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 2016; 26; (8):227-230.
316. Lv H, Liu F, Wang Q et al. Correlation analysis between the amniotic fluid contamination and clinical grading of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and biomarkers of brain damage. *BMC Pediatr*. 2024; 24(1):178.
317. Apio G, Mbalinda SN, Alunyo JP et al. Birth asphyxia outcomes and associated factors among newborns admitted to a tertiary hospital in Eastern Uganda: A prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025; 25(1):487.
318. Peesay M. Nuchal cord and its implications. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2017; 3:28.
319. Peesay M. Cord around the neck syndrome. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012; 12(Suppl 1):A6.
320. Scher MS. The first thousand days define a fetal/neonatal neurology program. *Front. Pediatr* 2021; 9:1–28.
321. Jenabi E, Salimi Z, Ayubi E et al. The environmental risk factors prior to conception associated with placental abruption: an umbrella review. *Syst Rev*. 2022; 11(1):55.
322. Brandt JS, Ananth CV. Placental abruption at near-term and term gestations: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2023; 228(5S):S1313-S1329.
323. Zhang L, Yang H, Sun Y et al. Preterm placental abruption and its association with adverse maternal and neonatal outcomes: a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025; 25, 620.
324. Ananth CV, Keyes KM, Hamilton A et al. An international contrast of rates of placental abruption: an age-period-cohort analysis. *PLoS ONE*. 2015; 10(5):e0125246.

325. Parc E, Benin A, Lecarpentier E et al. Risk factors for hypoxic-ischemic encephalopathy or neonatal death in placental abruption. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2023; 52(1):102498.
326. Nasiell J, Papadogiannakis N, Löf E et al. Hypoxic ischemic encephalopathy in newborns linked to placental and umbilical cord abnormalities. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29: 721-726.
327. Acun C, Karnati S, Padiyar S et al. Trends of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy prevalence and associated risk factors in the United States, 2010 to 2018. *Am J Obstet Gynecol.* 2022; 227(5):751.e1-751.e10.
328. Allen KA, Brandon DH. Hypoxic Ischemic Encephalopathy: Pathophysiology and Experimental Treatments. *Newborn Infant Nurs Rev.* 2011;11(3):125-133.
329. Murden S, Borbélyová V, Laštůvka Z et al. Gender differences involved in the pathophysiology of the perinatal hypoxic-ischemic damage. *Physiol Res.* 2019; 68 (Suppl 3):S207–217.
330. Lee AC, Mullany LC, Tielsch JM et al. Risk factors for Neonatal Mortality due Birth Asphyxia in Southern Nepal: A Prospective, Community-Based Cohort Study. *Pediatrics.* 2008; 121(5): 1381-1390.
331. Futrakul S, Praisuwanna P, Thaitumyanon P. Risk Factors for Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Asphyxiated Newborn Infants. *J Med Assoc Thai.* 2006; 89: 322-328.
332. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn, American College of Obstetricians&Gynecologists, Committee on Obstetric Practice, The Apgar score, *Pediatrics* 2006; 117: 1444–1447.
333. Laptook AR, Shankaran S, Ambalavanan N et al; Hypothermia Subcommittee of the NICHD Neonatal Research Network. Outcome of term infants using Apgar scores at 10

minutes following hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2009; 124(06): 1619–1626.

334. Natarajan G, Shankaran S, Laptook AR et al; Extended Hypothermia Subcommittee of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Apgar scores at 10 min and outcomes at 6-7 years following hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98(06):473–479.

335. Sarkar S, Bhagat I, Dechert RE et al. Predicting death despite therapeutic hypothermia in infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; 95 (06):423–428.

336. Lundgren C, Brudin L, Wanby AS et al. Ante-and Intrapartum risk factors for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018; 31:1595-1601.

337. Vannucci RC, Brucklacher RM, Vannucci SJ. Glycolysis and perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Dev Neurosci.* 2005; 27:185-190.

338. Boerger W, Mozun R, Frey B et al. Blood Lactate Levels during Therapeutic Hypothermia and Neurodevelopmental Outcome or Death at 18-24 Months of Age in Neonates with Moderate and Severe Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Neonatology.* 2024;121(6):693-702.

339. Cetinkaya KA, Sari FN, Keceli AM et al. Brain Injury Patterns and Short-Term Outcomes in Late Preterm Infants Treated with Hypothermia for Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Children.* 2025; 12, 101.

