



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Прим. др Тања Лазић Митровић

УТИЦАЈ ПРОЛАЗНЕ ХИПОТЕРМИЈЕ И ЛОШЕ  
МЕТАБОЛИЧКЕ АДАПТАЦИЈЕ НА ПЕРИНАТАЛНИ  
МОРБИДИТЕТ КОД НОВОРОЂЕНЧАДИ СА  
ИНТРАУТЕРУСНИМ ЗАСТОЈЕМ У РАСТУ

докторска дисертација

Ментор др сци. мед. Жељко Миковић, редовни професор

Крагујевац, 2017.

Поред резултата, које садржи ова докторска дисертација, њен саставни део, који није могао да се опише, а памтићу га, јесте време проведено у истраживању и писању доктората. То време, испунили су и оставили на њега траг људи, а неке од њих желим да споменем.

Највећу захвалност и поштовање, дугујем на првом месту, мом ментору, проф. др Жељку Миковићу, редовном професору на Медицинском факултету Универзитета у Београду, човеку бриљантног ума, великом другу и правом професору. Захваљујем се на стрпљењу, саветима, стручној помоћи док смо трагали за бројним одговорима у истраживању. Била ми је част.

Захваљујем се свим члановима комисије, а специјално, проф. др Мирјани Варјачић која је топлог срца, а потпуно професионално, увек пружала подршку и сарадњу.

Огромну захвалност дугујем, својим родитељима и породици, који су разумели, подржали и прихватили мој стил живота.

**Посвећено мојој јединој ћерки Сенки**

и свима које ова тема интересује

## Садржај:

1. Увод.....	3
1.1. Општи део.....	3
1.1.1. Дефиниција.....	3
1.1.2. Раст фетуса.....	5
1.1.3. Инциденција.....	6
1.2. Етиологија и патофизиологија.....	8
1.2.1. Етиологија.....	8
1.2.2. Патофизиологија.....	10
1.3. Клиничке карактеристике.....	12
1.4. Морбидитетна структура.....	14
1.4.1. Хипотермија.....	15
1.4.2. Перинатална асфиксија.....	18
1.4.3. Хипогликемија.....	20
1.4.4. Хипокалцемија.....	21
1.4.5. Полицитемија.....	22
1.4.6. Хипервискозни синдром.....	22
1.4.7. Хипопротеинемија.....	23
1.4.8. Респираторни дистрес синдром.....	23
1.4.9. Некротични ентероколитис.....	24
1.4.10. Хипербилирубинемија.....	24
1.4.11. Интракранијална хеморагија.....	25
1.5. Метаболичка адаптација.....	25
1.6. Пренатална дијагностика плодова са ИУЗР.....	28
1.7. Принципи збрињавања новорођенчади са ИУЗР.....	30
1.8. Прогноза.....	32
1.8.1. Прогноза телесног раста.....	32
1.8.2. Неуролошки развој.....	33
1.8.3. Обољења адултног доба.....	34

<b>2. Циљеви и хипотезе истраживања.....</b>	<b>34</b>
<b>3. Материјал и методе.....</b>	<b>36</b>
<b>4. Резултати.....</b>	<b>44</b>
<b>5. Дискусија.....</b>	<b>99</b>
<b>6. Закључци.....</b>	<b>140</b>
<b>7. Литература.....</b>	<b>143</b>
<b>8. Прилози.....</b>	<b>154</b>

# 1. УВОД

## 1.1. Општи део

### 1.1.1. Дефиниција

Неусаглашеност у избору дефиниције, за плод који има одступања у правцу застоја интраутерусног раста у односу на нормалу популацијског стандарда, указује на бројност педијатара и перинатолога који су усмерили пажњу на истраживања узрока и последица код ове категорије новорођенчади.

Застој у расту плода је процес у којем плод не успева да оствари свој генетски програмиран потенцијал раста, због дејства једног или више патолошких фактора (1, 2). До застоја у интраутерусном расту, долази због промене у наследном материјалу или под утицајем спољашњих фактора (1-6). Новорођенчад, која су била под условима који ограничавају раст интраутерусно, представљају високо ризичну и хетерогену групу деце (1, 3, 7).

Дефинисана је и јасно утврђена горња граница прематуритета, односно доња граница матуритета. Претерминско новорођенче је дете рођено пре навршених 37 недеља гестације (н.г.). Терминско новорођенче је дете рођено између 37. и 42. гестацијске недеље. И терминско и претерминско новорођенче, може бити еутрофично, хипотрофично или хипертрофично. Процена гестацијске старости, може бити хронолошка (Негелеова правила), акушерска ултразвучна (УЗ) процена, клиничким прегледом параметара зрелости, ЕЕГ прегледом. Трофизам се одређује упоређивањем телесне масе (ТМ) на рођењу са вредностима на усвојеним скалама раста популацијских стандарда за одређену гестацијску старост (8). Вредности које се налазе у распону између 10. и 90. перцентила означавају раст одговарајући за гестацију (5, 9, 10).

Интраутерусни застој у расту (ИУЗР), обухвата новорођенчад чија је ТМ на рођењу испод 10. перцентила за гестацијску старост, или застој у расту за више од две стандардне девијације (2СД), односно испод трећег перцентила, на усвојеним за популацију нормограмима интраутерусног раста (1-4, 11-13). Постоји група специјалног ризика са ТМ на рођењу испод трећег перцентила и група повећаног ризика (од 25. до 10. перцентила) (8, 12). Телесна маса на рођењу, представља основу процене феталног раста, јер се једноставније и сигурније мери од телесне дужине и обима главе на рођењу, али се без тачно одређене гестацијске зрелости и пола детета не може дати сигуран податак о квалитету интраутерусног раста (10).

Светска здравствена организација је сву новорођенчад рођену са телесном масом испод 2500g сврстала у децу мале телесне масе (МТМ) (2). Највећи број обухвата превремено рођену децу, док је 30-40% новорођенчади са МТМ рођено у термину. Новорођенчад са малом телесном масом на рођењу, деле се на три подгрупе: екстремно ниске телесне масе (*ELBW – engl. extreme low birth weight*) са ТМ мањом од 1250g, врло ниске телесне масе (*VLBW – engl. very low birth weight*) са ТМ од 1251-1500g, умерено ниске телесне масе (*MLBW – engl. moderate low birth weight*) са ТМ од 1501-2500g (2, 3, 5, 11).

Новорођенчад мале телесне масе, испод доње границе за нормалу популацијског стандарда за гестацијско доба, чине групу новорођенчади мале за гестацијско доба (МГД). Први корак у пренаталној дијагностици ИУЗР јесте детекција плодова МГД, док је други корак диференцијација етиолошког фактора. Новорођенчад мала за термин - *small for gestational age - engl. SGA*, као и новорођенчад са застојем у интраутерусном расту - *intrauterine growth retardation - engl. IUGR*, означавају новорођенчад чија је телесна маса мања од очекиване за гестацијску старост, ипак, термини *SGA* и *IUGR* нису синоними (2, 8). *SGA* фетуси, имају постконцепцијски недовољан, али стални континуиран раст, који је првенствено резултат конституционалних фактора - конституционално мали (низак генетски потенцијал за раст). Код фетуса са *IUGR*, постоји нормалан генетски потенцијал, али након краћег или дужег периода нормалног раста, долази до патолошке инхибиције раста (2, 8). Нису сва новорођенчад са *SGA*, мала због рестрикције раста интраутерусно (1-6).

Како би се олакшала процена интраутерусног раста фетуса, односно код новорођенчета, код некомплицованих трудноћа, потребно је користити нормограме интраутерусног и неонаталног раста, одвојено за жене ниског раста и ситне телесне

грађе, а одвојено за жене уобичајеног раста и конституционалне грађе за дато поднебље (14).

Стандарди пренаталног раста за нашу популацију објављени су у књизи „Антропометријски нормативи новорођенчади“, аутора Дурутовић-Глигоровић (10).

### 1.1.2. Раст фетуса

Растење је сложен процес, на који утичу генетски фактори, нутритивни чиниоци, хормони, као и бројни спољашњи фактори. О динамици пренаталног раста фетуса, најбоље говори податак да се за разлику од пренаталног раста, када се телесна маса фетуса до краја трудноће увећа за око шест билиона пута, постнатално телесна маса увећа само за 25. до 35. пута. Раст фетуса није равномеран, али се у физиолошким условима, одвија континуирано (15).

Раст фетуса остварује се по фазама. Прву фазу, хиперплазије, одликује убрзана митоза и повећање броја ћелија (од четврте до 20. н.г.). Другу фазу, хиперплазије и хипертрофије (од 20. н.г. до 28. н.г.), одликује даље умножавање, али и увећање, раст постојећих ћелија. Трећу фазу, одликује хипертрофија (од 28. н.г. до 40. н.г.), односно најинтензивнији раст ћелија и најинтензивнија акумулација депоа масти и повећање мишићне масе (2, 12, 15).

Ембрионални и фетални период, одликује линеарно убрзање раста у дужину са максималном брзином у 12. н.г. Очекивана дужина фетуса математички се израчунава као квадрат броја месеци до петог лунарног месеца, а после тога, множењем лунарног месеца са бројем пет. Величина појединих феталних органа, углавном је пропорционална величини читавог тела (15).

Пораст у телесној маси има облик  $S$  криве. Између 14. н.г. и 15. н.г. фетус добија 5g на дан; између 15. н.г. и 20. н.г. фетус добија 10g на дан; између 32. н.г. и 34. н.г. има прираст у ТМ од 30-35 g на дан. Затим се добијање у ТМ успорава око термина, да би дошло до губитка у ТМ од 41. н.г. до 42. н.г. (2, 4, 15).

Нормалан раст у почетку гестације, омогућава равнотежа хормона мајке и генетске особитости плода, а касније ту улогу преузимају фактори постељице и плода, који

регулишу биохемијске процесе, како би плод живео у хомеостази, уз несметан доток кисеоника и хранљивих материја неопходних за енергетске и градивне потребе (16).

Хормони раста и тиреоидни хормони немају значајну улогу у пренаталном расту, а неопходни су у постнаталном расту. Због свог утицаја на пренатални раст, инсулин се назива „хормоном раста плода“. Инсулин не пролази плацентну баријеру, плод сам врши синтезу инсулина, а у случајевима немогућности његове синтезе, као и у случајевима резистенције периферних рецептора на инсулин, долази до тешког застојања у расту (2).

За разлику од ендокриних жлезда, ткивни чиниоци раста испољавају паракрино и аутокринно деловање. Могу се поделити на факторе са ткивно неспецифичним деловањем, од којих су најзначајнији инсулину слични фактори раста (*IGF-1*, *IGF-2*) и њихови везујући протеини (*IGFBP*) и на ткивно специфичне факторе раста (хематопоетски, фактори раста нервног ткива) (2).

Деведесетих година XX века, откривен је протеин лептин, који има значајну улогу у регулацији телесне масе. Примарно га продукују адипоцити, а доказано је да и плацента има способност секреције лептина. Концентрација лептина у умбиликалној крви фетуса у корелацији је са телесном масом на рођењу, као и са степеном развоја поткожног масног ткива плода. Значајно снижене концентрације лептина, пронађене су у умбиликалној крви фетуса са интраутерусним застојем у расту (2, 17-21).

### 1.1.3. Инциденција

Поред несумљиво, све боље развијености перинаталне здравствене заштите у појединим земљама и регионима света и даље постоји диспаритетност података о инциденци ИУЗР, због неуједначености дијагностичких параметара интраутерусног раста и статистичких критеријума у постнаталној евалуацији новорођенчади са ИУЗР (2, 10, 14, 18).

Учесталост рађања новорођенчади са ИУЗР износи и варира 3-8% у развијеним и 6-30% у земљама у развоју (4, 7). Математички изражено према усвојеној дефиницији ИУЗР (испод 10. перцентила или мање од 2СД), најмања учесталост рађања новорођенчади са ИУЗР јесте 10%, ако се као граница за хипотрофичан раст узме



десети перцентил, односно 2-3% ако се граница за хипотрофичан раст узме граница од 2СД (4, 10, 15).

Перинатални морталитет је четири до осам пута већи код новорођених са интраутерусним застојем у расту у односу на новорођенчад са телесном масом која одговара гестацији (1). У укупном перинаталном морбидитету новорођенчад са ИУЗР учествују 10-30%. Половина ове деце има трајни неуролошки и/или метаболички морбидитет (4, 7, 8, 11, 22-25).

Перинатални морталитет терминске новорођенчади са ИУЗР, са телесном масом од 1501 – 2500g, пет до 30 пута већи је у односу на новорођенчад рођену у термину без ИУЗР (4). Рани неонатални морталитет терминске новорођенчади ТМ мање од 1250g већи је него код превремено рођене деце у 32 н.г. без ИУЗР (4).

Инциденца конаталних аномалија (минор, мајор) код фетуса са ИУЗР износи 10%-30%, али је њихова заступљеност у перинаталном морталитету 30-60% (50% мртворођених и 20% ране неонаталне смртности, углавном из групе специјалног ризика) (4, 6, 8).

Интраутерусни застој у расту представља једну од најчешћих компликација у трудноћи (10-15%) (8, 12, 26). Не постоји ни један патолошки ентитет који има толику инциденцију код живорођене новорођенчади (8-30%) (26). Трајне неуролошке секвеле, могућа су импликација ИУЗР (40% новорођенчади са ИУЗР има неуролошке абнормалности) (8, 12). Једино код новорођенчади са ИУЗР постоји специфичан биохемијски индикатор (*S100B* протеин) лезије можданог ткива (27). Око 10% деце са ИУЗР, никада у расту не достигне своје вршњаке (1, 2, 4). Интраутерусни застој у расту је рани „предиктор“ ране појаве коронарне, шећерне болести, дислипидемија (1, 2, 4, 18, 28-30). Морталитет и морбидитет код асиметричног ИУЗР може се превенирати (4, 6, 8, 26).

Прогностички аспект зависи од ране перинаталне дијагностике и терапије, смањења перинаталних компликација, правилног збрињавања и терапије у перинаталном периоду (8, 26, 31).

## 1.2. Етиологија и патофизиологија

### 1.2.1. Етиологија

Етиологија ИУЗР је углавном непозната (за више од 40% случајева) (8). Контрола правилног одвијања динамичног интраутерусног раста, обезбеђена је складном интерреакцијом многобројних феталних, матерналних и плацентарних фактора раста (2, 8, 12, 15, 26).

Фетални фактори раста обухватају генетске варијације у расту (висина родитеља, етичка припадност, секуларни пораст), пол, вишеструка трудноћа, хромозомске, генетске, конгениталне абнормалности, интраутерусне инфекције, интактност транспортера глукозе и аминокиселина, хормоналне факторе (инсулин, соматотропни хормон - *STH*, соматомедини, тиреоидни хормони), ткивне чиниоце раста (*IGF-1*, *IGF-2*, *IGFBP*, хематопоетски, фактори раста нервног система) (2, 8, 15, 26). У остале факторе феталног раста убрајају се расна припадност, социоекономски, географски фактори (8, 15, 26). Генерално се сматра да су варијације телесне масе на рођењу резултат генетских фактора 30-40%, док преосталих 60-70% разлика настаје услед феталног окружења (8, 11, 12, 26).

Матернални фактори феталног раста су конституција мајке, животно доба, паритет, нутритивни, обољења мајке, болести зависности (пушење, алкохол, наркотици) претходно рађање новорођенчади мале телесне масе, утероплацентарна функција (адекватна величина, задовољавајући транспорт, правилна продукција хормона, инфаркти и друга обољења постељице) (1, 2, 8, 15).

Интензитет деловања појединих фактора на раст фетуса је различит, у зависности првенствено од његове гестацијске старости. У првом и другом триместру трудноће доток хранљивих материја плоду, премашује потребе за раст фетуса, тако да је раст плода током прва два триместра углавном одређен потенцијалом раста плода (8, 12, 15, 26).

Од почетка трећег триместра трудноће, ефикасност допремања хранљивих материја путем плаценте, преузима водећу улогу у расту плода. Када способност допремања постане неадекватна долази до застоја у расту (8, 12, 15, 26).

Експерименталним радовима показано је да и поред адекватног потенцијала за раст и присуства адекватне потпоре за раст, може доћи до застоја у расту плода. Потпуни недостатак или смањена активност појединих носача система активног транспорта глукозе (*GLUT-1*, *GLUT-2*) и аминокиселина (систем *A*, *N*, *L*) у синциотиотрофобласту плаценте и јетри фетуса, вероватни су узроци смањене могућности фетуса за искоришћавање глукозе и аминокиселина, као основних градивних елемената за раст (32-34). Недостатак транспортера, није само примарни поремећај, већ и секундарна последица (услед конзумирања алкохола, кокаина, хероина и других опијата) (1, 32-34).

Тежина обољења, дужина трајања обољења, време деловања патолошког фактора и дужина деловања, значајни су за облик и степен насталог интраутерусног застоја у расту (8, 12, 26).

Инхибиција раста у првом триместру трудноће, доводи до симетричног застоја у расту. До симетричног застоја у расту доводе: хромозомске абнормалности (тризомија 13, 16, 18, *Tarnerov Sy*); конгениталне аномалије (*Cornellia De Lange Sy*, *Russel Silver Sy*, кардиоваскуларне аномалије, генитоуринарне аномалије, скелетне дисплазије); интраутерусне инфекције (вирусне, протозоалне, бактеријске); злоупотреба лекова и других супстанци од стране мајке (наркотици, алкохол, никотин) (1, 4, 8, 12, 13, 15, 26).

Асиметричан застој у расту плода, удружен је са фетоплацентарном инсуфицијенцијом (васкуларном или нутритивном) и недовољном исхраном плода у трећем триместру. Код плодова са асиметричним ИУЗР без хромозомских аномалија, величина постељице је за око 24% мања од величине нормалне за гестацију (35). Поред смањене величине постељице, присутно је и смањење вилозног слоја, као и задебљање базалне мембране капилара.

Матернални фактори, као узрочници асиметричног застоја у расту плода су хипертензија (есенцијална, хипертензија индукована пуерперијумом-ПИХ, прееклампсија), хроничне инфективне болести (маларија, хроничне цревне болести), хронична хипоксија мајке (хронична обољења плућа, цијаногене срчане мане, хемоглобинопатије, анемија), друга тешка обољења мајке (диабетес, хронична обољења бубрега, колагенозе, малигна обољења), навике мајке (пушење, наркоманија, узимање лекова, начин исхране), абнормалности утеруса, репродуктивне технологије.

Плацентарни фактори подразумевају фокалне лезије постелице, парцијалну абрупцију, плаценту превију, редукцију плацентног крвног протока, малу постелицу, инфекцију постелице (*villitis, intervillositis*), старење постелице, абнормална инсерција и чвор пупчане врпце. Као фетални фактор наводи се вишеструка трудноћа (моноамниоти, монохориоти), неспособност фетуса да искористи допремљену глукозу и аминокиселине (2, 12, 36).

Узроци комбинованог ИУЗР јесу тешке болести мајке, скелетна дисплазија, метаболичке болести костију, абрупција, инфаркти плаценте, болести зависности (12, 13, 32-34).

Инфекције (вирусне, бактеријске, протозоалне) представљају компликацију у око 15% свих трудноћа, али је само око 5-10% застоја у расту плода, узроковано интраутерусним инфекцијама. Симетрични ИУЗР, настао између 28. н.г. и 36. н.г. и асиметрични ИУЗР после 36. н.г. најчешће су последица интраутерусних инфекција (4, 12, 15, 37).

Значајно су снижене концентрације лептина у умбиликалној крви фетуса са ИУЗР (2, 17). Удео неких других патолошких механизма (смањена продукција инсулина, хуманог плацентног лактогена - *HPL*, хуманог плацентног фактора раста - *LPGH* и соматомедина, мања сензитивност рецептора за инсулин и мутација *insulin like growth factor-1* рецептора) у етиопатогенези ИУЗР фетуса, није довољно разјашњена и предмет је даљег изучавања (38-40).

Широка палета могућих етиолошких узрока, разноврсност патогенетских механизма и податак да се код око 40% случајева заостајања плода у расту, никада не утврди јасан патолошки узрок, могу указивати на етиолошку мултифакторијелност овог патолошког ентитета (12).

### 1.2.2. Патофизиологија

Зависно од момента деловања неповољних фактора, који могу довести ИУЗР, у односу на фазе раста фетуса, њихови крајњи ефекти јесу различити облици интраутерусног застоја у расту (2, 8, 12).

Деловање патолошког фактора током најраније, хиперпластичне, најдинамичније фазе ћелијске деобе, довешће до оштећења великог броја младих, високопотентних ћелија. Фетус уколико преживи наставља да расте смањеним основним генетским потенцијалом, успорено, али потпуно равномерно. Крајњи ефект је рађање новорођенчета чији су сви органи и органски системи равномерно смањени. Тада се говори о симетричном ИУЗР (2, 8, 12).