340. Goswami I, Guillot M, Tam EWY. Predictors of Long-Term Neurodevelopmental Outcome of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated with Therapeutic Hypothermia. *Semin Neurol* 2020; 40(3):322-334.

341. Lingappan K, Kaiser JR, Srinivasan C et al. Relationship between PCO₂ and unfavorable outcome in infants with moderate-to-severe hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr Res* 2016; 80(02):204–208.
342. Pappas A, Shankaran S, Laptook AR et al. Hypocarbica and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr* 2011; 158:752–758.
343. Tam EW, Haeusslein LA, Bonifacio SL et al. Hypoglycemia is associated with increased risk for brain injury and adverse neurodevelopmental outcome in neonates at risk for encephalopathy. *J Pediatr* 2012; 161(01):88–93.
344. Spies EE, Lababidi SL, McBride MC. Early hyperglycemia is associated with poor gross motor outcome in asphyxiated term newborns. *Pediatr Neurol* 2014; 50:586-590.
345. Basu P, Som S, Choudhuri N et al. Contribution of the blood glucose level in perinatal asphyxia. *Eur J Pediatr* 2009; 168:833-838.
346. Wang C, Jiang H, Wu J et al. Association between glycemia and outcomes of neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2024;24(1):699.
347. Thakur J, Bhatta NK, Singh RR et al. Prevalence of electrolyte disturbances in perinatal asphyxia: a prospective study. *Ital J Pediatr*. 2018; 44(1):56.
348. Bhoje SV, Bhongale ND, Thorat RM et al. Biochemical profile of term neonates with perinatal asphyxia and their correlation with severity of asphyxia. *J Family Med Prim Care*. 2024; 13(11):5108-5112.
349. Zaman R, Mollah MAH, Chowdhury MMR et al. Serum Magnesium and Calcium Status among Term Asphyxiated Newborns with Moderate to Severe Hypoxic-ischemic Encephalopathy (HIE). *Journal of Dhaka Medical College*. 2018; 26(2), 148–152.

350. Khare AK, Singh K, Paliwal A et al. How serum magnesium level is related to severity of asphyxia. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2024; 13(7), 1713–1720.
351. Suhard J, Faussat C, Morel B et al. Early Plasma Magnesium in Near-Term and Term Infants with Neonatal Encephalopathy in the Context of Perinatal Asphyxia. *Children (Basel)*. 2022;9(8):1233.
352. Baştuğ O, İnan DB, Özdemir A et al. Tubular calcium, magnesium, and phosphate excretion during therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: A prospective study. *Arch Pediatr*. 2021;28(8):647-651.
353. Van Anh TN, Kiem Hao T, Huu Hoang H. The Role of Plasma Lactate Dehydrogenase Testing in the Prediction of Severe Conditions in Newborn Infants: A Prospective Study. *Research and Reports in Neonatology*. 2020;10:31-35.
354. Lee IC, Wong SH, Wang XA et al. Identifying Early Diagnostic Biomarkers Associated with Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Diagnostics*. 2021; 11, 897.
355. Imam AB AH et al. Early biochemical predictors of hypoxic0ischemc encephalopathy after perinatal asphyxia. *Al-Azhar Journal of Pediatrics*, 2021; 24(3): 2248-2266.
356. Tetorou K, Sisa C, Iqbal A et al. Current Therapies for Neonatal Hypoxic-Ischaemic and Infection-Sensitised Hypoxic-Ischaemic Brain Damage. *Front Synaptic Neurosci*. 2021; 13:709301.
357. Molloy EJ, Branagan A, Bearer C et al. Infection and neonatal encephalopathy. *Pediatr Res*. 2025 . doi: 10.1038/s41390-025-04129-3. Epub ahead of print.
358. Rao R, Lee KS, Zaniletti I et al. Antimicrobial therapy utilization in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE): a report from the Children's Hospital Neonatal Database (CHND). *J Perinatol*. 2020; 40(1):70-78.

359. Bitar L, Leon RL, Liu YL et al. Multi-organ dysfunction across the neonatal encephalopathy spectrum. *Pediatr Res.* 2025; 98(5):1849-1855.
360. Rohit V, Vivek S, Minakshi B et al. Respiratory and Gastrointestinal Involvement in Birth Asphyxia. *Acad J Ped Neonatol.* 2018; 6(4).
361. Bouziri A, Ben Slima S, Hamdi A et al. Acute respiratory distress syndrome in infants at term and near term about 23 cases. *Tunis Med.* 2007; 85: 874-879.
362. Permana I, Judistiani RTD, Bakhtiar B et al. Incidence of Respiratory Distress Syndrome and Its Associated Factors Among Preterm Neonates: Study From West Java Tertiary Hospital. *Int. J. Trop. Vet. Biomed. Res.* 2022; Vol. 7 (1): 1-7.
363. Farag MM, Thabet MAEH, El Beheiry AAH et al. Hemodynamically significant anemia as an indication of transfusion in preterm infants. *Ital J Pediatr.* 2025; 51(1):140.
364. Aslamzai M, Danish Y, Hakimi T et al. Evaluation of the factors associated with anemia in neonates admitted to the Neonatal Unit of Maiwand Teaching Hospital: A cross-sectional study. *Global Pediatrics.* 2024; 8: 100164.
365. Sun L, Yan W, Huang L et al. ROP-like retinopathy in full/near-term newborns: A etiology, risk factors, clinical and genetic characteristics, prognosis and management. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9:914207.
366. Chandra S, Ravi A, Sija S et al. Study of risk factors in the development of retinopathy of prematurity in late preterms. *Journal of Clinical Ophthalmology and Research.* 2023; 11(3): 153-157.
367. Quinn MK, Lee HC, Profit J et al. Trends in Retinopathy of Prematurity among Preterm Infants in California, 2012 to 2021. *JAMA Ophthalmol.* 2024; 142(11):1055-1061.
368. Tiriyaki S, Karapapak M, Uslu HS et al. Retinopathy screening results of late-preterm infants born at 32-35 weeks of gestational age. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019; 257(6):1325-1329.

369. Pereira S, D'costa M, Aladangady N. Hearing loss in newborn infants with hypoxic ischaemic encephalopathy: protocol for a case-control study. *BMJ Paediatr Open*. 2024; 8(1):e002487.
370. Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (4): CD003311.
371. Fitzgerald MP, Reynolds A, Garvey CM et al. Hearing impairment and hypoxia ischaemic encephalopathy: Incidence and associated factors. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019;23(1):81-86.
372. Michniewicz B, Wroblewska-Seniuk K, Amara JA et al. Hearing Impairment in Infants with Hypoxic Ischemic Encephalopathy Treated with Hypothermia. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2022; 12(1):8-15.
373. Pawale D, Fursule A, Tan J et al. Prevalence of hearing impairment in neonatal encephalopathy due to hypoxia-ischemia: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Res*. 2025; 97(3):953-971.
374. Shankaran S, Barnes PD, Hintz SR et al. Brain injury following trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012; 97(6):F398–404.
375. Suppiej A, Vitaliti G, Talenti G et al. Prognostic Risk Factors for Severe Outcome in the Acute Phase of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Prospective Cohort Study. *Children*. 2021; 8, 1103.
376. Craig AK, Gerwin R, Bainter J et al. Exploring parent experience of communication about therapeutic hypothermia in the neonatal intensive care Unit. *Adv Neonatal Care: official journal of the National Association of Neonatal Nurses* 2018; 18(2):136–143.

377. Heringhaus A, Blom MD, Wigert H. Becoming a parent to a child with birth asphyxia-From a traumatic delivery to living with the experience at home. *Int J Qual Stud Health Well-Being* 2013; 8:1–13.
378. Bitar L, Kota S, Machie M et al. Multi-organ involvement in preterm neonatal encephalopathy. *Early Hum Dev.* 2025; 208:106317.
379. Giannakis S, Ruhfus M, Markus M et al. Mechanical Ventilation, Partial Pressure of Carbon Dioxide, Increased Fraction of Inspired Oxygen and the Increased Risk for Adverse Short-Term Outcomes in Cooled Asphyxiated Newborns. *Children (Basel).* 2021; 8(6):430.
380. Salvo V, Gazzolo D, Zimmermann LJ. The Complex Interrelationship Between Mechanical Ventilation and Therapeutic Hypothermia in Asphyxiated Newborns. A Review. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2024; 14(2):80-88.
381. Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K et al. American Heart Association. Neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Pediatrics.* 2010; 126(5):e1400-1413.
382. Sabir H, Jary S, Tooley J et al. Increased inspired oxygen in the first hours of life is associated with adverse outcome in newborns treated for perinatal asphyxia with therapeutic hypothermia. *J Pediatr.* 2012; 161(3):409-416.
383. Daetwyler K, Brotschi B, Berger TM et al. Feasibility and safety of passive cooling in a cohort of asphyxiated newborn infants. *Swiss Med Wkly.* 2013; 143:w13767.
384. Pappa O, Bogiatzopoulou A, Smit E et al. Therapeutic hypothermia in neonates: do we cool outside the entry criteria? *Infant Journal.* 2021; 17, 5.
385. Lemyre B, Chau V. Hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Paediatrics & Child Health.* 2018; 23, 4:285–291.
386. O'Reilly D, Labrecque M, O'Melia M et al. Passive cooling during transport of asphyxiated term newborns. *J Perinatol.* 2013; 33(6):435-440.