Деловањем неповољних фактора у каснијој фази раста (хипертрофична), активирају се адаптациони механизми фетуса, који редистрибуцијом крвотока обезбеђују и даље несметан раст виталних органа (мозак, срце, надбубрег), уз заостајање у расту осталих органа и органских система и долази до диспропорције у величини појединих органа и делова тела. У клиничком аспекту, ове новорођенчади, доминира непропорционално велика глава у односу на тело, уз незнатно смањену дужину тела. Тада се говори о асиметричном ИУЗР (15). Компромитована циркулација на релацији утерус-плацента-фетус и неспособност фетуса да искористи допремљену глукозу и амонокиселине, стоје у основи патофизиолошких механизма настанка асиметричног типа ИУЗР, услед недостатка потпоре за раст (2-4, 8, 12, 13, 15, 36).

У стањима метаболичког стреса, фетус даје антиинсулински одговор, регулисан преко катехоламина. На то указује повишен ниво норепинефрина и епинефрина у плодовој води код асиметричног заостајања у расту. Катехоламини су одговорни за смањење депоа масти, гликогена, кардијални *output* и прерасподелу протока крви кроз виталне органе. Познато је да је парцијални притисак кисеоника ( $PaO_2$ ) за око 50% нижи код фетуса у односу на  $PaO_2$  артеријске крви мајке, углавном због интензивног аеробног метаболизма постељице. Висок афинитет феталног хемоглобина за кисеоник и велики минутни волумен феталног срца, лако компензују у физиолошким условима овај „Монт Еверест у материци“ (15).

Међутим, услед хроничне хипоксемије, ови механизми се брзо исцрпљују, што доводи до хиперкапније и присиљавања фетуса на коришћење анаеробног метаболизма. Са повећањем потреба током трећег триместра, анаеробна гликолиза довешће до ексцесивне потрошње хранљивих материја, недовољности потпоре за раст и ИУЗР плода (15). Паралелно порасту тежине обољења код мајке, поремети се биолошки еквилибријум између мајке и плода, развија се хронична нутритивна инсуфицијенција и следствени застој у расту и постељице и плода (12, 15, 26).

Из патофизиолошких збивања интраутерусно, проистичу клиничке карактеристике новорођенчади са интраутерусним застојем у расту (2, 8, 12, 15, 26).

### 1.3. Клиничке карактеристике

Клинички аспект новорођенчади и статуропондерални индекс (СПИ), пресудни су у подели новорођенчади са ИУЗР на четири основна типа: симетричан, асиметричан, комбинован, дисморфичан (8, 12).

Веома ефикасну методу током трећег триместра трудноће за процену оствареног интраутерусног раста плода представља биометрија фетуса. Стандардни параметри за процену оствареног интраутерусног раста плода, путем поређења актуелног налаза са параметрима из нормограма који се базирају на гестацијским недељама трудноће, јесу обим главе, обим трбуха, бипаријетални дијаметар, дужина фемура. *Campbell* и *Thoms* су 1977. године на основу односа обима главе и обима трбуха (ОГ/ОТ) извршили поделу ИУЗР на асиметрични и симетрични (6, 14, 41). Однос ОГ/ОТ који је изнад 95. перцентила, указује на асиметричан облик застоја у расту.

Статуропондерални индекс (СПИ) је параметар који одсликава однос између телесне масе и телесне дужине и даје реалну процену телесне грађе новорођенчета. Међусобним поређењем ових параметара процењује се симетричност раста плода. За разврставање у један или други облик новорођенчета са ИУЗР, користе се вредности СПИ које се добијају израчунавањем на основу формуле:  $СПИ = \frac{ТМ(g)}{ТД(cm)} \times 100$  на куб (2, 6, 14). Вредности СПИ од 2,5-3,0 указују на симетричан облик застоја у расту, док вредности СПИ мање од 2,5 указују на асиметричан облик застоја у расту.

Симетричан ИУЗР се дефинише када су ТМ, ТД, ОГ испод 10 перцентила, док је код асиметричног ТМ испод 10 перцентила, а ОГ и ТД су у распону нормалних вредности. Комбиноване форме ИУЗР одликују се скраћењем скелета (мања дужина тела), као и редукцијом мишићног и поткожног масног ткива, ОГ је нормалан уз нижи СПИ. Дисморфичан тип ИУЗР, углавном се налази код новорођенчади са конгениталним аномалијама, ОГ и ТД су у диспропорцији, карактеристично је скраћење скелета (2, 6, 14).

Код новорођенчади са ИУЗР асиметричног типа постоји морфолошка специфичност (8). Аспект новорођенчади са асиметричним обликом ИУЗР је карактеристичан. Глава већа у односу на тело, троугласта, широко отворених сатура и фонтанела. Обим главе је већи од обима грудног коша. Очи крупне, широко отворене, кожа сува, груба, десквамирана, често имбибирана меконијумом, плеторична или бледа. Ослабљен је тургор и еластичитет и редуковано поткожно масно ткиво. Екстремитети дуги и танки. Пупчаник танак, празан, често жуто, мрко пребојен (8).

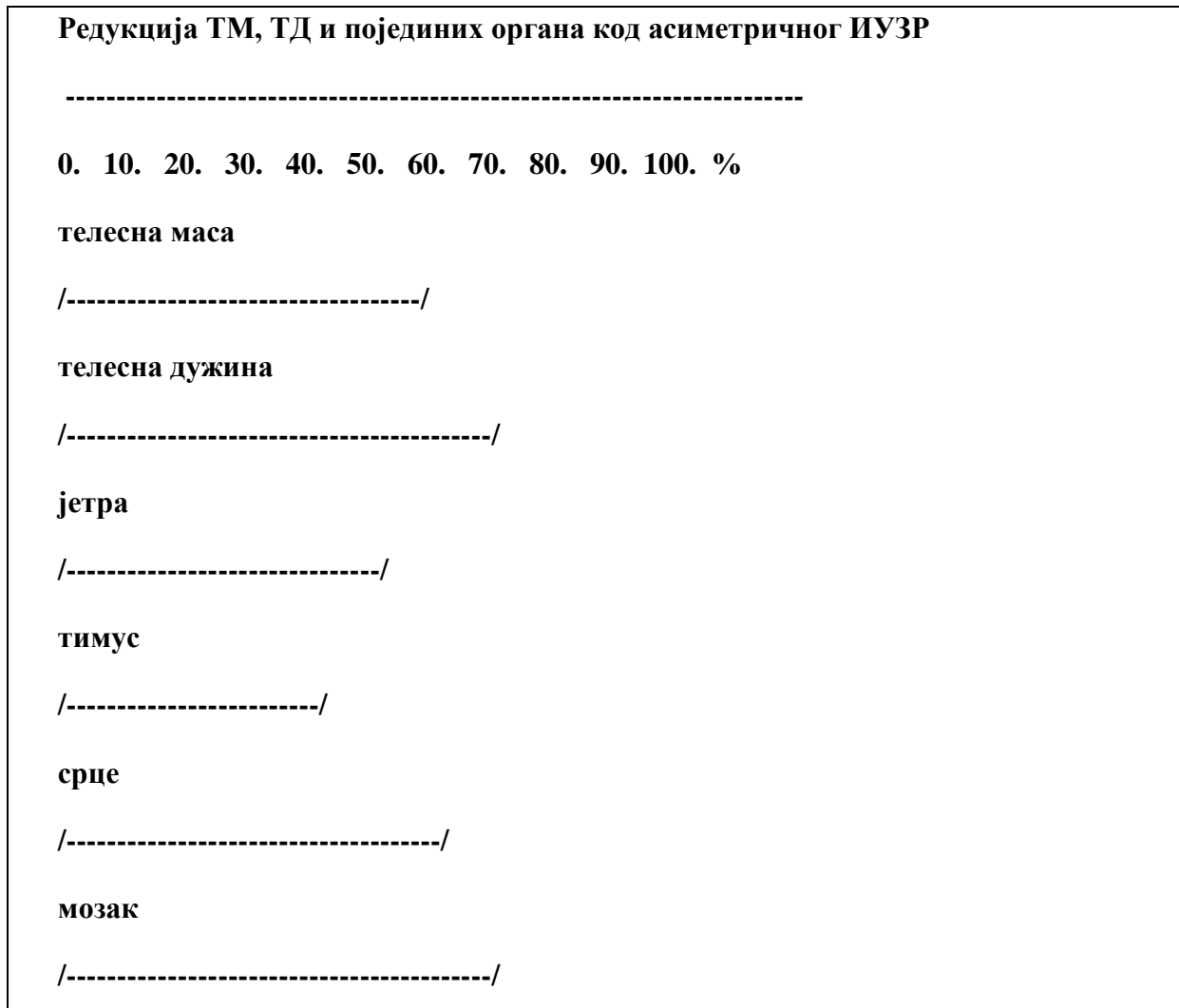
Неуролошки, код ове категорије новорођенчади, доминира хиперексцитабилност или депресија због лаког исцрпљивања. У деце са асиметричним ИУЗР мозак и срце су пропорционално већи у односу на телесну масу. Смањена је тежина јетре, слезине, тимуса као органа са нижом потребом за кисеоником. Етиопатогенетски настаје услед недостатка потпоре за раст, а јавља се код 50-70% свих новорођенчади са ИУЗР (14, 24, 42).

Код симетричног облика застоја у расту, етиопатогенетски, смањен је потенцијал за раст. Почетак је везан за први триместар. Јавља се код 1/3 свих новорођенчади са ИУЗР. Мождана маса је смањена као и мишићно ткиво и гликогенске резерве, поткожно масно ткиво је нормално, однос обима главе и обима грудног коша је нормалан као и пондерални индекс, а конгениталне анаомалије су врло честе код ове категорије новорођенчади са ИУЗР (14, 24, 42).

Настанак ИУЗР комбинованог типа везан је за рану трудноћу (први триместар). Јавља се код 1/10 свих новорођенчади са ИУЗР. Одликује их не само скраћење скелета већ и редуковано и поткожно масно ткиво и редукована мишићна маса, мала јетра, смањење резерви гликогена. Конгениталне аномалије су честе у овој групи ИУЗР. Етиопатогенетски настаје услед како сањеног потенцијала за раст, тако и услед недостатка потпоре за раст (14, 24, 42).

Дисморфичан тип ИУЗР јавља се врло ретко. Непознати су етиопатогенетски механизми настанка. Одликује их диспропорција обима главе и обима грудног коша, скраћење скелета, редуковано поткожно масно ткиво, смањење резерви гликогена, присуство како минор, тако и мајор аномалија (42).

## Графички приказ односа појединих органа код асиметричног ИУЗР



### 1.4 Морбидитетна структура новорођенчади са интраутерусним застојем у расту

Интраутерусна адаптација на продужену феталну хипоксемију и малнутрицију, перинаталне компликације и неадекватна адаптација у првим сатима након рођења, одражава се високим перинаталним морбидитетом код новорођенчади са ИУЗР (4,7,8,15). Метаболички статус појединих делова као и организма у целини, заснива се на међудејству регулационих механизма, прераспоређује се и мења у зависности од променљиве потребе ћелија (15).



Адаптациони механизми фетуса у зависности од гестације су незрели, непотпуни, а понекад и несврхисходни, али је он увек способан да реагује на неповољне утицаје смањењем или престанком раста, редукцијом масног и мишићног ткива, успорењем феталне активности (ради уштеде енергије), редистрибуцијом крвотока и повећањем броја еритроцита што се реперкутује на морбидитетну структуру (15).

У кордоцентезом узетој крви фетуса са ИУЗР утврђени су: ацидоза (65% фетуса), хипоксемија (65% фетуса), хиперкапнија (60% фетуса), хипогликемија (35% фетуса) пораст лактата и пирувата (40% фетуса) пораст концентрације слободних радикала масних киселина и снижење нивоа холестерола (70% фетуса) (43).

#### 1.4.1. Хипотермија

Нормална телесна температура одражава равнотежу између стварања и одавања топлоте организма. Хипотермија је последица тешко поремећене терморегулације. Хипотермија се у неонаталном узрасту дефинише као пад телесне температуре испод 36,5 степени Целзијусових (44). Историјски гледано *Piearre Budin*, први је неонатолог који је 1907. године упозорио на потребу контроле температуре код новорођенчади и важност одржавања топле средине у којој се негује новорођенче (45).

Адекватна телесна температура је битна за нормално функционисање ензимских система ћелијских функција (46-48). Неутрално термално окружење, подразумева амбијенталну температуру у којој се може одржавати нормална телесна температура уз минимално метаболичко оптерећење и потрошњу кисеоника. Идеално, тело производи топлоту кроз метаболизам, а то је балансирано насупротив губитку топлоте кроз конвекцију, кондукцију, радијацију и евапорацију (49).

Терморегулација је процес одржавања телесне температуре у физиолошким оквирима (36,5-37,0°C). За одржавање нормалне телесне температуре неопходно је да постоји равнотежа између продукције и потрошње топлоте. Карактеристика хомеотерма јесте одржавање сталне температуре, без обзира на промене температуре околине. То се остварује: 1. вољним мишићним радом, 2. невољним мишићним радом (дрхтањем), 3. термогенезом без мишићног рада, што подразумева повећану потрошњу кисеоника ради продукције топлоте. Код одраслих, најважнији механизам производње топлоте је дрхтање, а код новорођенчади термогенеза без мишићног рада (50). Оба

облика термогенезе у феталном периоду инхибирају антилиполитичким дејством аденозин и простагландин *E2*. Контрарегулаторни хормони који стимулишу липолизу су катехоламини и тироидни хормони, чија је концентрација ниска у феталном, а висока у првим данима након рођења (21).

Фетус живи у топлотном резервоару мајке и његови механизми терморегулације нису активни интраутерусно. Након рођења, контролни механизми терморегулације још увек су неразвијени, а температура околине је знатно нижа од оне у утерусу. Нормална телесна температура фетуса је за 0,3–0,5°C већа од температуре организма мајке и има опсег од 37,6–38,8 °C. Ова температурна разлика се одржава и при променама телесне температуре мајке. Главни фактори који утичу на феталну температуру укључују метаболички статус, капацитет размене топлоте на нивоу плаценте и степен крвног тока у интервилозним просторима (51).

Одавање топлоте организма фетуса се одвија на два начина: око 85% топлоте се одаје преко пупчане врпце у циркулацију мајке, а око 15% се одаје директно у амнионску течност и даље у зид утеруса према абдомену мајке. Чињеница да је главни начин одавања топлоте фетуса преко циркулације мајке, довела је до даљих истраживања са занимљивим закључцима. Показало се, пре свега на анималном моделу, да смањење умбиликалне циркулације (на пример оклузија пупчаника) доводи до пораста температуре фетуса, при томе и температуре феталног мозга, који је тада осетљивији на хипоксично оштећење. Истраживањима је потврђено, да се код хипертермије мајке, умбиликална циркулација значајно смањује, што додатно повећава температуру фетуса (51).

Након рођења интраутерусни резервоар телесне топлоте и размена топлоте преко плаценте се губи. Ново окружење постнатално је без термичке подршке, хладно и влажно. Непосредно по рођењу спољна температура је око 10 °C нижа од "*in utero*" температуре. Опстанак у спољашњој средини је могућ ако се стварање топлоте вишеструко повећа. Централна температура може да падне значајно и брзо. Рапидно хлађење може довести до пада телесне температуре за 0,2 - 1,0 °C у минути, што зависи од гестацијске старости и фактора окружења (48, 51-53).

Новорођенчад мале телесне масе, превремено рођена деца имају отежану топлотну адаптацију, у већем су ризику за хипотермију (8, 46-49). Утицај ране хипотермије код еутрофичне терминске новорођенчади и даље је предмет контраверзи. Код

новорођенчади са рестрикцијом интраутерусног раста која се развија током касног другог и у трећем триместру, смањено је магационирање феталних нутритивних глуконе и масних киселина у облику гликогена и масти. По рођењу регулација њихове телесне температуре је измењена. Иницијално, интраутерусно, услед утероплацентне инсуфицијенције, ИУЗР плодови имају повишену температуру, јер је смањена елиминација топлоте услед неадекватне функције плаценте (51). Катехоламини као контрарегулаторни хормони блокирајућих фактора за липолизу, подстичу липолизу и продукцију топлоте (21). Плод пати од хипертермије. Након рођења услед хладног окружења у већем су ризику од рапидног хлађења, имају уже границе термонеутралне средине у односу на еутрофичну новорођенчад (46-53).

Новорођенчад са ИУЗР, предиспонирана су за хипотермију услед слабије развијеног поткожног масног ткива (недостатак енергетског алтернативног супстрата у продукцији енергије), недостатка мрког масног ткива у чијим се митохондријама у условима термалног стреса под утицајем тиреоидних хормона одвија процес термогенезе, редукције скелетне мишићне масе те смањене способности подрхтавања мишића, веће површине тела у односу на телесну масу и већих могућности за губитак топлоте путем одавања у околину, веће главе у односу на тело која је најбоље је васкуларизована (75% губитака потиче од непокривене главе), брзог исцрпљивања енергетских ресурса услед убрзаног метаболизма глуконе, оскудних резерви гликогена, смањене секреције инсулина, неразвијености вазомоторног механизма, честог коришћења анестетика у порођају (1, 2, 7, 49-53).

Неразвијеност аутономног нервног система, немогућност периферне вазоконстрикције као терморегулаторног одговора, резултује потешкоћама у регулисању температуре у хладном окружењу, особито код претерминске новорођенчади са ИУЗР. Ако температура падне, покреће се аутономни нервни систем и продукује се топлота. Али, ако се стрес настави оскудно смеђе масно ткиво бива разграњено и новорођенче постаје хипотермично, хипоксично и хипогликемично (46, 47, 54, 55).

Хипотермија доводи до смањења базалног метаболизма, хипогликемије, хипоксије, ацидозе, оштећења ендотела капилара и епитела алвеола, смањења синтезе сурфактанта, појачане разградње постојећег, продубљивања респираторног дистреса, поремећаја коагулације, шока (8, 46, 47).

У клиничкој слици расхлађеног новорођенчета када је централна телесна температура испод  $36,5^{\circ}\text{C}$  и ниже, кожа је мраморизована, бледа и хладна, примарно периферије, а затим и тела (тело се расхлађује у последњој фази), плач је слаб, карактеристично је одбијање хране, летаргија, оскудна спонтана моторика, повраћање, дистензија абдомена, склередем, продужено време капиларног пуњења (дуже од 3 секунде), повећана је потреба за додатним кисеоником, дијагностикује се метаболичка ацидоза, тахикардија, хипогликемија, апнеје, брадикардија, слабији респираторни покрети, поремећај свести, конвулзије, кома, олигурија, крварење на месту убода, шок (44, 48, 49).

Аксиларно мерење телесне температуре обавља се током три минута, а мора се прочитати у року од 10 секунди по престанку мерења. Периферна температура новорођенчади у интензивној нези, мери се преко централног монитора сондом постављеном на стопало и/или на кожу абдомена изнад јетре у супином положају, или на кожу леђа у проном положају (разлика у измереној температури може бити  $1-2^{\circ}\text{C}$ ).

Класификација степена хипотермије, заснована на мерењу телесне температуре новорођенчета извршена је на благу хипотермију (од 36.0 до 36.4 степена Целзијуса), умерену хипотермију (од 32.0 до 35.9 степена Целзијуса) и тешку хипотермију (испод 32.0 степена Целзијуса) (44).

#### 1.4.2. Перинатална асфиксија

Асфиксија је „стање поремећене размене гасова пре, за време или непосредно после рођења, које, ако потраје, изазива прогресиван пад  $\text{PaO}_2$ , пораст  $\text{PaCO}_2$  и ацидозу“ (Америчко друштво за гинекологију и акушерство) (8). У 90% случајева перинатална асфиксија подразумева феталну асфиксију, само у 10% случајева то је постнатални поремећај (8).

Док је појам асфиксија резервисан за удружено стање хипоксије, хиперкапније и ацидозе, појам хипоксија се односи на стања недостатка кисеоника без пратеће ацидозе (56, 57).

Хипоксемија и исхемија као најчешћи патолошки ентитети код смањене перфузије у фетоплацентарном васкуларном кориту, могу довести до хипоксије када анаеробна

гликолиза захвата периферне органе и асфиксије, када анаеробни метаболизам захвата и централне органе (58). Ишемија је смањење ткивне перфузије, са последичним смањењем кисеоника и глукозе у потребним количинама, које доводи до органског оштећења (57).

При нормалном порођају присутан је изванредан степен хипоксије и ацидозе. Ова колебања гасова у артеријској крви ипак су блага и реверзибилна, па се верује да ова „транзитрна асфиксија“ има физиолошку улогу у припреми фетуса за почетак нормалног дисања (59, 60). Већина деце (више од 95%) савладава ову препреку без већих проблема. Само мањи број, захтева активну помоћ при започињању првих удаха и почетку врло важне алвеоларне вентилације (што је заправо услов за опстанак у новој средини) (59, 60).

Код хуманог новорођенчета, често је врло тешко одредити трајање хипоксије и њен интензитет у току самог порођаја. Удео аноксије (хипоксије) покушава се мерити степеном асфиксије код новорођенчета (56, 57, 59).

Сва сложеност дефиниције асфиксије/хипоксије/исхемије, најбоље се огледа у препорукама бројних аутора, у прецизнијој дијагнози асфиксије, синтезом клиничких знакова и биохемијских параметара (56, 61-63). Током порођаја на феталну асфиксију указују појава меконијума у амнионској течности (зелено пребојена плодова вода), поремећај срчаног рада фетуса и развој феталне ацидозе (8).

Перинатална асфиксија је убедљиво најчешћи клиничко неуролошки ентитет у новорођенчади са ИУЗР (8). Између 30-40% новорођенчади са ИУЗР постнатално показују асфиксију различитог интензитета, не само због хроничне интраутерусне хипоксије, већ и због ниске толеранције утерусних контракција. Знатно је чешће заступљена код асиметричног типа ИУЗР (8).

У основи асфиксије фетуса који заостаје у интраутерусном расту, јесте прогресивна ткивна хипоксија мајке, инфузиона ацидоза плода, смањена циркулаторна размена на нивоу инсуфицијентне постељице (8, 64).

У условима респираторне ацидозе када се нагомилава угљен диоксид у феталној крви, стање и опстанак плода зависи од плацентне функције, зрелости пуферских система плода и могуће компензације. Декомпензовање ових механизма доводи до прогресивне ацидозе. Компензаторна матурација регулационог механизма одржавања метаболичке хомеостазе плода, до одређене мере компензује ово стање, да би се затим

јавила прогресивна хипоксија плода а ацидоза из респираторне прешла у мешовиту и метаболичку (64). Убрзана потрошња глукозе у анаеробним условима доводи до повећане продукције киселих продуката њеног метаболизма (лактати, пирувати, бета хидроксибутерна киселина) и ацидозе фетуса (8, 64).

Прогресивна хипоксемија и или исхемија у асфиктичне новорођенчади може потенцирати развој хипоксично исхемичне енцефалопатије, реналне тубуларне некрозе, некротичног ентероколитиса, перзистентне феталне циркулације, перзистентне плућне хипертензије. Дефинитивна прогноза ових постасфиктичних стања је крајње неизвесна (8, 36, 37).

### 1.4.3. Хипогликемија

Хипогликемија се дефинише као она вредност глукозе у крви при којој долази до поремећаја мождане функције. Неурофизиолошка испитивања показала су да је то гликемија испод 2,6 mmol/l за све узрасте, рачунајући и новорођенче (8, 46, 48) Хипогликемија представља најчешћи метаболички дисбаланс код новорођенчади са ИУЗР (12-24 пута је чешћа у односу на целокупну неонаталну популацију) (1,8, 46, 48).

Симптоматологија хипогликемије се углавном манифестује у првих 24-72h по рођењу (8). Не специфична је (симптоми иритације ЦНС), па диференцијално дијагностички долазе у обзир и друга обољења која дају сличну клиничку слику (хипокалцемија, полицитемија, хипоксијско исхемијска енцефалопатија, сепса, менингитис) (8).

Код фетуса који заостаје у расту, хипоксемија и/или исхемија услед смањене перфузије у фетоплацентарном васкуларном кориту, активирају процес гликогенолизе у циљу очувања хомеостазе у крви фетуса, тако да су њихове резерве гликогена занемарљиво мале и брзо се исцрпљују (1,5). Битне енергетске резерве као што су триглицериди и гликоген, уграђују се у фетус током неколико последњих недеља пренаталног живота. Гликоген је у јетри присутан у 34. н.г. само 1,1g, у 38. н.г. 2,6g, а са 40 н.г. већ 6,5g (15). Процес глуконеогенезе код плодова са ИУЗР, не поправља битно хомеостазу глукозе, пошто је доток аминокиселина недовољан услед поремећеног њиховог енергетски зависног активног транспорта и смањене искористљивости у глуконеогенези (8).

Инцидента хипогликемије је директно пропорционална степену ИУЗР и неупоредиво је најзаступљенија код превремено рођених неонатуса са ИУЗР (15-25%) (8, 37, 46-48).

Након рођења, ако дође до повећања разградње глукозе (хипоксија, хипотермија) на пренаталну хипогликемију уз истрошене резерве гликогена, а због недовољне глуконеогенезе и уноса глукозе, надовезује се постнатална хипогликемија и има велики удео у морбидитету новорођенчади са ИУЗР (8).

#### 1.4.4. Хипокалцемија

Хипокалцемија се у неонаталном узрасту дефинише као вредност укупног калцијума нижа од 1,7 mmol/l и јонизованог нижа од 1 mmol/l. Новорођенчад са хипокалцемијом испољавају иритабилност, тремор, хиперрефлексију, ковулзије, могућ је стридор и ларингоспазам (4, 37, 64).

У физиолошким условима, активним транспортом обезбеђује се виши ниво калцијума у крви фетуса него код мајке, како би се обезбедила минерализација костију. Лако повишени нивои калцијума у крви плода, узрок су релативном хипопаратиреоидизму у првим данима након рођења и испољавању симптома хипокалцемије (4, 37, 46, 64).

Постнатална хипокалцемија код новорођенчади са ИУЗР, последица је хипоксичне регресије паратиреоидне жлезде. Недовољан доток калцијума, магнезијума, фосфора, услед плацентне инсуфицијенције, код плодова са интраутерусним заостајањем у расту, ремете физиолошки процес минерализације костију условљеног одговарајућим балансом паратиреоидног хормона, калцитонина, витамина Д (4). У циљу побољшања скелетне минерализације постнатално, екстрацелуларни калцијум прелази у интрацелуларни простор што изазива симптоме хипокалцемије у 30-40% новорођенчади мале телесне масе (4).

Корекција метаболичке и респираторне ацидозе, код новорођенчета са асфиксијом или респираторним дистресом, доводи до промптог преласка калцијума из екстра у интрацелуларни простор и испољавања хипокалцемије другог и трећег дана након

рођења (37, 64). Хипокалцемија код новорођенчади са ИУЗР, манифестује се најчешће током прва три дана по рођењу - рана хипокалцемија (4, 37, 64).

#### 1.4.5. Полицитемија

Учесталост полицитемије, код новорођенчади са нормалним интраутерусним растом, износи 4%, док је код новорођенчади са интраутерусним застојем у расту заступљена од 18% до 40% (1, 2, 4). О полицитемији, код новорођенчади са ИУЗР, говори се, када је венски хематокрит изнад 65% или капиларни изнад 75% (1, 2, 4).

Полицитемија код новорођенчади са ИУЗР, настаје као компензаторни одговор на хроничну интраутерусну хипоксију фетуса, која доводи до појачане продукције еритропоетина и следственог повећања броја еритроцита - примарна полицитемија, или као секундарна полицитемија, а као последица фето феталне трансфузије код близаначке трудноће (*twin-to-twin transffusion syndrom*), матернално - феталне трансфузије, перинаталне асфиксије, дехидратације (4).

#### 1.4.6. Хипервискозни синдром

Хипервискозни синдром представља мултисистемски одговор на повишене вредности хематокрита (за две СД изнад физиолошких) (4, 8, 36). Новорођенче испољава симптоме респираторног дистреса (тахипнеа, диспнеја), или конгестивних срчаних мана (цијаноза, висока зависност од кисеоника, повећана јетра, едеми), иритације централног нервног система (врискав плач, тремор, хипертонија, конвулзије) или депресије централног нервног система (летаргија, хипотонија, успорено реаговање) или различиту симптоматологију од стране дигестивног система (повраћање, метеоризам, некротични ентероколитис, паралитички илеус) (4, 8, 36).

Код новорођенчета са ИУЗР, вредности венског хематокрита изнад 70% код асимптоматске полицитемије, или изнад 65% код испољеног хипервискозног синдрома, захтевају парцијалну ексангвинотрансфузију. Нелечени хипервискозни синдром може довести до тромбоемболијских компликација (4).



#### 1.4.7. Хипопротеинемија

Услед смањеног довода и појачаног катаболизма аминокиселина, фетуси који заостају у расту, имају ниже вредности укупних протеина, особито албумина. Међутим, због смањене количине екстрацелуларне течности код новорођенчади са ИУЗР, честе су лажно повишене вредности серумских протеина (1, 2, 4, 8).

Код ИУЗР карактеристично је повишен ниво азотних материја, амонијака, урее, мокраћне киселине што указује на катаболизам протеина, уз снижен ниво укупних протеина, преалбумина, имуноглобулина па је снижен и хуморални и целуларни имунитет код новорођенчади, посебно из трудноћа компликованих прееклампсијом код мајке (4, 8).

#### 1.4.8. Респираторни дистрес синдром

Респираторни дистрес синдром (РДС) је акутно примарно обољење плућа настало као последица недостатка сурфактанта. Клиничка слика подразумева цијанозу на собном ваздуху, тахипнеју (број респирација више од 60/минуто) и знаке отежаног дисања - диспнеју. Углавном се везује за превремено рођену децу (46, 65).

Респираторни дистрес синдром је упркос очекивањима, једна од најчешћих перинаталних компликација код новорођенчади са ИУЗР (46, 65). Хронични дистрес фетуса који доводи до заостајања у расту, изазива повећану секрецију ендогених глукокортикоида, али и поред тога, убрзана матурација плућа изостаје. Хипоксија фетуса доводи до вазоконстрикције крвних судова плућа, лоше перфузије плућног ткива, слабог реаговања како на ендogene тако и на екзогене дате кортикостероиде и коначно је смањено стварање сурфактанта (65).

Хипоксемија и или исхемија повећавају вулнерабилност незрелог плућног ткива и пропустљивост алвеолокапиларне мембране и доприноси стварању хијалиних мембрана, тако да је инциденца РДС код ИУЗР обрнуто пропорционална гестацијској старости и перцентилима заостатка у расту плода (65). Прогностички аспекти РДС код новорођенчади са ИУЗР су веома слични онима без ИУЗР (65). Дијабетес мајке и перинатална асфиксија додатни су фактори ризика за неповољан исход код РДС (65).

Бронхопулмонална дисплазија је три до четири пута чешћа код претерминске новорођенчади са ИУЗР (65).

#### 1.4.9. Некротични ентероколитис

Некротични ентероколитис настаје као запаљенски процес ледиране цревне слузокоже, услед хипоксичног и/или исхемичног оштећења слузокоже црева, хипоперфузије код редистрибуције крвотока интраутерусно, полицитемије и прераног почетка исхране хиперосмоларним млечним формулама код новорођенчади са ИУЗР (8). У 25% случајева, могу се у хемокултурама изоловати грам-позитивне и грам-негативне бактерије (4). Учесталост инфекција обрнуто је сразмерна гестацијској старости и степену застоја у расту. Неспособност имунског система за потпун и адекватан одговор, стоји у основи веће инциденце инфекција код ове категорије новорођенчади. Инфекције често имају фудроајантан ток (8).

Колонизација бактерија доводи до појачане секреције вазоактивних амина, вазоконстрикције крвних судова, до накнадне исхемије те се развија *circulus vitiosus* и долази до развоја клиничке слике некротичног ентероколитиса са пнеуматозом цревног зида и могућом перфорацијом зида црева (8).

#### 1.4.10. Хипербилирубинемија

Хипербилирубинемија представља повећање концентрације билирубина у серуму изнад граничних вредности, које зависе од донесености, постнаталног доба и здравственог стања новорођенчета. Билирубинемија је клинички видљива када су вредности серумског билирубина више од 68-86  $\mu\text{mol/l}$ . Доказује се мерењем концентрације билирубина у серуму (66, 67).

Хипербилирубинемија настаје услед повећаног стварања, смањеног преузимања билирубина од стране хепатоцита, смањене коњугације, неадекватне ентерохепатичне циркулације, смањеног излучивања билирубина. Забрињавајући праг зависи од животног доба, степена матуритета, и здравственог стања. Јавља се код око 25-50% терминске и 80-87% претерминске новорођенчади. Патолошка стања која повећавају

ниво серумског билирубина јесу ацидоза, хипоксија, асфиксија, хипоалбуминемија (66, 67).

#### 1.4.11. Интракранијална хеморагија

Интракранијална хеморагија се испољава код више од 50% новорођенчади мале телесне масе гестацијске старости 25-30 г.н. (4, 8, 68). Клиничка слика и последице, зависе од опсежности крварења и венстрикуларне дилатације. Деца са интракранијалном хеморагијом I и II степена имају добру прогнозу, док хеморагија III и IV степена (интравентрикуларна и/или перивентрикуларна) код 40% деце има за последицу теже поремећаје у психомоторном развоју. Перивентрикуларни хеморагични инфаркти и перивентрикуларна леукомалација су најтеже патоанатомске последице интракранијалних крварења (4, 68).

Пораст нивоа цитокина *IL-6* и адхезионих интегрина у серуму указују на развој перивентрикуларне леукомалације код превремено рођене деце са ИУЗР (69). На деструктивне лезије мозданог паренхима упућује и стални пораст протеина *S 100 B* у урину, током првих седам дана након рођења код новорођенчади са ИУЗР (27).

Антенаталне превентивне мере подразумевају превенцију превременог порођаја и транспорт „*in utero*“ (4, 68).

#### 1.5. Метаболичка адаптација

Метаболизам је биохемијски процес стварања енергије. Нормалан ћелијски метаболизам је аеробни и захтева глукозу и кисеоник, као супstrate за производњу енергије. Када настане хипоксија, започиње анаеробни метаболизам. Супстрат за анаеробни метаболизам је гликоген. Ово је само резервни пут стварања енергије, далеко мање ефикасан. Код фетуса који заостаје у расту у условима хроничне хипоксемије долази до хипоксије, активирања анаеробног метаболизма, односно анаеробне гликогенолизе (48, 52).

Одмах по рођењу, прекида се веза са мајком као извором глукозе као неопходним горивом за метаболизам. Дејство стресних фактора (хипоксије и хипотермије) повећава потрошњу глукозе. Први извор глукозе у тој ситуацији је гликоген јетре, чија количина се повећа од осме недеље трудноће до порођаја 15 пута. Иако је гликогенолиза у току, већ у првом и другом сату након рођења (управо у моменту када гликемија достиже најнижу вредност) започиње и глуконеогенеза. Ова два процеса су једини извори енергије пре него што почне исхрана. Гликогенолиза обезбеђује око 30% потреба за глукозом, а за остатак је одговорна глуконеогенеза. Прекурсори глуконеогенезе су лактат, аланин и глицерол, који обезбеђују 30%, 5–10% и 5–7% глукозе, респективно добијене овим биохемијским процесом. Резерве гликогена у јетри новорођенчета се истроше за просечно 12 сати. Даље одржавање нормогликемије омогућава глукоза из млека или ендогено створена у процесу глуконеогенезе (48).

Лактати су резервни извор енергије, нарочито у прва два до три сата након рођења. Новорођенче подмирује 70% енергетских потреба из глукозе, а 30% из кетона и лактата. Захваљујући резервним изворима енергије, новорођеначке хипогликемије су најчешће асимптоматске (48).

Већ у првом дану након рођења, важан извор енергије постају масти. У осмом сату након рођења, упркос нормалној концентрацији слободних масних киселина, још увек се не одвија липолиза. Липолиза почиње од 12. сата након рођења. У првих два сата долази до наглог пада концентрације инсулина и пораста глукагона (гликогенолиза). Пораст концентрације глукагона, један до два сата касније прати пораст и других хормона који утичу на процесе гликогенолизе, глуконеогенезе и липолизе: адреналина, хормона раста и кортизола. Истраживањима на анималном моделу је доказано да липолизу у раном новорођеначком периоду подстиче и пораст концентрације адипонектина и лептина. Новорођенчад са ИУЗР имају ниже концентрације лептина. Енергична липолиза је важан аспект метаболичке адаптације новорођенчета и има пуни смисао у сазнању да после неколико дана од рођења доминантан извор енергије за срчани рад представља оксидација масних киселина (48).

*Aylott Merion* у својим радовима о метаболичкој адаптацији код новорођенчади мале телесне масе, указује да термална, гликемијска стабилност и успостављање нормалног дисања, три су кључне физиолошке функције, у тесној су вези и чине такозвани неонатолошки енергетски троугао (НЕТ). НЕТ даје увид у три најбитније физиолошке потешкоће у транзитном периоду метаболичке адаптације који обухвата првих 6 -12

сати након рођења. То је период када се новорођенче припрема на живот, након живота „*in utero*“. Неонатална хипотермија, хипогликемија и хипоксија чине патолошку варијанту енергетског троугла ("3X") и нису патолошка стања појединачно. Проблеми у једном елементу енергетског троугла проузрокује проблем у друга два. Они су показатељи немогућности адаптације из феталног статуса трансплацентарног уноса глукозе, топлоте, кисеоника, на екстраутерусно окружење (46, 47).

Након рођења функционално незрели ензимски систем глуконеогенезе и дејство стресних фактора (хипоксије и хипотермије), надовезује се на пренаталну угроженост плода, повећава се потрошња глукозе и оскудних резерви гликогена што им даје склоност ка хипогликемији, хипотермији, хипоксији (46-48, 52).

Испитивања метаболичке адаптације превремено рођене деце и деце са малом телесном масом, указују на следеће - још увек је отворено питање способности за глуконеогенезу ове категорије новорођенчади. Када је реч о искоришћавању масти, доказано је да је способност за стварање енергије на овај начин значајно мања (21).

Претходне чињенице указују да је метаболичка адаптација новорођенчади са малом телесном масом одложена и отежана у односу на терминско еутрофично новорођенче. Међусобно испреплетани поремећени механизми глукозне хомеостазе, респираторне адаптације и термалне стабилности, њихове узрочно последичне везе стоје у основи високог удела патолошког НЕТ, као показатеља неадекватне метаболичке адаптације код новорођенчади са ИУЗР, што ће бити предмет истраживања ове студије.

Одмах по рођењу долази до вишеструког повећања парцијалног притиска кисеоника и интензитета метаболизма, односно брзине стварања енергије. Према скоријим сазнањима, ове процесе на ћелијском нивоу прати вишеструко повећање броја митохондрија које има двоструко користан ефекат: повећање оксидационог метаболизма, али и заштиту од хипероксије, која најштетнији утицај током животног века има у новорођеначком узрасту (46, 47, 52).

Код новорођенчади са ИУЗР како су оскудне резерве мрког масног ткива у чијим се митохондријама одвијају оксидативни процеси и производња енергије, снижена је и производња енергије и заштита од оксидационог стреса (52, 70).

## 1.6. Пренатална дијагностика плодова са ИУЗР

Висок перинатални морбидитет, висока учесталост трајних неуролошких оштећења, не тако ретке импликације у адултном периоду, захтевају од перинатолога рано пренатално откривање плодова са ИУЗР, рану примену терапијских поступака у циљу елиминисања патолошког узрока, смањења нежељених дејстава, као и правовремену одлуку о времену и начину завршетка порођаја. Диференцијална дијагноза ИУЗР је комплексна, уколико није могуће детектовати патолошки фактор који успорава раст (3, 8, 11, 12, 71, 74, 75).

Перинатална дијагностика ИУЗР обухвата перинаталну анамнезу (животно доба, паритет, раније рађање новорођенчади мале телесне масе, болести зависности, обољења мајке пре трудноће, послови које обавља на радном месту, начин исхране, појава ране смрти новорођенчади и одојчади, антрополошки статус, навике и болести супруга, социоекономски статус), одређивање клиничких параметара (висине фундуса утеруса, мерење обима трбуха), одређивање биохемијских маркера - они који су у рутинској употреби: *MMS - multiple marker screening* (повећање нивоа алфа фето протеина -*αFP*, повећање нивоа хуманог хорионског гонадотропина-*HCG*, снижење нивоа некоњугованог естриола - *E3*), ултрасонографски параметри (биометрија плода, анатомија плода, биофизички профил, доплер утериних артерија-*aUt*, доплер индекси у умбиликалној артерији-*aUm* као и у средњој можданој артерији - *aСМ*, амниофлуидни индекс-*AFI*); они који нису у рутинској употреби: хумани плацентни лактоген (*HPL*), тест оптерећења дихидроепиандостероном (*DHAS*), фетални инсулин, *C* пептид, индекс 3 метилхистидин/креатинин-*3MH/Cr*, фетални соматомедин, *insulin - like growth factor-1 - IGF-1*, *insulin - like growth factor binding protein-3 - IGFBP-3*, хумани плацентни фактор раста – *LPGH* (11, 40, 71-75).