387. Di Muzio B, Kusel K, Sharma R et al. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 11 Sep 2025). <https://doi.org/10.53347/rID-12856>.
388. Ní Leidhin C, Paddock M, Parizel PM et al. Paediatric cranial ultrasound: abnormalities of the brain in term neonates and young infants. *Insights Imaging*. 2025; 16(1):159.
389. Enhesari A, Biglari N, Shafieei M et al. Evaluating the Correlation between Brain Ultra Sonographic, Brain MRI, and Electroencephalography Findings and the Severity of Asphyxia and Neurodevelopment in Infants with Hypoxic-ischemic Injury. *Iran J Child Neurol*. 2022;16(3):109-119.
390. Ho SS, Zhou Y, Rajderkar D. Intracranial Imaging of Preterm Infants with Suspected Hypoxic Ischemic Encephalopathy: Comparing MRI and Ultrasound. *Curr Pediatr Rev*. 2023;19(2):179-186.
391. Zasada M, Karcz P, Olszewska M et al. Cerebral magnetic resonance spectroscopy – insights into preterm brain injury. *J Perinatol* 45. 2025; 194–201.
392. Malick BL, Murmu MC, Mohanty AK. Study of cranial ultrasound finding in hypoxic-ischemic encephalopathy in term infants and its clinical correlation. *International Journal of Research – Granthaalayah*. 2018; 6(4):157-165.
393. Sharma M, Kardam KN, Gehlot KB et al. The role of transcranial ultrasound in the evaluation of hypoxic ischemic encephalopathy. *Int. J. of Adv. Res*. 2022; 10: 239-246.
394. Hung SC, Tu YF, Hunter SE et al. MRI predictors of long-term outcomes of neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy: a primer for radiologists. *Br J Radiol*. 2024; 97(1158):1067-1077.

395. Ouwehand S, Smidt LCA, Dudink J et al. Predictors of Outcomes in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy following Hypothermia: A Meta-Analysis. *Neonatology*. 2020; 117(4):411-427.
396. Thigha RM, Alzoani AA, Almazkary MHM et al. Magnitude, Short-Term Outcomes and Risk Factors for Hypoxic Ischemic Encephalopathy at Abha Maternity and Children Hospital, Abha City, Saudi Arabia and Literature Review. *Journal of Clinical Neonatology*. 2020; 9(2): 98-110.
397. Gedefaw GD, Abate AT, Worku DT et al. Length of hospital stay and its factor associated among neonates with perinatal asphyxia in the Northwest Amhara Region, Northwest Ethiopia 2023: a multicentre retrospective cross-sectional study. *BMJ Open*. 2025; 15(2):e087995.
398. Park J, Park SH, Kim C et al. Growth and developmental outcomes of infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *Sci Rep*. 2023; 13, 23100.
399. Qureshi AM, Rehman A, Siddiqi TS. Hypoxic ischemic encephalopathy in neonates. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2010; 22(4):190-193.
400. Lademann H, Abshagen K, Janning A et al. Long-Term Outcome after Asphyxia and Therapeutic Hypothermia in Late Preterm Infants: A Pilot Study. *Healthcare*. 2021; 9, 994.
401. Perlman JM. Neonatal neurology in the low-resource setting for the term and preterm newborn. In: Valpoe JJ, Inder TE. *Volpe's Neurology of the Newborn*, 7th ed. Elsevier; 2024: 1359—1376.
402. Adams M, Borradori-Tolsa C, Bickle-Graz M et al. Follow-up assessment of high-risk newborns in Switzerland. *Paediatrica* 2014; 25(5):8-10.
403. Latal B. Prediction of neurodevelopmental outcome after preterm birth. *Pediatr Neurol* 2009; 40 (6): 413—419.

404. O'Connor CM, Ryan CA, Boylan GB et al. The ability of early serial developmental assessment to predict outcome at 5years following neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Early Hum Dev.* 2017; 110:1-8.