За валидност резултата у дијагностици ИУЗР, значајна су само серијска одређивања код многих биохемијских маркера, што је ограничило њихово рутинско коришћење у дијагностици како због дужине трајања, инвазивности и високе цене (серијске амниоцентезе: *C* пептид, *3MH/Cr*; серијске кордоцентезе: фетални инсулин, фетални соматомедин, *IGF-1*, *IGFB-3*) (71, 74, 75).

У циљу добијања што поузданијих предиктора у евалуацији ИУЗР, прибегло се повезивању више биохемијских маркера водећи рачуна о једноставности добијања

узорака за анализе, могућности брзог одређивања и финансијске прихватљивости (40, 71).

Тако, у оквиру *MMS* теста, истовремено повећање нивоа алфа фето протеина и хуманог хорионског гонадотропина, уз ниске вредности концентрације некоњугованог естриола представља поуздан предиктор за ИУЗР (сензитивност износи 94%-99%) (40, 71).

Инвазивне дијагностичке методе (амниоцентеза, кордоцентеза) код ИУЗР, значајне су само када треба донети одлуку да ли прекинути трудноћу и да ли спречити царски рез (SC) (код сумње на *Down Sy*, *Turnerov Sy*, пре 28 н.г.; леталних хромозомских аберација: тризомије 13, 18, без обзира на гестацијску старост). Присуство структурне малформације или више софт маркера код плодова малих за гестацијско доба представља индикацију за кордоцентезу. Изоловани софт маркери, нису индикација за кариотипизацију, али јесу индикација за експертски преглед анатомије плода (71-73).

Ултразвук (УЗ) је и данас незаменљива метода у откривању ИУЗР. Ултразвучна дијагностика је комплексна, јер не постоји униформно испољавање и стандардни сет дијагностичких критеријума (4, 15, 71).

Питања на која треба одговорити при УЗ прегледу плодова малих за гестацијско доба јесу: да ли је плод конституционо мали, да ли је могуће постојање анеуплоидије или друге патологије плода, да ли се ради о плацентном ИУЗР, да ли је плод способан да преживи. Серијски УЗ прегледи, клинички подаци, *MMS* тест дају одговоре на ова питања (40,71-73, 75).

Да се ради о конституционално малом плоду, говори одсуство фактора ризика код мајке, нормалне вредности скрининга првог ( нухална транслусценција, слободни  $\beta$  *HCG*, *PAPP*) и другог триместра (укупни *HCG*, *αFP*, естриол), биометрија указује на лакши степен застоја у расту и симетричан раст, који описују нормалне вредности параметара пропорционалности. Анатомија плода је нормална, софт маркери одсутни. Биофизички профил има нормалне вредности 10/10 или 8/10. Обавезно је присуство нормалне количине амнионске течности, плацента нормалне величине, степена матурације, доплер индекси су нормални (71, 75).

Ултразвучни параметри у детекцији плацентног (асиметричног) ИУЗР јесу смањен *AFI*, патолошка морфологија плаценте, патолошка позиција, патолошки доплер индекси у *aUt* и *aUm* (71-73).

За асиметричан ИУЗР постоје ризични фактори: пуерперијумом изазвана хипертензија (*PIH*), анти фосфолипидни синдром (*AFLS*), верификоване тромбофилије, системски лупус (*SLE*), повећана концентрација алфа фето протеина и  $\beta$ *HCG*, акушерска анамнеза (пreekлампсија, у претходним трудноћама смрт плода интраутерусно- *FMU*, ИУЗР, анеуплоидија) (11, 71-73).

Доплерски индекси у артерији утерини и умбиликалној артерији имају предност у дијагностици ИУЗР, јер се изван број ИУЗР детектује раније, док још биохемијски показатељи не показују одступање од нормале. Патолошки доплерски параметри појављују се више дана, па и недеља, пре појаве патолошких налаза кардиотокографије и/или биофизичког профила на време сигнализирајући који су плодови најугроженији. У процени прогресивне хипоксије која постоји код плодова са ИУЗР елементи биофизичког профила сукцесивно постају патолошки, што га чини значајним у процени виталности плода који заостаје у расту. Кардиотокографија (*CTG*) и биофизички профил, дијагностикују дистрес када је већ присутна хипоксија централног нервног система. Доплер детектује хемодинамске промене које претходе хипоксији централног нервног система (71-73).

Укључивање доплер параметара *aUm* у клиничке протоколе доводи до смањења перинаталног морталитета код фетуса са ИУЗР до 38% (71-73).

Ултрасонографско праћење раста плода, одређивање вредности параметара пропорционалности (количника обима главе и абдоминалне циркумференце *HC/AC* и количника дужине фемура и обима абдомена *FL/AC*) представљају и данас методе избора у верификацији ИУЗР. Коришћењем ових величина могуће је егзактно утврђивање поремећаја у расту фетуса у 71%-96% случајева. Зависно од гестацијског доба 10%-15% је лажно позитивних. Индекс односа *HC/AC* који се разликује за више од 2СД од нормалног са великом вероватноћом указује на асиметричан тип ИУЗР (15, 71).

#### 1.7. Принципи збрињавања новорођенчади са интраутерусним застојем у расту

Принципи збрињавања новорођенчади са ИУЗР подразумевају, осим општих поступака у збрињавању новорођенчади (правилна реанимација и тријажа) и првенцију



најчешћих обољења карактеристичних за ову категорију деце, што подразумева превенцију хипотермије, хипогликемије, некротичног ентероколитиса (44, 46-49).

Брзо предузимање мера за спречавање губитака топлоте, један је од основних поступака у збрињавању новорођенчета са ИУЗР (46, 47). Превенција хипотермије подразумева поштовање стандардних мера познатих као „топли ланац“: посушивање коже (суве, стерилне, загрејане компресе), коришћење полиетиленских врећица за спречавање губитака топлоте, повијање, стављање капице, мерење тако повијеног детета, прво купање и уклањање сирастог маза одложити 24h након рођења, све медицинске поступке изводити на реанимационом столу са инфрацрвеним грејачем, обезбедити термонеутралну средину (инкубатор), транспортовати искључиво у транспортном инкубатору (44, 49, 31, 76, 77).

Терапија хипотермије, подразумева постепено загревање брзином од  $0,5^{\circ}\text{C/h}$  (брзо загревање може довести до апноичних криза), корекцију метаболичких поремећа, корекцију електролитних поремећаја, адекватан ентерални унос (44).

Превенција хипогликемије, подразумева рано започињање храњења (уколико је могуће - подоји унутар 30 минута након рођења) и то у интервалима од два до три сата. Ако мајка не може да доји, користити стандардне млечне формуле обогаћене шећером (1,5g шећера у 30 ml млека) на два до три сата. Током прва три дана након рођења гликемију контролисати на шест сати (ризик за настанак хипогликемије код ИУЗР највећи у току првих 24-72h) (1, 46-48).

За новорођенчад која развију хипогликемију и поред адекватног ентералног уноса, саветује се континуирана инфузија 10% глукозе: 6 до 8 mg/kg/min планирати за 12 - 24h. У терапији хипогликемије може се ординирати болус 200 mg/kg 10% глукозе интравенски, а затим континуирана инфузија 6-8mg/kg/min (1, 24, 42, 46-48, 79).

Превенција некротичног ентероколитиса, подразумева рано започињање подоја када год је могуће код новорођенчади гестацијске старости изнад 35. гестацијске недеље, опрезна ентерална исхрана мајчиним млеком код новорођенчади тријажираних у јединице интензивне неге, а парентерална нутриција код новорођенчади ТМ на рођењу испод 1200g, као и код новорођенчади гестацијске старости испод 30 гестацијских недеља (42, 46).

Индикације за смештај новорођенчета у јединицу интензивне неге, обухватају симптоматско новорођенче (потреба за реанимацијом, развој раног респираторног

дистреса, полицитемичан аспект, документована хипогликемија) и асимптоматско новорођенче (тежак ИУЗР - група специјалног ризика, ТМ на рођењу испод 1800g, гестацијска старост испод 34 н.г.) (8).

Основна лабораторијска испитивања укључују одређивање гасног и ацидобазног статуса, биохемијска испитивања (гликемија, електролити, укупни протеини, албумини серума), хематолошке анализе (комплетна крвна слика, C реактивни протеин) (8, 11). Остала испитивања врше се према индикацијама, а обухватају коагулациони скрининг, бактериолошка, вирусолошка, TORCH, генетска, метаболичка, имунолошка испитивања (8, 11).

## 1.8. Прогноза

### 1.8.1. Прогноза телесног раста

Нутритивне манипулације у раном развојном добу (фетус, новорођенче), имају снажне ефекте не само на актуелно здравље, већ и на болести у одраслом добу, репродуктивну функцију и дужину живота. Поред матерналних нутритивних фактора током гестације, квалитет перинаталне исхране, значајно утиче на каснији развој новорођенчета са ИУЗР (79).

Највећи број деце, која су рођена као мала за гестацијско доба, достигне своју висину у складу са својим генетским потенцијалом, током прве две године након рођења, док 8-10% новорођенчади са ИУЗР не постиже довољно интензиван раст за достизање уобичајених опсега телесне висине (8, 28, 79, 80).

Рани раст у првих неколико месеци је фундаменталан за касније здравље и конституцију деце рођене као „мала за датум“. Реално би било очекивати да ће након рођења, престати да делују неповољне околности које су компромитовале раст и да ће новорођенче наставити да убрзано расте. И заиста, током прве две године настаје убрзање раста (engl. *catch-up growth*), које је најупадљивије у првих шест месеци (8, 28, 79, 80). Међутим није увек тако, од 15% до 20% новорођенчади са ИУЗР заостаје у расту за својим вршњацима до навршене четврте године, а 7,9% и до осамнаесте

године живота (8, 79, 81, 82). Изостанак убрзања раста у прве две године, за око 50% деце значи заостајање у расту у адултном периоду.

Главни регулатор постнаталног раста је хормон раста (*GH*), који се пулсативно лучи из предњег режња хипофизе. Охрабрујући су резултати који указују на повољан ефекат примене хормона раста код деце са ИУЗР и ниским растом, мада су још увек предмет разматрања (8, 79, 82-85).

### 1.8.2. Неуролошки развој

Редукована фетална оксигенација и нутриција, имају неповољне ефекте на развој и диференцијацију неурона. Смањен број можданих ћелија (15-40%) новорођенчади са симетричним обликом ИУЗР, одговоран је за заостајање у психомоторном развоју и смањене когнитивне способности код ове деце (79, 82).

Коефицијент интелигенције у узрасту од седам година показује ниже вредности код деце са ИУЗР (1,79, 82). Поремећаји понашања, углавном по типу хиперактивности, дефицит пажње, тешкоће у говору, неспособност брзог сналажења, смањена креативност, карактеристична је за децу са ИУЗР, а индикативно је за дисфункцију фронталног лобуса мозга (27).

Испитивање деце са асиметричним обликом ИУЗР, показује да неуролошки развој више зависи од перинаталних компликација, него од степена заостајања у расту (1).

Церебрална парализа код деце са ИУЗР је 4-6 пута чешћа у односу на децу са нормалном телесном масом на рођењу (1, 8, 13, 81, 82). Учесталост је повећана ако су мајке биле старије од 35 година или новорођенчад испод 33. недеље гестације са лезијама перивентрикуларне беле масе (79, 82). Поједини аутори сматрају, да је око 40% новорођенчади неуролошки измењено (хипертонија, хипотонија, дистонија, хиперекситабилност) и да је синдром изненадне дојеначке смрти (СИДС) два пута чешћи у односу на осталу дојеначку популацију (27, 36, 37).

### 1.8.3. Обољења адултног доба

Рана адаптација на нутритивне стресоре, због способности геномског прилагођавања, наставља да се испољава и по престанку деловања стресора и/или стимулуса и преноси се на следеће генерације. Новорођенчад са малом телесном масом на рођењу, чије су адаптационе способности омогућиле преживљавање у условима хроничне интраутерусне хипоксије, представљају ризик за настанак групе поремећаја у адултном добу названих „метаболички синдром“ или синдром X (Баркер): резистенција на инсулин, хиперлипидемије, гојазност, хипертензија, коронарне болести (1, 18, 28, 30, 79, 81, 83, 86, 87).

Програмирана адаптација на измењене срединске услове према *Barkerovoj* хипотези преноси се и на следеће генерације као "метаболичко програмирање" (86).

Према Баркеровој студији, ризик од метаболичког синдрома је десетоструко већи код педесетогодишњака који су имали телесну масу на рођењу нижу од 2500g (79, 86).

## 2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ

Циљ истраживања био је испитивање учесталости и утицаја пролазне хипотермије и лоше метаболичке адаптације (кроз удружено присуство хипотермије, хипоксије, хипогликемије - патолошки НЕТ) постнаталног транзиторног периода на рани неонатални морбидитет код новорођенчади са ИУЗР.

### А) Главни циљеви испитивања

1. Испитивање учесталости пролазне хипотермије код новорођенчади са ИУЗР.
2. Упоредна анализа учесталости пролазне хипотермије између подгрупа формираних према гестацијској старости и типу застоја у расту.
3. Упоређивање фреквенција компоненти неонаталног енергетског троугла (хипоксије, хипогликемије) између студијске (новорођенчад са пролазном

хипотермијом) и контролне групе (новорођенчад без пролазне хипотермије) у транзиторном периоду метаболичке адаптације.

4. Упоређивање учесталости патолошког, нестабилног и стабилног неонаталног енергетског троугла у транзиторном периоду метаболичке адаптације.
5. Упоредна анализа учесталости најчешћих морбидитетних стања карактеристичних за новорођенчад са ИУЗР у раном неонаталном периоду, између студијске и контролне групе и у односу на варијанте НЕТ.
6. Испитивање утицаја пролазне хипотермије и утицаја патолошког НЕТ на најчешћа морбидитетна стања код новорођенчади са ИУЗР.

#### **Б) Радне хипотезе испитивања**

1. Постоји повећана учесталост пролазне хипотермије код новорођенчади са ИУЗР.
2. У подгрупи касне претерминске новорођенчади и подгрупи са асиметричним ИУЗР повећана је учесталост пролазне хипотермије.
3. Постоји повећана учесталост хипоксије и хипогликемије у студијској у односу на контролну групу у транзиторном периоду метаболичке адаптације.
4. Постоји повећана учесталост патолошког и нестабилног НЕТ у односу на стабилан НЕТ у транзиторном периоду метаболичке адаптације код новорођенчади са ИУЗР.
5. Код пацијената у студијској групи и код пацијената патолошког НЕТ повећана је учесталост морбидитетних стања карактеристичних за новорођенчад са ИУЗР (перинаталне асфиксије, хипогликемије, хипокалцемије, респираторног дистрес синдрома, хипербилирубинемиије).
6. Постоји утицај пролазне хипотермије и утицај лоше метаболичке адаптације (патолошког НЕТ) на најчешћа морбидитетна стања код новорођенчади са ИУЗР.

### 3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

#### А) ВРСТА СТУДИЈЕ

Истраживање представља клиничку опсервациону кохортну ретроспективну студију код новорођенчади са ИУЗР, збринутих и лечених на Одељењу неонатологије ГАК „Народни фронт“ у Београду, током једногодишњег периода 2014. године.

#### Б) ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСТРАЖУЈЕ

##### Испитаници

Анализом података добијених из историја болести новорођенчади, испитаници (новорођенчад), који чине студијску и контролну групу издвојени су из популације пацијената (новорођенчади) оба пола збринутих и лечених на Одељењу неонатологије ГАК „Народни фронт“, под сумњом на ИУЗР (пренатално постављена дијагноза ИУЗР на основу акушерског УЗ прегледа, постнатално постављена дијагноза ИУЗР на основу клиничког аспекта новорођенчета, постнатално постављена дијагноза ИУЗР коришћењем перцентилне скале *Lubsencko*, постнатално постављена дијагноза ИУЗР коришћењем перцентилне скале Дурутовић-Глигоровић, хипотофична новорођенчад). Упоредивањем телесне масе на рођењу са усвојеним нормограмима за нашу популацију Дурутовић-Глигоровић, базираним на гестацијским недељама и полу, у студију су ушла новорођенчад оба пола као претерминска и терминска новорођенчад са ИУЗР чије је одступање вредности ТМ испод 10 перцентила, за дату гестацију и пол дефинисало ИУЗР.

У студију нису укључена новорођенчад са ИУЗР која су по одлуци Конзилијума за конгениталне аномалије преведена у другу установу одмах након рођења. Из студије су искључена новорођенчад са ИУЗР код којих су у раном неонаталном периоду дијагностиковане болести метаболизма или катаболичка стања (рана неонатална сепса), урођене срчане мане (УСМ) које би својом природом обољења могла утицати на резултате истраживања, као и новорођенчад која су преведена у установе терцијарног нивоа на даље лечење у раном неонаталном периоду.

## Студијска група испитаника

Ова група обухватила је претерминску и терминску новорођенчад оба пола са ИУЗР и регистрованој хипотермијом у првом сату након рођења. Пацијенти су издвојени из популације пацијената са ИУЗР, рођених у ГАК „Народни фронт“, који су испуњавали критеријуме предвиђене протоколом испитивања.

Критеријуми за укључивање пацијента у студију:

- Дијагностикован ИУЗР ( дијагноза ИУЗР постављана је упоређивањем телесне масе (ТМ) на рођењу на усвојеним популацијским стандардима криве нормалног раста за дату гестацију и пол Дурутовић-Глигоровић, где вредности ТМ испод 10 перцентила дефинишу ИУЗР).

- Присуство хипотермије у првом сату након рођења код новорођенчади са ИУЗР (аксиларно измерена температура нижа од 36,5°C)

Критеријуми за неукључивање пацијента у студију:

- Еутрофична новорођенчад
- Хипертрофична новорођенчад
- Новорођенчад за коју је по одлуци Конзилијума за конгениталне аномалије саветовано превођење у другу установу одмах након рођења (УСМ и друге конгениталне аномалије)

- Новорођенчад са ИУЗР и нормалном телесном температуром након рођења или хипертермијом ( аксиларна температура од 36,5°C до 37,0°C и више од 37,0°C)

Критеријуми за искључивање пацијента из студије

Пацијент је искључен из студије у следећим случајевима:

- Повреда протокола
- Одлука истраживача (рана сепса, УСМ, дијагностиковане у току раног неонаталног периода)

### **Контролна група испитаника**

Ова група обухватила је претерминску и терминску новорођенчад оба пола са ИУЗР без регистроване хипотермије, издвојених из исте популације пацијената као и студијска група, који су испуњавали критеријуме предвиђене протоколом испитивања.

Сврха постојања ове контролне групе јесте упоређивање учесталости хипогликемије и хипоксије са учесталостима код испитаника у студијској групи у транзиторном периоду метаболичке адаптације, као и упоређивање учесталости најчешћих морбидитетних стања са учесталостима испитаника из студијске групе у раном неонаталном периоду.

Критеријуми за укључивање испитаника:

- Дијагностикован ИУЗР (дијагноза ИУЗР постављана је упоређивањем телесне масе на рођењу на усвојеним популацијским стандардима криве нормалног раста за дату гестацију и пол, Дурутовић-Глигоровић, где вредности испод 10 перцентила, дефинишу ИУЗР).

- Присуство нормалне телесне температуре у првом сату након рођења (аксиларна температура од 36,5 °C до 37,0 °C)

Критеријуму за неукључивање испитаника:

- Еутрофична новорођенчад
- Хипертрофична новорођенчад
- Новорођенчад за коју је по одлуци Конзилијума за конгениталне аномалије саветовано превођење у другу установу одмах након рођења (УСМ, конгениталне аномалије).

- Новорођенчад са хипотермијом или хипертермијом (аксиларна температура испод 36,5 °C; изнад 37,0 °C)

Критеријуми за искључивање пацијента из студије

Пацијент је искључен из студије у следећим случајевима:

- Повреда протокола
- Одлука истраживача (рана сепса, УСМ, дијагностиковане у току раног неонаталног периода)



## **В) УЗОРКОВАЊЕ**

Испитаници (новорођенчад) који су чинили узорак, издвојени су из популације пацијената (новорођенчади) лечених на Одељењу неонатологије ГАК "Народни фронт", након упоређивања телесне масе на рођењу са усвојеним нормограмима за нашу популацију (Дурутовић-Глигоровић), базираним на гестацијским недељама и полу, са одступањем вредности телесне масе испод 10 перцентила. У студију су ушла новорођенчад оба пола као претерминска и терминска новорођенчад са ИУЗР.

Затим су на основу вредности аксиларно измерене телесне температуре у првом сату након рођења, новорођенчад разврставана у групе. Студијска група (С) обухватила је новорођенчад са ИУЗР код којих је регистрована хипотермија (телесна температура испод 36,5°C; мерена је аксиларно на одељењу, стандардним неживиним термометром). Контролна група (К) обухватила је новорођенчад са ИУЗР без регистроване хипотермије.

Према гестацијској старости групе су подељене на подгрупе: ране претерминске новорођенчади са ИУЗР (до 33,6. н.г.) (С1, К1), касне претерминске новорођенчади са ИУЗР (од 34,0 до 36,6. н.г.) (С2, К2), терминске новорођенчади са ИУЗР (од 37,0 до 41,6. н.г.) (С3, К3). На основу вредности статуропондералног индекса (СПИ) према формули  $СПИ = \text{телесна маса на рођењу (g)} \times 100 / \text{телесна дужина на рођењу (cm)}^3$ , одређен је тип застоја у расту, а затим су групе подељене према типу застоја у расту на подгрупу са симетричним ИУЗР - СПИ од 2,5 до 3,0 (С4, К4) и подгрупу са асиметричним ИУЗР - СПИ мање од 2,5 (С5, К5).

Испитивана је учесталост пролазне хипотермије код новорођенчади са ИУЗР. Извршена је упоредна анализа учесталости ране хипотермије у односу на гестацију и тип застоја у расту.

Анализа транзитивног периода метаболичке адаптације обухватила је анализу компоненти неонаталног енергетског троугла у првом сату након рођења. Анализом резултата гасних и биохемијских анализа узоркованог биолошког материјала (венске и/или капиларне крви) за статистичку обраду података утврђена је средња вредност гликемијског и кисеоничног статуса. Извршена је упоредна анализа учесталости патолошке варијанте неонаталног енергетског троугла (удружено присуство хипотермије, хипогликемије, хипоксије), учесталости нестабилног неонаталног енергетског троугла (једна или две компоненте патолошке варијанте НЕТ) и

учесталости стабилног неонаталног енергетског троугла (одсуство патолошких компоненти НЕТ) у транзиторном периоду метаболичке адаптације.

За анализу структуре перинаталног морбидитета између формираних група, анализирана су најчешћа морбидитетна стања карактеристична за новорођенчад са ИУЗР, дијагностикована у току боравка на Одељењу у првих седам дана након рођења (на основу клиничког тока болести, резултата гасних, биохемијских и хематолошких анализа венске и капиларне крви, рентген и ултразвучне дијагностике). Анализирана је перинатална асфиксија, хипогликемија, хипокалцемија, респираторни дистрес синдром, хипербилирубинемија, полицитемија, хипервискозни синдром, хипопротеинемија.

Извршена је упоредна анализа учесталости најчешћих морбидитетних стања перинаталног периода, између студијске и контролне групе, као и упоредна анализа учесталости најчешћих морбидитетних стања перинаталног периода у односу на варијанте НЕТ.

Испитиван је утицај ране хипотермије и патолошког НЕТ на перинатални морбидитет.

#### **Узорковање биолошког материјала**

У току регуларног збрињавања по рођењу и пријему на Одељење неонатологије, испитаницима, узимала су се два репрезентативна узорка периферне венске крви (0,2 mL у капилару и 0,5 mL у епрувету). Из узорка у капилари (0,2 mL венске крви) одређиван је гасни и ацидобазни статус, гликемија, електролитни статус, лактати. Из једног узорака венске крви у епрувети (0,5ml) одређиван је хематолошки статус, *CRP*. Узоркована је и капиларна крв (0,2 mL у капилару) за исте анализе.

За анализу транзиторног периода метаболичке адаптације у току истраживања, коришћене су вредности анализа периферне венске крви и/или капиларне крви у првом сату након рођења, и резултати анализа периферне венске и/или капиларне крви у првих седам дана након рођења за анализу перинаталног морбидитета.

### **За лабораторијске анализе коришћени су апарати:**

1. Гасне анализе, ацидобазни, гликемијски и електролитни статус, лактати на апарату Instrumentation Laboratory - GEM Premier 4000
2. Крвне слике, CRP на апарату ABX MICROS CRP 200, произвођач HORIBAC ABX Diagnostics
3. Биохемијске анализе (гликемија, електролити, протеини, албумини, уреа, креатинин, билирубин, трансминазе) на апарату ARCHИТЕСТ 4000, произвођач АBBOTT
4. Апарат за крвне слике CELL DYN 1800, произвођач АBBOTT
5. Телесна температура – MEDISANA – неживин термометар

### **Г) ВАРИЈАБЛЕ**

#### **Независна варијабла:**

1. Присуство ИУЗР – дихотомна категоричка варијабла (потврђује се вредностима ТМ на рођењу испод 10. перцентила на усвојеним популацијским стандардима - криве нормалног раста за дату гестацију и пол Дурутовић Глигоровић)
2. Присуство хипотермије – дихотомна категоричка варијабла (потврђује се вредностима аксиларне температуре нижим од 36,5 °C)

#### **Зависне варијабле:**

1. Хипогликемија – дихотомна категоричка варијабла (присуство се потврђује вредностима гликемије нижим од 2,6 mmol/l)
2. Хипоксија – дихотомна категоричка варијабла (присуство се потврђује вредностима PaO<sub>2</sub> венске крви нижим од 5,6 kPa и капиларне крви испод 6,6 kPa)
3. Ацидоза – дихотомна категоричка варијабла (присуство се потврђује вредностима pH венске крви нижим од 7,2 и капиларне крви нижим од 7,25)
4. Хипокалцемија – дихотомна категоричка варијабла (присуство се потврђује вредностима Ca у крви: укупни Ca < 1,75 mmol/l и јонизовани Ca < 1 mmol/l)

5. Полицитемија – дихотомна категоричка варијабла (присуство се потврђује вредностима венског  $Htc > 65\%$ )

6. Перинатална асфиксија – дихотомна категоричка варијабла (присуство се потврђује на основу вредности Апгар скорa  $< 7$  у петом минуту; на основу анализе ацидобазног статуса капиларне крви у првом сату након рођења и вредности  $pH < 7,25$ ,  $PaO_2 < 6,6$  kPa,  $PaCO_2 > 5,5$  kPa, као и на основу присуства једног или више постасфиктичних стања у перинаталном периоду (неонаталне енцефалопатије, перзистентне феталне циркулације, перзистентне плућне хипертензије, некротичног ентероколитиса, реналне тубуларне некрозе)

7. Респираторни дистрес синдром - дихотомна категоричка варијабла (присуство се потврђује на основу тока болести - тахипнеја, диспнеја, цијаноза на собном ваздуху; гасних анализа; Рентген дијагностике)

8. Хипербилирубинемија – дихотомна категоричка варијабла (присуство се потврђује повишеним вредностима укупног билирубина према усвојеним скалама за гестацију и узраст - Јанковић Б. и сарадници (67).

#### **Збуњујуће варијабле:**

1. Пол - дихотомна категоричка варијабла
2. Гестацијска старост - континуална нумеричка варијабла

#### **Д) СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА**

У доступној литератури, нема детаљних података о студијским истраживањима о утицају хипотермије и лоше метаболичке адаптације на перинатални морбидитет код новорођенчади са ИУЗР. На основу истраживања у студији Лазић Митровић Т. и сарадници из 2010 године – учесталост хипотермије код ИУЗР, износила је 65,03% (55). Прорачун је сачињен за дихотомни исход, уз употребу Хи-квадрат теста, за два независна узорка, са вредношћу алфа грешке од 0.05 и бета грешке 0.2 (последично, снага студије 80%). На овај начин, укупан узорак је утврђен на 143 испитаника. За одређивање снаге студије коришћен је статистички програм *G-Power* version 3.

У породицишту ГАК „Народни фронт“ у последњих десет година број новорођене деце годишње варира од 6500 до 7000. У 2014. години рођено је 7022 новорођенчета. Према расположивим подацима према инциденци рађања новорођенчади са ИУЗР (5-

10,5%), налазимо се ближе доњој граници земаља у развоју (6-30%) и горњој граници развијених земаља (3-8%). Укупан број новорођенчади са ИУЗР у једногодишњем периоду респективно одређује потребну величину узорка за валидну аналитичку опсервациону кохортну студију.

Према планираном дизајну студијског истраживања у студију је укључено више од 150 новорођенчади са ИУЗР.

## **Ђ) СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА**

Статистичка обрада резултата обухватила је методе дескриптивне статистике и тестирања хипотезе независних узорака. За опис параметара од значаја у зависности од њихове природе, коришћени су фреквенције, проценти, узорачка средња вредност, узорачка медијана, узорачка стандардна девијација и ранг. Резултати су приказани и табеларно и графички. Врста статистичких тестова условљена је карактером прикупљених података (категоријалне или нумеричке варијабле) и типом њихове расподеле. Ниво вероватноће установљен је на  $p < 0,05$ . За испитивање нормалности расподеле параметара коришћени су тестови: Колмогоров-Смирнов тест и Шапиро-Вилк тест. Такође су коришћени хистограм график и Нормал  $Q-Q$  Плот.

За тестирање разлика између параметара, а у зависности од њихове природе, коришћени су: Ман Витни тест за испитивање разлика између два модалитета једне категоричке варијабле, Крускал-Валис тест за испитивање разлика између више од два модалитета категоричке варијабле, Хи квадрат тест за утврђивање међуодноса две категоричке варијабле.

Испитивање предиктивних својстава независних варијабли (испитивање утицаја) урађено је помоћу одговарајућег регресионог модела - бинарне логистичке регресије. Све варијабле, како критеријумска тако и предиктори, кодирани су као *dummy* варијабле (1=постоји својство од интереса, 0=не постоји својство од интереса).

Статистичка обрада и анализа одрађена је у статистичком пакету *SPSS ver. 21 (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows*. Табеларно и графичко представљање урађено је у *Excel* програму.

## 4. РЕЗУЛТАТИ

Студија је обухватила 159 новорођенчади са интраутерусним застојем у расту (ИУЗР). Истраживањем су обухваћена претерминска и терминска новорођенчад са ИУЗР, оба пола. Пролазна хипотермија је регистрована код 92 (57,9%) новорођенчета са ИУЗР и они су чинили студијску групу, док је контролну групу, новорођенчад са ИУЗР без регистроване пролазне хипотермије чинило 67 (42,1%) новорођенчади са ИУЗР.

### 4.1. Општи подаци о испитаницима

Истраживањем је обухваћено 159 новорођенчади са ИУЗР. Просечна гестацијска старост испитиване новорођенчади износила је  $\bar{X} \pm SD$ :  $36,6 \pm 2,1$  н.г. а кретала се у распону од 32,5 до 42,0 гестацијске недеље. Просечна телесна маса испитаника износила је  $\bar{X} \pm SD$ :  $2090,0 \pm 431,7$ g а кретала се у распону од 1270,0 до 2950,0g. Просечна телесна дужина износила је  $\bar{X} \pm SD$ :  $45,1 \pm 3,0$  cm, а кретала се од 36,5 до 51,0 cm. Просечан обим главе износио је  $\bar{X} \pm SD$ :  $32,4 \pm 2,0$ cm, а кретао се од 27 до 38 cm. Од укупног броја новорођенчади у узорку мушки пол имало је 85 (53,5%), а женски пол имало је 74 (46,5%) новорођенчета. Раној претерминској новорођенчади припадало је 14 новорођенчади (8,8%), касној претерминској 75 (47,2%), терминске новорођенчади било је 70 (44,0%). Симетричан облик застоја у расту имало је 21 новорођенче (13,2%), док је асиметричан облик имало 138 новорођенчади (86,8%).

На табели 1.а и 1.б приказани су сажети дескриптивни показатељи код свих испитаника, као и тестови значајности.

Табела 1. а) дескриптивни показатељи код новорођенчади са ИУЗР

	N	Min	Max	$\bar{X}$	SD	Median
Телесна маса (g)	159	1270,00	2950,00	2090,06	431,74	2050,00
Телесна дужина (cm)	159	36,50	51,00	45,15	3,02	46,00
Обим главе (cm)	159	27,00	38,00	32,40	2,03	32,00
Гестацијска старост (недеље)	159	32,50	42,00	36,64	2,10	36,50

\*  $\bar{X}$  - аритметичка средина; SD – стандардна девијација

Табела 1. б) дескриптивни показатељи код новорођенчади са ИУЗР

Дескриптивни показатељи	Вредност	Тест значајности
мушки пол	85 (53,5%)	$\chi^2 = 0,76$ , df=1, p=0,383
женски пол	74 (46,5%)	
рана претерминска	14 (8,8%)	$\chi^2 = 43,28$ , df=2, p=0,000
касна претерминска	75 (47,2%)	
Терминска	70 (44,0%)	
симетричан тип	21 (13,2%)	$\chi^2 = 86,09$ , df 1, p=0,000
асиметричан тип	138 (86,8%)	

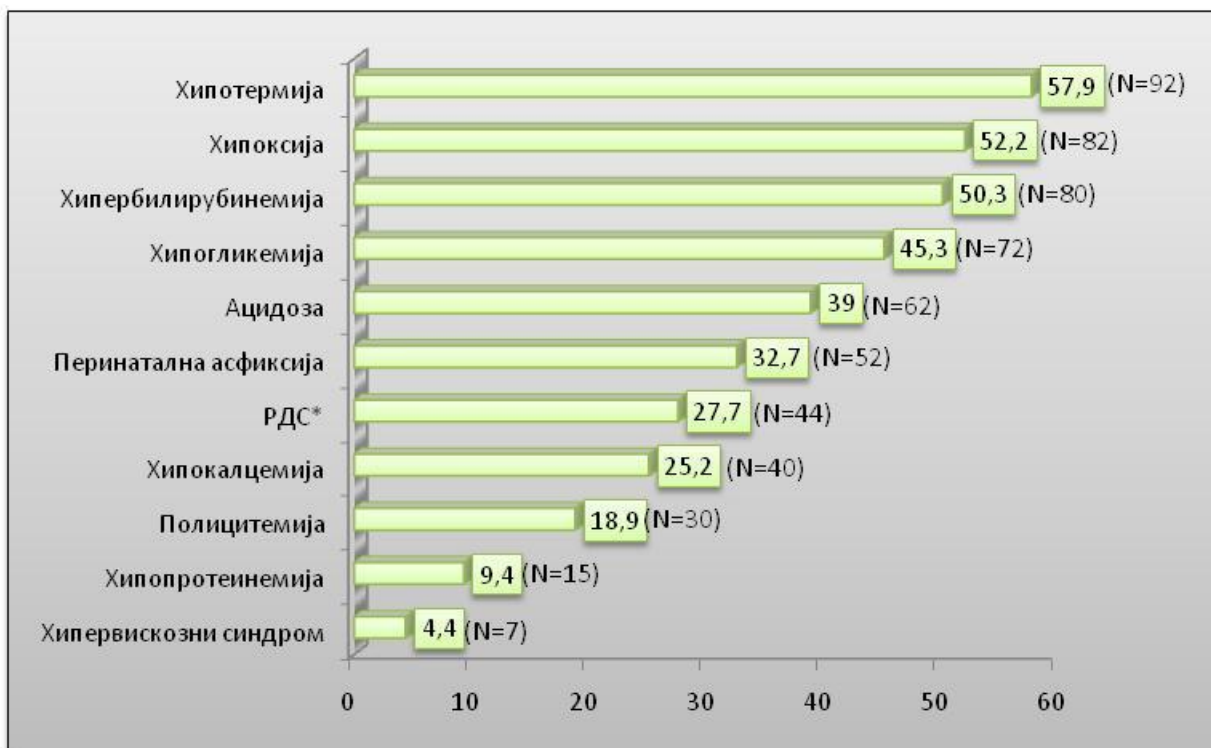
Упоредна анализа расподеле по полу у целом узорку, није показала статистички значајну разлику у односу на учесталост мушког и женског пола ( $\chi^2 = 0,76$ , df=1, p=0,383). Статистичка значајност је изнад граничне вредности од 0,05, што указује да разлика учесталости мушког и женског пола код испитаника није статистички значајна. Узорак је уједначен по полу. Упоредна анализа разлике учесталости гестацијских категорија код испитаника, имала је статистичку значајност ( $\chi^2 = 43,28$ , df=2, p=0,000). Најучесталија је категорија касне претерминске новорођенчади са 47,2%, следе терминска новорођенчад са 44,0%, а најмање је учестала у узорку категорија ране претерминске новорођенчади са 8,8%. Упоредна анализа учесталости по типу застоја у расту код свих испитаника, показала је статистичку значајност разлике ( $\chi^2 = 86,09$ , df 1, p=0,000). Учесталост асиметричног типа ИУЗР од 86,8% статистички значајно је чешћа у односу на учесталост симетричног типа ИУЗР 13,2% код испитаника.

#### 4.2. Структура морбидитета

Од укупно 159 испитане новорођенчади са ИУЗР, код 92 новорођенчета дијагностикована је пролазна хипотермија, код 83 хипоксија, код 80 хипербилирубинемиа, код 72 хипогликемија, ацидоза је дијагностикована код 62 новорођенчета, перинатална асфиксија код 52, респираторни дистрес синдром код 44,

хипокалцемија код 40, следе полицитемија код 30 новорођенчади, хипопротеинемија код 15, а код 7 новорођенчади дијагностикован је хипервискозни синдром. На дијаграму 1 приказане су учесталости најчешћих патолошких стања код испитиване новорођенчади.

Дијаграм 1. Структура морбидитета код испитиване новорођенчади са ИУЗР



$\chi^2=19,22$ ,  $p=0,000$

На дијаграму је приказана структура узорка према заступљености фреквенција појединих морбидитетних стања у узорку. Морбидитетна стања нису равномерно заступљена, што показује  $\chi^2$  тест статистичке значајности ( $p<0,05$ ). Статистички значајно највећу учесталост у узорку имала је пролазна хипотермија са 57,9%, следи хипоксија са 52,2%, хипербилирубинемија са 50,3% хипогликемија са 45,3%, ацидоза са 39,0%, перинатална асфиксија са 32,7%, респираторни дистрес синдром 27,7%, хипокалцемија са 25,2 %, хипопротеинемија са 9,4%, а најмање је заступљен хипервискозни синдром са 4,4%.

### 4.3. Дескриптивни показатељи по формираним групама

#### 4.3.1. Анализа пола код испитиване новорођенчади



Од укупног броја новорођенчади у узорку (159), 85 новорођенчади били су мушког пола, а 74 новорођенчета била су женског пола. У оквиру студијске групе (92 новорођенчета), 44 (47,8%) новорођенчета имали су мушки пол, а 48 (52,2%) имали су женски пол. У оквиру контролне групе (67 новорођенчади), њих 41 (61,2%) били су мушког пола, док је 26 (32,8%) имало женски пол. Табела 2 приказује расподелу по полу у студијској и контролној групи и целом узорку. Дијаграм 2 приказује расподелу хипотермије у односу на пол.

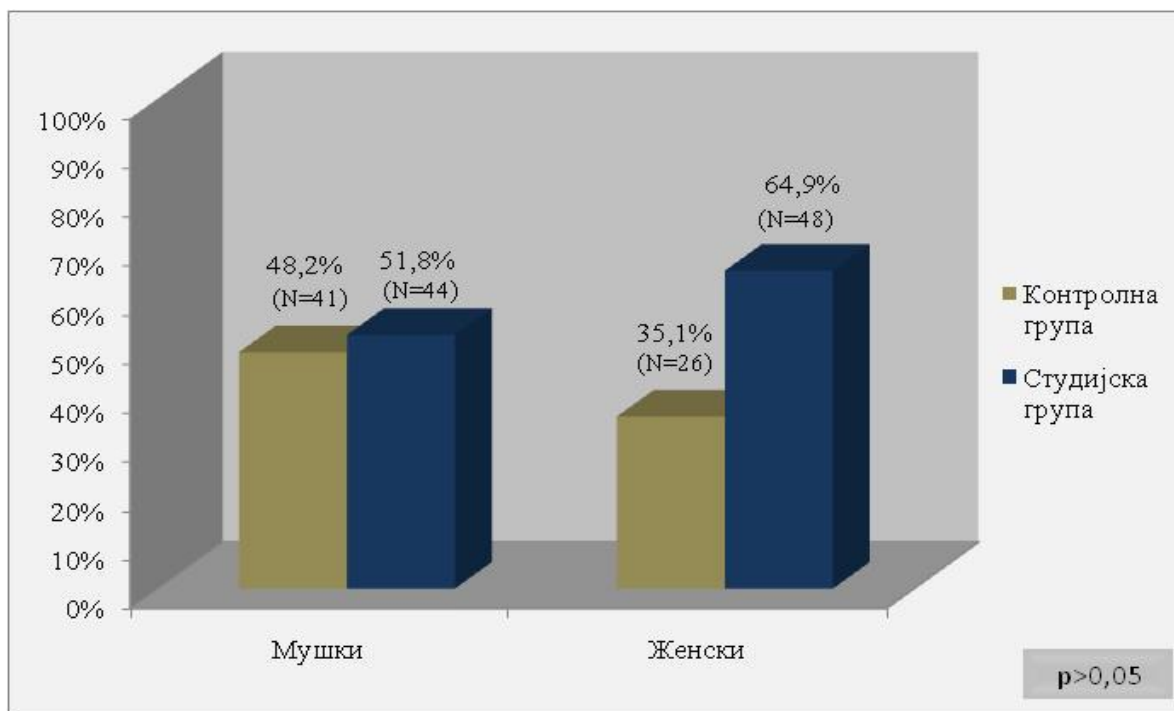
Табела 2. Учесталост мушког и женског пола у студијској и контролној групи

		Хипотермија		Тотал	
		Контролна група	Студијска група		
Пол	Мушки	Укупно	41	44	85
		%	61,2%	47,8%	53,5%
	Женски	Укупно	26	48	74
		%	38,8%	52,2%	46,5%
Тотал		Укупно	67	92	159
		%	100,0%	100,0%	100,0%

$$\chi^2=2,78, df=1, p=0,095$$

Хи квадрат тест показао је да не постоји статистички значајна разлика у учесталости мушког и женског пола између студијске и контролне групе ( $p>0,05$ ). Групе су уједначене по расподели пола.

Дијаграм 2. Расподела хипотермије у односу на пол



$$\chi^2=2,78, df=1, p=0,095$$

Дијаграм приказује да није било разлике учесталости хипотермије у односу на пол. И мушки и женски пол имали су нешто већу фреквентност хипотермије. Нешто већа фреквентност хипотермије код женског пола (64,9%) у односу на фреквентност хипотермије код мушког пола (51,8%), нема статистичку значајност ( $p > 0,05$ ).

#### 4.3.2. Анализа телесне масе код испитаника

Просечна телесна маса у целом узорку износила је  $Me=2050g$  а кретала се од 1270g до 2950g. Просечна телесна маса у посматраној групи износила је  $Me=1975g$  а кретала се од 1270g до 2900g. У контролној групи просечна телесна маса износила је  $Me=2100g$  а кретала се од 1300g до 2950g. Расподела телесне масе код свих испитаника приказана је на табели 3. На дијаграму 3. приказана је расподела просечне телесне масе у студијској и контролној групи.

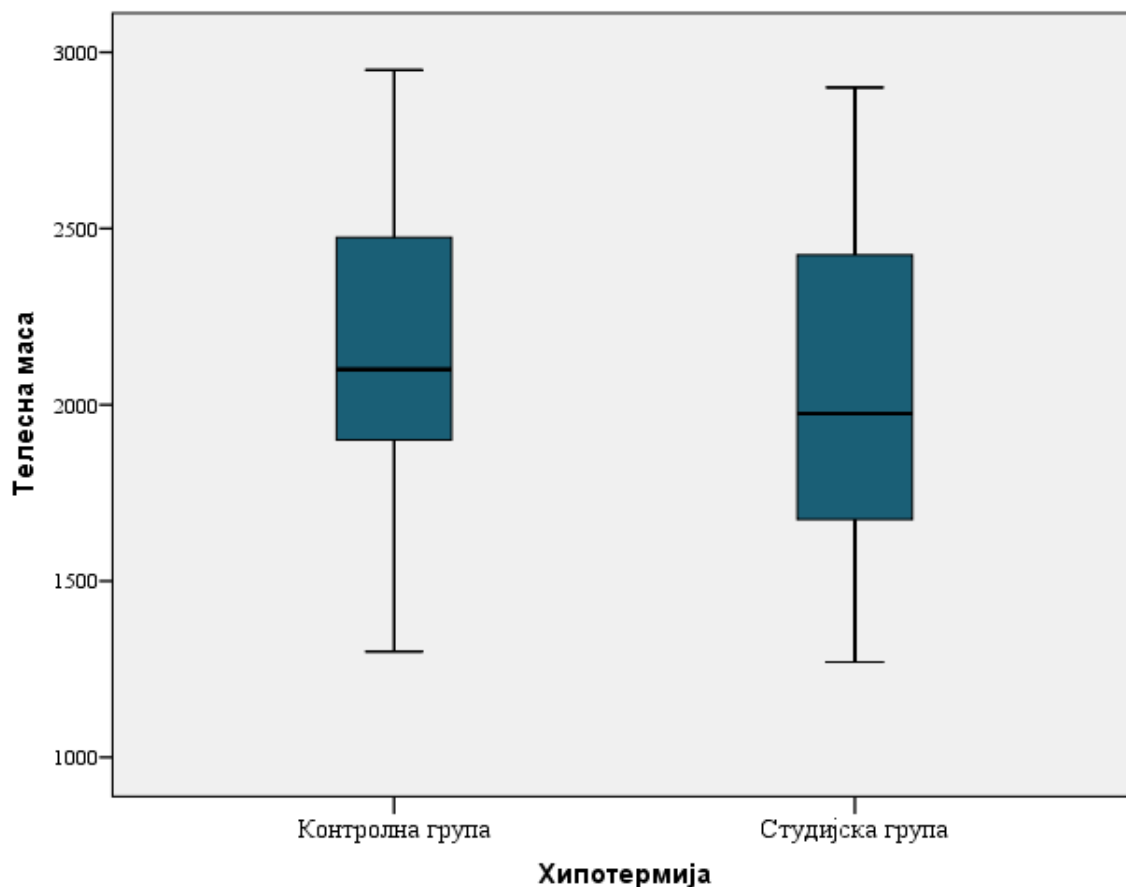
Табела 3. Просечна телесна маса у студијској и контролној групи

Хипотермија	N	Min	Max	$\bar{X}$	SD	Median
Контролна група	67	1300,00	2950,00	2157,31	399,78	2100,00
Студијска група	92	1270,00	2900,00	2041,08	449,41	1975,00
Тотал	159	1270,00	2950,00	2090,06	431,74	2050,00

Mann-Whitney  $U=2574,50$ ,  $p=0,076$

Статистичка анализа показала је да се студијска и контролна група статистички значајно не разликују по просечној телесној маси (Mann-Whitney  $U=2574,50$ ,  $p=0,076$ ). Статистичка значајност је изнад граничне вредности од 0,05, што указује да разлика није статистички значајна. Иако студијска група има нижу просечну телесну масу то није статистички значајно.

Дијаграм 3. Телесна маса у студијској и контролној групи



На дијаграму је приказана просечна телесна маса у студијској и контролној групи. Контролна група има нешто вишу просечну телесну масу  $Me=2100g$ , док студијска група има нижу просечну телесну масу  $Me=1975g$ . Ова разлика је минимална, групе су уједначене по просечној телесној маси ( $p>0,05$ ).

#### 4.3.3. Анализа просечне гестацијске старости код испитаника

Просечно гестацијско доба код испитаника износило је  $Me=36,5$  гестацијских недеља. У студијској групи просечно гестацијско доба износило је  $Me=36,4$  гестацијске недеље, а у контролној  $Me=36,6$  гестацијских недеља. Расподела просечне гестације приказана је на табели 4. и дијаграму 4.

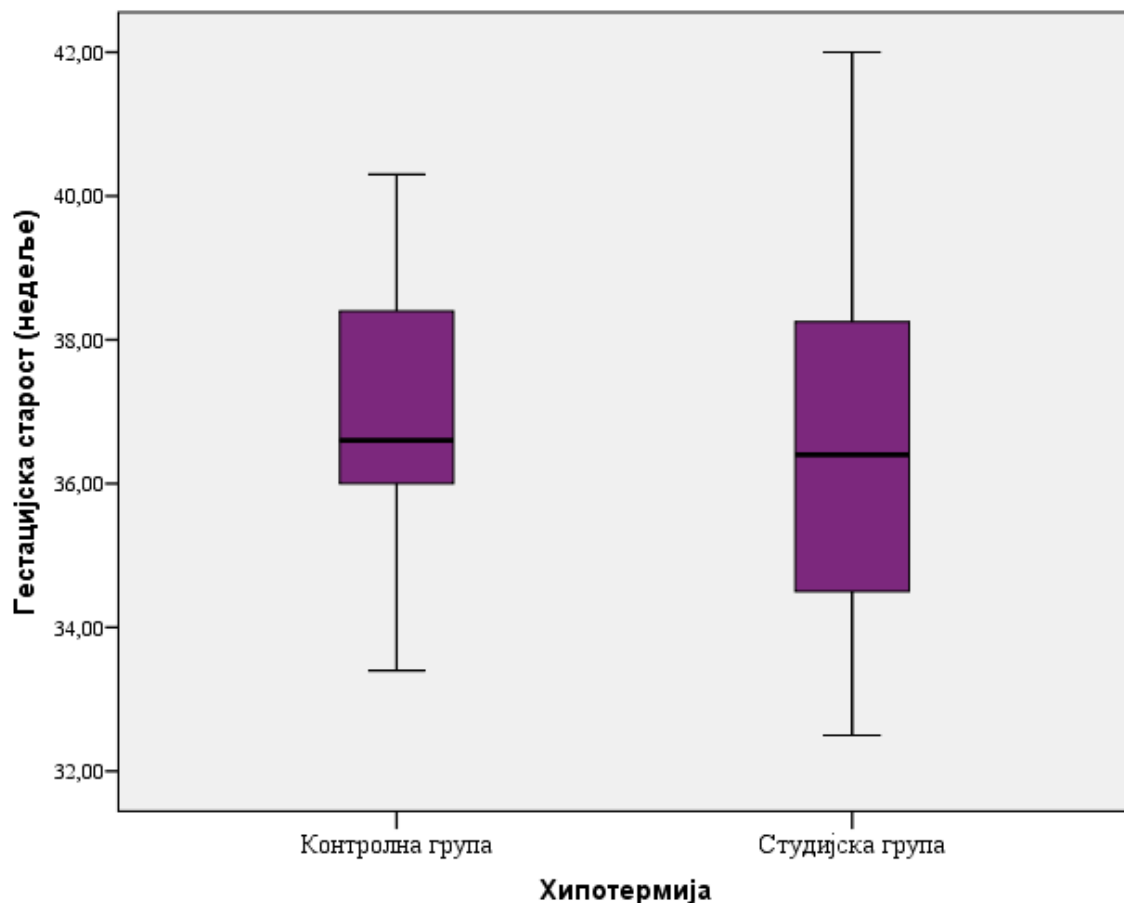
Табела 4. Расподела просечне гестације у студијској и контролној групи

ИУЗР	N	Min	Max	$\bar{X}$	SD	Median
Контролна група	67	33,40	40,30	37,20	2,14	36,60
Студијска група	92	32,50	42,00	36,44	2,24	36,40
Тотал	159	32,50	42,00	36,64	2,09	36,50

Mann-Whitney  $U=2541,0$ ,  $p=0,059$

Студијска и контролна група статистички се значајно не разликују по просечној гестациској старости (Mann-Whitney  $U=2541$ ,  $p=0,059$ ). Статистичка значајност је изнад граничне вредности од 0,05, што указује да краће гестациско доба код новорођенчади студијске групе у односу на контролну групу, нема статистичку значајност разлике.

Дијаграм 4. Просечна гестациској старост у студијској и контролној групи



Mann-Whitney  $U=2541,0$   $p=0,059$

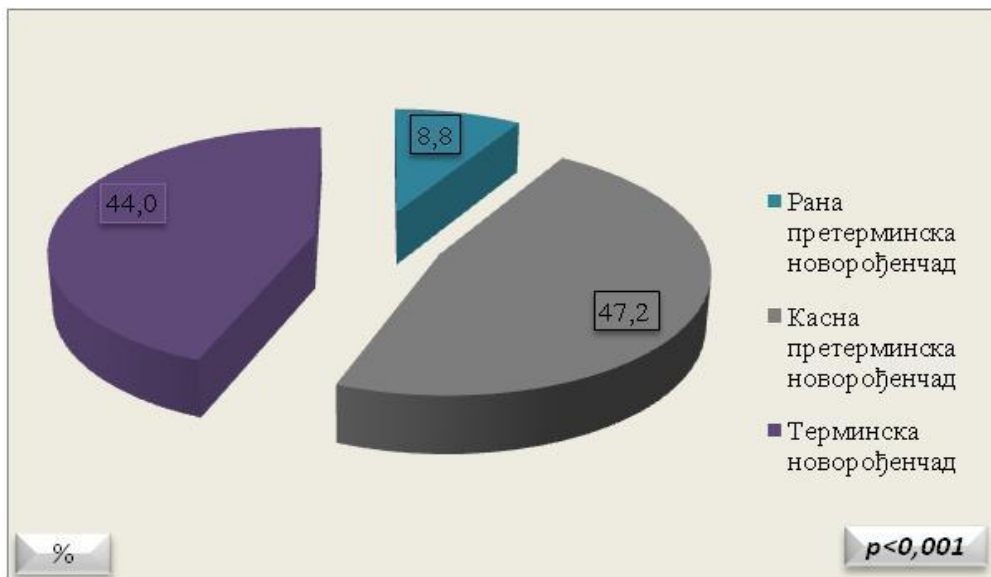
Дијаграм приказује уједначеност према просечној гестациској старости код испитиване новорођенчади по формираним групама у односу на хипотермију. Већи удео у студијској групи имају новорођенчад краћег гестациског доба у односу на контролну, али то нема статистичку значајност ( $p>0,05$ ).

#### 4.3.4. Анализа испитаника по гестациским категоријама

Од укупно 159 испитиване новорођенчади са ИУЗР, ране претерминске новорођенчади (гестациско доба до 33,6 н.г.) било је 14, касне претерминске новорођенчади (гестациско доба од 34,0 до 36,6 н.г.) било је 75 и терминске

новорођенчади (гестацијско доба од 37,0 до 41,6 н.г.) било је 70. Расподела по гестацијским категоријама код свих испитаника приказана је на дијаграму 5. На табели 5а приказана је учесталост гестацијских категорија у студијској и контролној групи, на табели 5б и дијаграму 6 приказана је расподела новорођенчади студијске и контролне групе по гестацијским категоријама.

Дијаграм 5. Расподела новорођенчади према гестацијским категоријама код свих испитаника



$$\chi^2=43,28, df=2, p=0,000$$

Хи квадрат тестом, утврђено је да постоји статистички значајна разлика учесталости појединих гестацијских категорија новорођенчади у целом узорку ( $p < 0,05$ ). Највећу учесталост имају касна претерминска новорођенчад (47,2%), нешто је мања учесталост терминске новорођенчади (44,0%), а са најмањом учесталошћу у узорку била су рана претерминска новорођенчад (8,8%).

Дијаграм приказује да је од свих испитаника скоро 1/2 новорођенчади припадала категорији касне претерминске новорођенчади. Најмању заступљеност имала су рана претерминска новорођенчад, нешто мање од 1/10.

Табела 5 а. Учесталост гестацијских категорија у студијској и контролној групи

		Гестацијска старост				Тотал
		Рана претерминска новорођенчад	Касна претерминска новорођенчад	Терминска новорођенчад		
Хипотермија	Контролна група	Укупно	3	30	34	67
		%	4,50%	44,80%	<b>50,70%</b>	100,00%
	Студијска група	Укупно	11	45	36	92
		%	12,00%	<b>48,90%</b>	39,10%	100,00%
Тотал		Укупно	14	75	70	159
		%	8,80%	47,20%	44,00%	100,00%

$$\chi^2=3,79, df=2, p=0,150$$

Хи квадрат тестом утврђено је да се новорођенчад студијске и контролне групе не разликују по учесталости гестацијских категорија ( $\chi^2=3,79, df=2, p=0,150$ ). У студијској групи најбројнија су касна претерминска новорођенчад (48,9%), следе терминска (39,1%), а најмање су заступљена рана претерминска (12,0%), док су у контролној групи најбројнија терминска (50,70%), затим касна претерминска (44,80%), а најмање су заступљена рана претерминска новорођенчад (4,50%). Упоредном анализом фреквенција, те разлике немају статистичку значајност ( $p>0,05$ ).

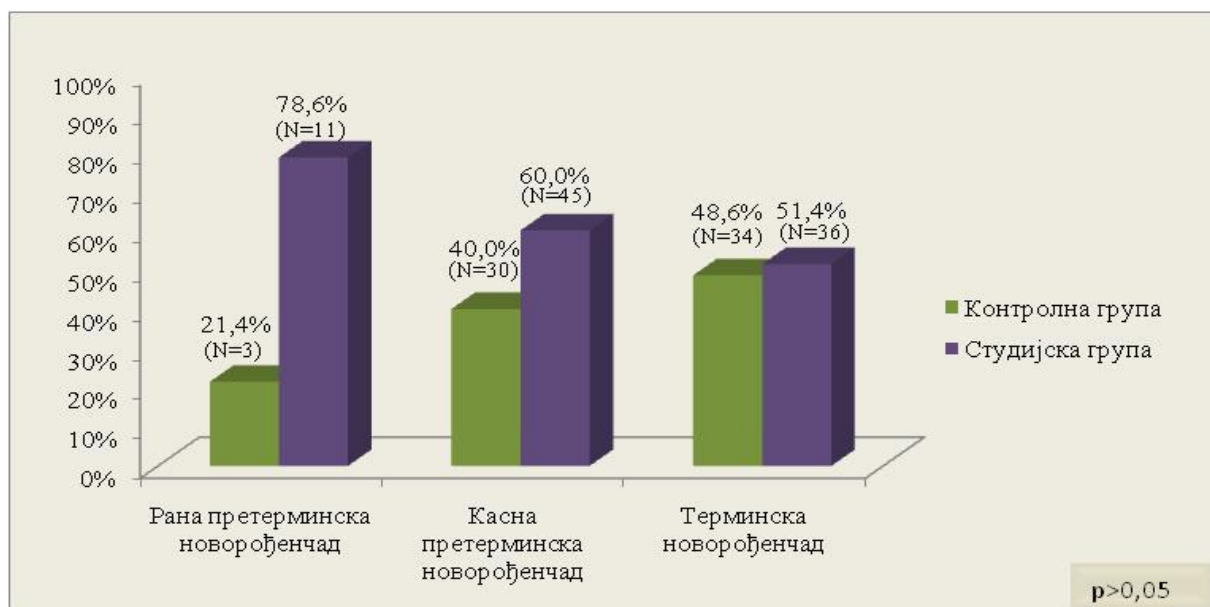
Табела 5 б. Учесталост хипотермије по гестацијским категоријама

		Гестацијска старост				Тотал
		Рана претерминска новорођенчад	Касна претерминска новорођенчад	Терминска новорођенчад		
Хипотермија	Контролна група	Укупно	3	30	34	67
		%	21,40%	40,00%	48,60%	42,10%
	Студијска група	Укупно	11	45	36	92
		%	<b>78,60%</b>	<b>60,00%</b>	<b>51,40%</b>	57,90%
Тотал		Укупно	14	75	70	159
		%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

$$\chi^2=3,79, df=2, p=0,150$$

Хи квадрат тестом, утврђено је да се рана претерминска, касна претерминска и терминска новорођенчад статистички значајно не разликују по учесталости хипотермије. Статистичка значајност је изнад граничне вредности 0,05 што указује да разлика учесталости хипотермије између три категорије од 78,6% у групи ране претерминске, 60,0% у групи касне претерминске и 51,4% у групи терминске новорођенчади није статистички значајна.

Дијаграм 6. Учесталост хипотермије у односу на гестацијске категорије



$$\chi^2=3,79, df=2, p=0,150$$

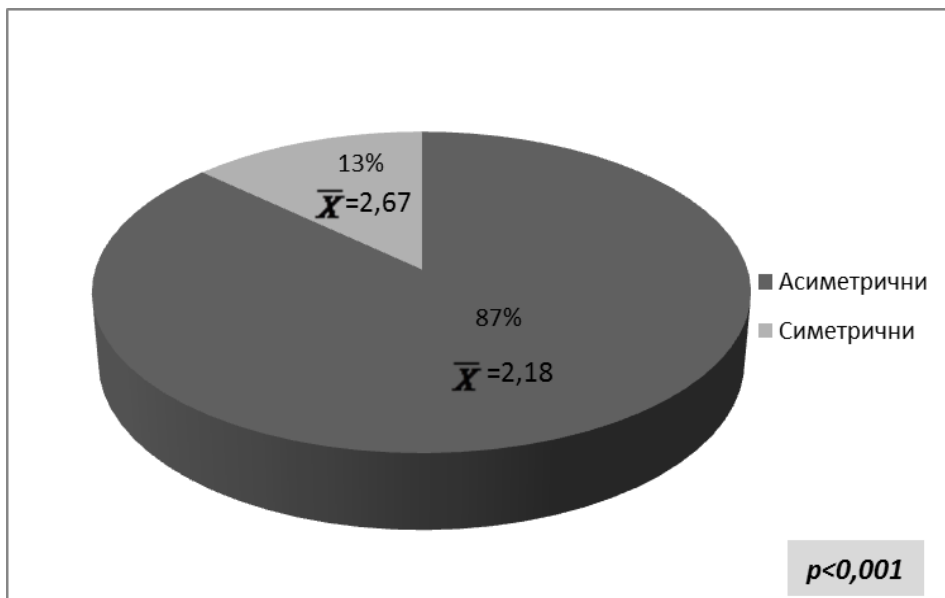
Дијаграм приказује да са порастом гестацијске старости учесталост хипотермије опада. Највећа учесталост хипотермије забележена је у категорији ране претерминске новорођенчади (78,6%), затим у категорији касне претерминске новорођенчади (60,0%), а најмању учесталост хипотермије имала је категорија терминске новорођенчади (51,4%). Међутим, те разлике учесталости нису статистички значајне. Фреквентност новорођенчади без регистроване хипотермије са порастом гестацијске старости, у вишим гестацијским категоријама расте. Такође, разлика учесталости новорођенчади без хипотермије у односу на гестацијске категорије нема статистичку значајност ( $p > 0,05$ ).

#### 4.3.5. Анализа испитаника према типу застоја у расту

Од укупно 159 испитиване новорођенчади са ИУЗР, на основу вредности статуропондралног индекса (СПИ), односно антропометријских карактеристика, 138 новорођенчади имало је асиметричан облик застоја у расту, а 21 новорођенче симетричан облик застоја у интраутерусном расту. Расподела учесталости типова ИУЗР у узорку (са вредностима СПИ) приказана је на дијаграму 7. Антропометријске карактеристике код асиметричног и симетричног типа приказане су на табели 6. Расподела новорођенчади у студијској и контролној групи према типу застоја у расту

приказана је на табели 7. Учесталост хипотермије код симетричног и асиметричног типа застоја у расту приказује дијаграм 8.

Дијаграм 7. Расподела новорођенчади према типу застоја у расту у целом узорку



$\chi^2=86,09$ ,  $df=1$ ,  $p=0,000$ ;  $\bar{X}$  - просечна вредност за СПИ

Хи квадрат тест показао је статистички значајну разлику учесталости симетричног и асиметричног типа застоја у расту у узорку ( $p < 0,05$ ). Већу учесталост у узорку имала су новорођенчад са асиметричним типом застоја у расту (86,8%), а статистички значајно мања је учесталост симетричног типа (13,2%). Дијаграм приказује да у узорку доминирају новорођенчад са асиметричним обликом застоја у расту. Овај облик застоја интраутерусног раста има скоро 9/10 испитиване новорођенчади.

Табела 6. Антропометријске карактеристике асиметричног и симетричног типа ИУЗР

	СПИ	N	Min	Max	$\bar{X}$	SD	Median	
Телесна маса	Асиметрични	138	1270,00	2900,00	2080,29	432,87	2050,00	U=1308,5, p=0,474
	Симетрични	21	1400,00	2950,00	2154,29	428,99	2150,00	
	Тотал	159	1270,00	2950,00	2090,06	431,74	2050,00	
Телесна дужина	Асиметрични	138	38,00	51,00	45,46	2,89	46,00	U=835,0, p=0,002
	Симетрични	21	36,50	49,00	43,07	3,10	43,00	
	Тотал	159	36,50	51,00	45,15	3,02	46,00	
Обим главе	Асиметрични	138	29,50	38,00	32,55	2,05	32,00	U=1065, p=0,048
	Симетрични	21	27,00	34,00	31,43	1,66	31,00	
	Тотал	159	27,00	38,00	32,40	2,03	32,00	

U - Mann Whitney Test



*Mann Whitney Test* статистичке значајности разлике, показао је да се испитивани облици застоја у интраутерусном расту значајно разликују по телесној дужини. Новорођенчад са асиметричним типом застоја у расту значајно су дужа  $\bar{X} \pm SD$ :  $45,5 \pm 2,9$  cm у односу на дужину новорођенчади са симетричним застојем у расту  $\bar{X} \pm SD$ :  $43 \pm 3,1$  cm ( $p < 0,05$ ). Обим главе код новорођенчади асиметричног типа од  $\bar{X} \pm SD$ :  $32,5 \pm 2,0$  cm је значајно већи у односу на обим главе код новорођенчади симетричног типа  $\bar{X} \pm SD$ :  $31,4 \pm 1,6$  cm ( $p < 0,05$ ). И поред тога, што су новорођенчад са асиметричним типом ИУЗР имала нижу телесну масу  $\bar{X} \pm SD$ :  $2080,2 \pm 432,8$  g у односу на телесну масу симетричног типа  $\bar{X} \pm SD$ :  $2154,2 \pm 428,9$ , тест значајности није показао статистичку значајност разлике ( $p > 0,05$ ).

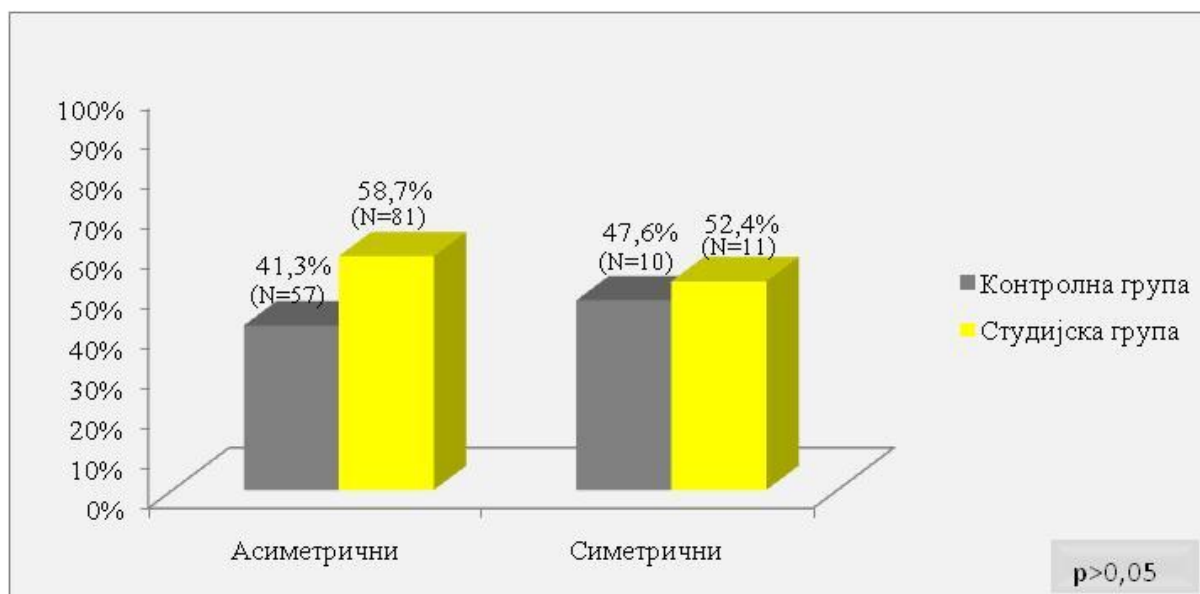
Табела 7. Расподела новорођенчади према типу застоја у расту у студијској и контролној групи

			Хипотермија		Тотал
			Контролна група	Студијска група	
СПИ	Асиметрични	Укупно	57	81	138
		%	85,1%	88,0%	86,8%
	Симетрични	Укупно	10	11	21
		%	14,9%	12,0%	13,2%
Тотал		Укупно	67	92	159
		%	100,0%	100,0%	100,0%

$$\chi^2=0,290, df=1, p=0,585$$

Тест статистичке значајности Хи квадрат, показао је да није било значајне разлике учесталости симетричног типа ИУЗР између група, нити је било статистички значајне разлике учесталости асиметричног типа ИУЗР између група. Статистичка значајност је изнад граничне вредности  $p > 0,05$ . Већа учесталост асиметричног облика застоја у студијској од 88,0% у односу на контролну 85,1% није статистички значајна. Учесталост симетричног облика застоја у студијској од 12,0% је нешто мања у односу на контролну од 14,9%, али та разлика није статистички значајна ( $p > 0,05$ ).

Дијаграм 8. Хипотермија код асиметричног и симетричног облика застоја у расту



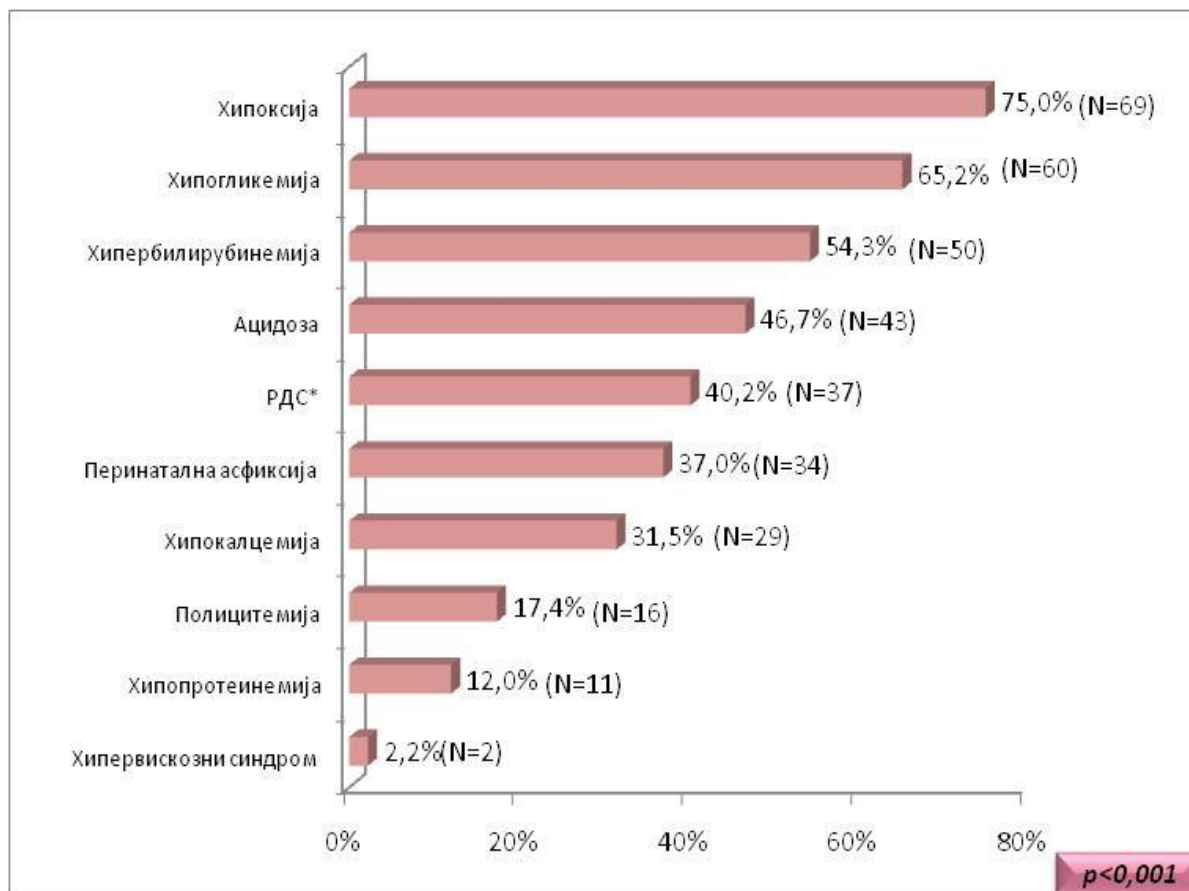
$$\chi^2=0,290, df=1, p=0,585$$

Дијаграм приказује уједначен однос учесталости хипотермије код асиметричног и симетричног облика застоја у расту. Учесталост хипотермичне новорођенчади је нешто већа код асиметричног (58,7%) у односу на учесталост код симетричног облика застоја у расту (52,4%). Учесталост новорођенчади без хипотермије код симетричног облика застоја у расту је нешто већа (47,6%) у односу на учесталост код асиметричног облика застоја (41,3%), али тај однос није статистички значајан ( $p>0,05$ ).

#### 4.4. Упоредна анализа најчешћих морбидитних стања између студијске и контролне групе

У оквиру статистичких анализа које следе, у студији, извршена је упоредна анализа најчешћих морбидитетних стања дијагностикованих код испитиване новорођенчади са ИУЗР у односу на присуство или одсуство пролазне хипотермије. Издвојена су и приказана је њихова дистрибуција учесталости у студијској групи на дијаграму 9.

Дијаграм 9. Структура морбидитета код новорођенчади са ИУЗР и хипотермијом



$\chi^2=13,18$ ,  $df=2$ ,  $p=0,000$

\* РДС- Респираторни дистрес синдром

Хи квадрат тест статистичке значајности показао је да постоји статистички значајна разлика учесталости морбидитетних стања код новорођенчади студијске групе. Статистичка значајност је испод граничне вредности  $p < 0,05$ . Учесталост хипоксије и хипогликемије статистички је значајно већа у односу на остала морбидитетна стања хипербилирубинемију, ацидозу, РДС, асфиксију, хипокалцемију, хипопроотеинемију, хипервискозни синдром.

На дијаграму је приказано да је од укупног броја новорођенчади студијске групе (92), хипоксија дијагностикована код 69 новорођенчади (75%) и заузима прво место у морбидитетној структури студијске групе. Следи хипогликемија, дијагностикована код 60 новорођенчади студијске групе (65,2%) затим хипербилирубинемија код 50 (54,3%), ацидоза код 43 (46,7%), РДС код 37 (42,4%), перинатална асфиксија код 34 (37%), хипокалцемија код 29 (31,5%), полицитемија код 16 (17,4%), хипопроотеинемија код 11

(12,0%) новорођенчади. Најмање је заступљен хипервискозни синдром код два новорођенчета (2,2%).

#### 4.4.1. Анализа хипоксије у односу на хипотермију код новорођенчади са ИУЗР

Од укупно 159 новорођенчади са ИУЗР, код 83 новорођенчета (52,2%) дијагностикована је хипоксија у првом сату након рођења. Од 83 новорођенчета са хипоксијом, код њих 69 дијагностикована је и пролазна хипотермија, а 14 новорођенчади није имало пролазну хипотермију. На табели 8 приказана је дистрибуција новорођенчади са хипоксијом у студијској, контролној групи и целом узорку. Дијаграм 10 приказује учесталост новорођенчади са пролазном хипотермијом у односу на хипоксију.

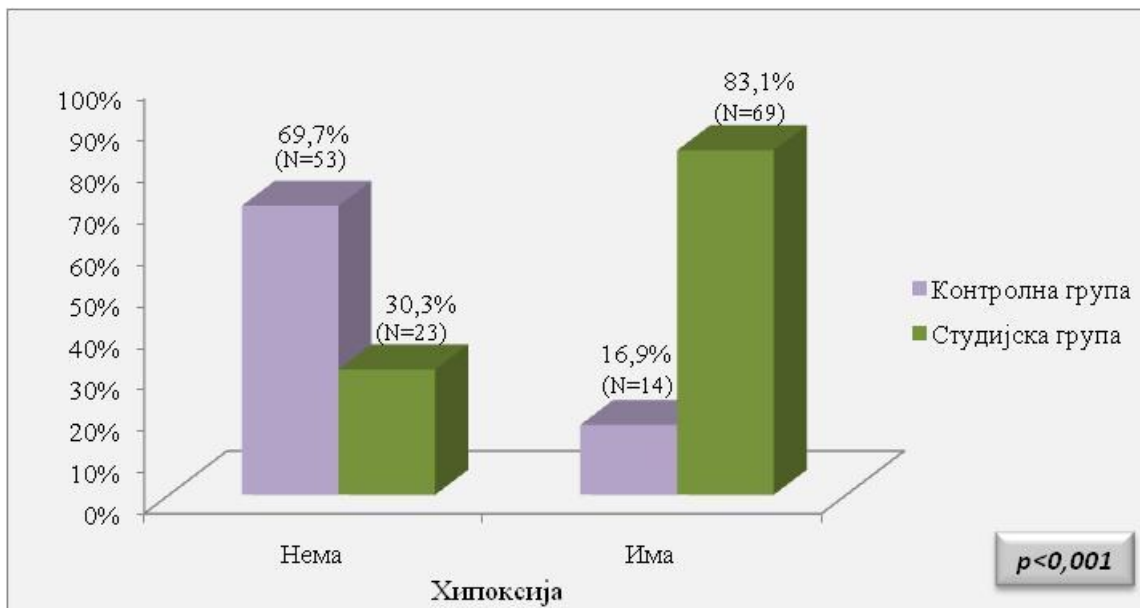
Табела 8. Учесталост хипоксије у студијској и контролној групи

			Хипотермија		Тотал
			Контролна група	Студијска група	
Хипоксија	Нема	Укупно	53	23	76
		%	79,1%	25,0%	47,8%
	Има	Укупно	14	69	83
		%	<b>20,9%</b>	<b>75,0%</b>	<b>52,2%</b>
Тотал		Укупно	67	92	159
		%	100,0%	100,0%	100,0%

$$\chi^2=45,48, df=1, p=0,000$$

Хи квадрат тестом утврђено је да се студијска и контролна група статистички значајно разликују по учесталости хипоксије ( $p<0,05$ ). Код новорођенчади у студијској групи хипоксија је статистички значајно чешћа (75,0%) у односу на контролну групу (20,9%). Учесталост новорођенчади без хипоксије у студијској групи (25,0%) је статистички значајно мања у односу на учесталост новорођенчади без хипоксије у контролној групи (79,1%) ( $p<0,05$ ).

Дијаграм 10. Учесталост новорођенчади са пролазном хипотермијом у односу на хипоксију



$\chi^2=45,48, df=1, p=0,000$

На дијаграму је приказан однос присуства и одсуства хипотермије код новорођенчади са хипоксијом и без хипоксије. Дијаграм показује да је код новорођенчади са хипоксијом учесталост пролазне хипотермије (83,1%) скоро пет пута чешћа у односу на учесталост новорођенчади без пролазне хипотермије (16,9%). Највећи број новорођенчади без хипоксије нема дијагностиковану пролазну хипотермију (69,7%). Статистичка анализа показала је да су те разлике статистички значајне ( $p < 0,05$ ).

#### 4.4.2. Анализа хипогликемије у односу на хипотермију код новорођенчади са ИУЗР

Од укупно 159 новорођенчади са ИУЗР, код 72 новорођенчета (45,3%) дијагностикована је хипогликемија. Од 72 новорођенчета са хипогликемијом, њих 60 имало је и пролазну хипотермију, а 12 новорођенчади није имало пролазну хипотермију. Табела 9 показује дистрибуцију новорођенчади са хипогликемијом у студијској и контролној групи. Дијаграм 11 приказује учесталост пролазне хипотермије у односу на хипогликемију.

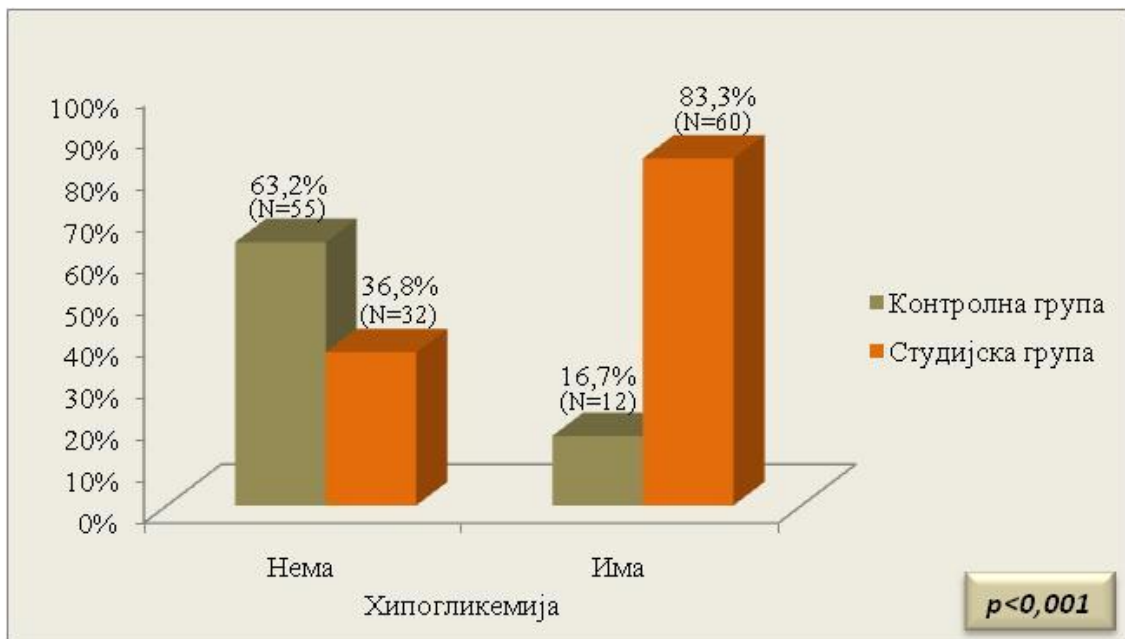
Табела 9. Учесталост хипогликемије у студијској и контролној групи

			Хипотермија		Тотал
			Контролна група	Студијска група	
Хипогликемија	Нема	Укупно	55	32	87
		%	82,1%	34,8%	54,7%
	Има	Укупно	12	60	72
		%	<b>17,9%</b>	<b>65,2%</b>	45,3%
Тотал		Укупно	67	92	159
		%	100,0%	100,0%	100,0%

$$\chi^2=35,01, df=1, p=0,000$$

Хи квадрат тестом утврђено је да се студијска и контролна група статистички значајно разликују по учесталости хипогликемије. Код хипотермичне новорођенчади са застојем у расту студијске групе хипогликемија је статистички значајно чешћа (65,2%) у односу на учесталост у контролној групи (17,9%), што показује тест статистичке значајности ( $p<0,05$ ).

Дијаграм 11. Учесталост новорођенчади са пролазном хипотермијом у односу на хипогликемију



$$\chi^2=35,01, df=1, p=0,000$$

На дијаграму је приказан однос присуства и одсуства хипотермије код новорођенчади са хипогликемијом и без хипогликемије. Дијаграм показује да је код новорођенчади са хипогликемијом пролазна хипотермија пет пута више заступљена (83,3%) у односу на заступљеност новорођенчади без хипотермије (16,7%) а скоро 2,5

пута више је заступљена пролазна хипотермија код новорођенчади са хипогликемијом (83,3%) у односу на заступљеност код новорођенчади без хипогликемије (36,8%). Највећи број новорођенчади без хипогликемије нема дијагностиковану хипотермију (63,2%). Те разлике учесталости статистички су значајне ( $p < 0,05$ ).

#### 4.4.3. Анализа ацидозе у односу на хипотермију код новорођенчади са ИУЗР

Од укупно 159 новорођенчади са ИУЗР, код 62 (39,0%) дијагностикована је ацидоза. Од 62 новорођенчета са ацидозом, 43 новорођенчета имало је и хипотермију, а 19 новорођенчади није имало хипотермију. Табела 10 показује дистрибуцију новорођенчади са ацидозом у студијској и контролној групи. Дијаграм 12 приказује учесталост хипотермије у односу на ацидозу. Извршена је и анализа учесталости гестацијских категорија новорођенчади у односу на ацидозу, што је приказано на табели 11 и анализа учесталости ацидозе по гестацијским категоријама, што је приказано у оквиру табеле 12.

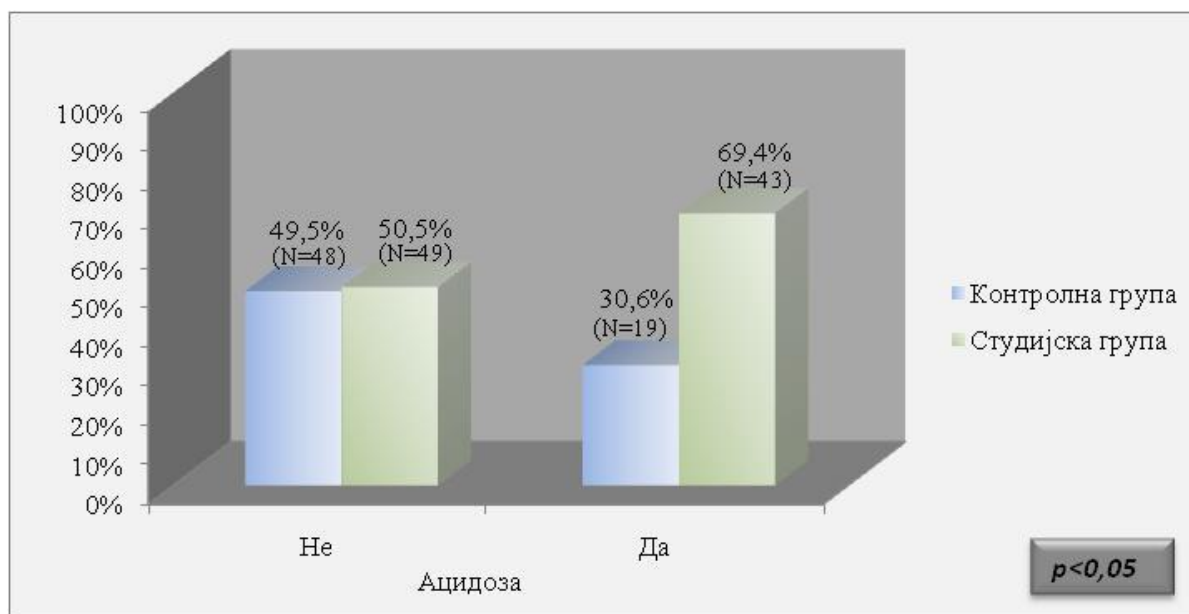
Табела 10. Учесталост новорођенчади са ацидозом у студијској и контролној групи

		Хипотермија		Тотал	
		Контролна група	Студијска група		
Ацидоза	Не	Укупно	48	49	97
		%	71,6%	53,3%	61,0%
	Да	Укупно	19	43	62
		%	<b>28,4%</b>	<b>46,7%</b>	<b>39,0%</b>
Тотал		Укупно	67	92	159
		%	100,0%	100,0%	100,0%

$$\chi^2=5,50, df=1, p=0,019$$

Упоредном анализом код хипотермичне новорођенчади са ИУЗР, ацидоза је статистички значајно чешћа (46,7%) у односу на исту код деце без хипотермије (28,4%). Статистичка значајност је испод граничне вредности од 0,05 што указује да статистички значајна разлика између две групе постоји.

Дијаграм 12. Пролазна хипотермија у односу на ацидозу



$$\chi^2=5,50, df=1, p=0,019$$

На дијаграму је приказан однос присуства и одсуства хипотермије код новорођенчади са ацидозом и без ацидозе. Дијаграм показује да је код новорођенчади са ацидозом пролазна хипотермија 2,3 пута више заступљена у односу на заступљеност новорођенчади без пролазне хипотермије. Већа је учесталост новорођенчади студијске групе са пролазном хипотермијом код новорођенчади са ацидозом ( 69,4%) у односу на учесталост код новорођенчади без ацидозе (50,5%). Те разлике учесталости статистички су значајне (  $p<0,05$ ).

Табела 11. Учесталост гестацијских категорија у односу на ацидозу

		Гестацијска старост			Тотал	
		Рана претерминска новорођенчад	Касна претерминска новорођенчад	Терминска новорођенчад		
Ацидоза	Не	Укупно	2	41	54	97
		%	2,10%	42,30%	55,70%	100,00%
	Да	Укупно	12	34	16	62
		%	<b>19,40%</b>	<b>54,80%</b>	<b>25,80%</b>	100,00%
Тотал	Укупно	14	75	70	159	
	%	8,80%	47,20%	44,00%	100,00%	

$$\chi^2=21,77, df=2, p=0,000$$

Хи квадрат тестом утврђено је да је разлика учесталости између три категорије од 19,4% категорије ране претерминске, 54,8% категорије касне претерминске и 25,8%



категорије терминске новорођенчади код новорођенчади са ацидозом статистички значајна ( $p < 0,05$ ). Највећу учесталост код новорођенчади са ацидозом имала су касна претерминска новорођенчад.

Табела 12. Учесталост ацидозе по гестацијским категоријама

		Гестацијска старост			Тотал	
		Рана претерминска новорођенчад	Касна претерминска новорођенчад	Терминска новорођенчад		
Ацидоза	Не	Укупно	2	41	54	97
		%	14,30%	54,70%	77,10%	61,00%
	Да	Укупно	12	34	16	62
		%	<b>85,70%</b>	<b>45,30%</b>	<b>22,90%</b>	39,00%
Тотал		Укупно	14	75	70	159
		%	100%	100%	100%	100,00%

$$\chi^2=21,77, df=2, p=0,000$$

Хи квадрат тестом утврђена је статистички значајна разлика учесталости ацидозе по категоријама ране претерминске, касна претерминске и терминске новорођенчади ( $p < 0,05$ ). Ацидоза је најучесталија у категорији ране претерминске новорођенчади 85,7%, затим у категорији касне претерминске новорођенчади 45,3%, а најмање је учестала у категорији терминске новорођенчади 22,9%.

#### 4.4.4. Анализа перинаталне асфиксије у односу на пролазну хипотермију код новорођенчади са ИУЗР

Од укупно 159 новорођенчади са ИУЗР, код 52 (32,7%) дијагностикована је перинатална асфиксија у раном неонаталном периоду. Од 52 новорођенчета са перинаталном асфиксијом, 34 новорођенчета имало је и пролазну хипотермију, а 18 новорођенчади није имало пролазну хипотермију. Табела 13 показује дистрибуцију новорођенчади са перинаталном асфиксијом у студијској и контролној групи. Дијаграм 13 приказује учесталост хипотермије у односу на присуство или одсуство перинаталне асфиксије. Извршена је и анализа учесталости гестацијских категорија у односу на перинаталну асфиксију што је приказано на табели 14 и учесталост перинаталне асфиксије по гестацијским категоријама новорођенчади што је приказано на табели 15. Збирна табела 16 и линијски графикон 1 приказују однос фреквенности ацидозе и перинаталне асфиксије у студијској и контролној групи. Однос учесталости хипоксије, ацидозе и перинаталне асфиксије код испитаника у зависности од присуства

хипотермије приказан је на линијском графикону 2. Однос учесталости по гестацијским категоријама хипоксије, ацидозе и перинаталне асфиксије приказан је на линијском графикону 3. Однос учесталост хипоксије, ацидозе и перинаталне асфиксије у односу на облик ИУЗР приказан је на линијском графикону 4.

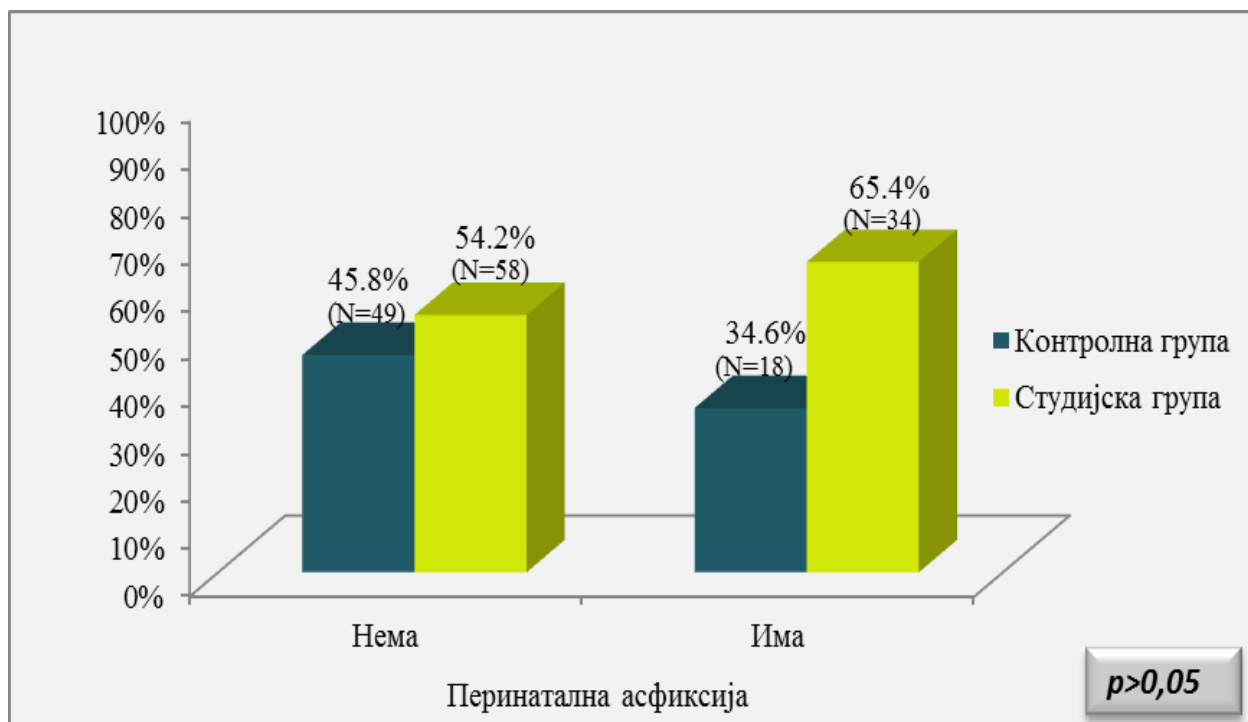
Табела 13. Учесталост перинаталне асфиксије у студијској и контролној групи

			Хипотермија		Тотал
			Контролна група	Студијска група	
<b>Перинатална асфиксија</b>	<b>Нема</b>	Укупно	49	58	107
		%	73,1%	63,0%	67,3%
	<b>Има</b>	Укупно	18	34	52
		%	<b>26,9%</b>	<b>37,0%</b>	<b>32,7%</b>
Тотал		Укупно	67	92	159
		%	100,0%	100,0%	100,0%

$$\chi^2=1,79, df=1, p=0,180$$

Упоредном анализом код хипотермичне новорођенчади са застојем у расту, учесталост перинаталне асфиксије (37,0%) није статистички значајно чешћа у односу на исту код деце без хипотермије (26,9%) што показује тест статистичке значајности ( $\chi^2=1,79, df=1, p=0,180$ ). Статистичка значајност је изнад граничне вредности  $p>0.05$ , што указује да нема статистички значајне разлике учесталости перинаталне асфиксије између студијске и контролне групе. Учесталост асфиктичне новорођенчади са хипотермијом (37,0%) је нешто већа него асфиктичне новорођенчади без хипотермије (26,9%), али та разлика учесталости није статистички значајна.

Дијаграм 13. Пролазна хипотермија у односу на перинаталну асфиксију



$\chi^2=1,79$ ,  $df=1$ ,  $p=0,180$

Дијаграм приказује да удео новорођенчади студијске и контролне групе имају сличан однос код новорођенчади са присутном перинаталном асфиксијом и код новорођенчади са одсутном перинаталном асфиксијом ( $p>0,05$ ). Већа је фреквентност пролазне хипотермије код новорођенчади са перинаталном асфиксијом (65,4%) у односу на фреквентност код новорођенчади без перинаталне асфиксије (54,2%) али те разлике фреквенција немају статистичку значајност.

Табела 14. Учесталост гестациских категорија новорођенчади у односу на перинаталну асфиксију

			Гестациска старост ИУЗР			Тотал
			Рана претерминска новорођенчад	Касна претерминска новорођенчад	Терминска новорођенчад	
Перинатална асфиксија	Нема	Укупно	3	47	57	107
		%	2,80%	43,90%	53,30%	
	Има	Укупно	11	28	13	52
		%	<b>21,20%</b>	<b>53,80%</b>	<b>25,00%</b>	
Тотал		Укупно	14	75	70	159
		%	8,80%	47,20%	44,00%	100,00%

$\chi^2=20,46$ ,  $df=2$ ,  $p=0,000$

Хи квадрат тестом утврђена је статистички значајна разлика учесталости категорија ране претерминске, касна претерминске и терминске новорођенчади у односу на перинаталну асфиксију. Статистичка значајност је испод граничне вредности од 0,05, што указује да разлика учесталости перинаталне асфиксије између три категорије од 21,2% у категорији ране претерминске, 53,8% у категорији касне претерминске 25,0% у категорији терминске новорођенчади, јесте статистички значајна. Највећу учесталост код новорођенчади са перинаталном асфиксијом имала су касна претерминска новорођенчад.

Табела 15. Учесталост перинаталне асфиксије по гестацијским категоријама

		Гестацијска старост				Тотал
		Рана претерминска новорођенчад	Касна претерминска новорођенчад	Терминска новорођенчад		
Перинатална асфиксија	Нема	Укупно	3	47	57	107
		%	21,40%	62,70%	81,40%	67,30%
	Има	Укупно	11	28	13	52
		%	<b>78,60%</b>	<b>37,30%</b>	<b>18,60%</b>	32,70%
Тотал		Укупно	14	75	70	159
		%	100%	100%	100%	100,00%

$$\chi^2=20,46, df=2, p=0,000$$

Хи квадрат тестом, утврђено је да постоји статистички значајна разлика учесталости перинаталне асфиксије по категоријама ране претерминске, касна претерминске и терминске новорођенчади ( $p < 0,05$ ). Перинатална асфиксија је најучесталија у категорији ране претерминске новорођенчади 78,6%, затим у категорији касне претерминске новорођенчади 37,3%, а најмање је учестала у категорији терминске новорођенчади 18,6%.

Табела 16. Збирна табела учесталости и тестови значајности разлике ацидозе и перинаталне асфиксије код испитаника

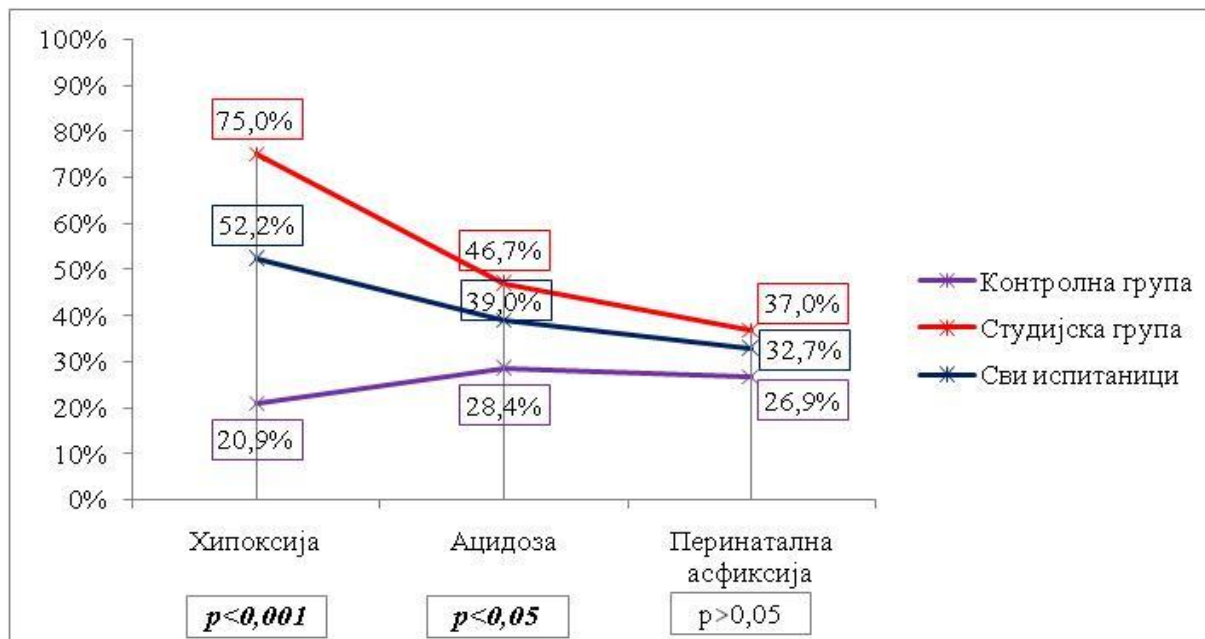
	ИУЗР			
	Контролна група	Студијска група	Цео узорак	
Присуство ацидозе	19 (28,4%)	43 (46,7%)	62 (39,0%)	$\chi^2=5,50, df=1, p=0,019$
Без ацидозе	48 (71,6%)	49 (53,3%)	97 (61,0%)	
Присуство асфиксије	18 (26,9%)	34 (37,0%)	52 (32,7%)	$\chi^2=179, df=1, p=0,180$
Без асфиксије	49 (73,1%)	58 (63,0%)	107(67,3%)	

Линијски графикон 1. Учесталост ацидозе и перинаталне асфиксије код испитаника



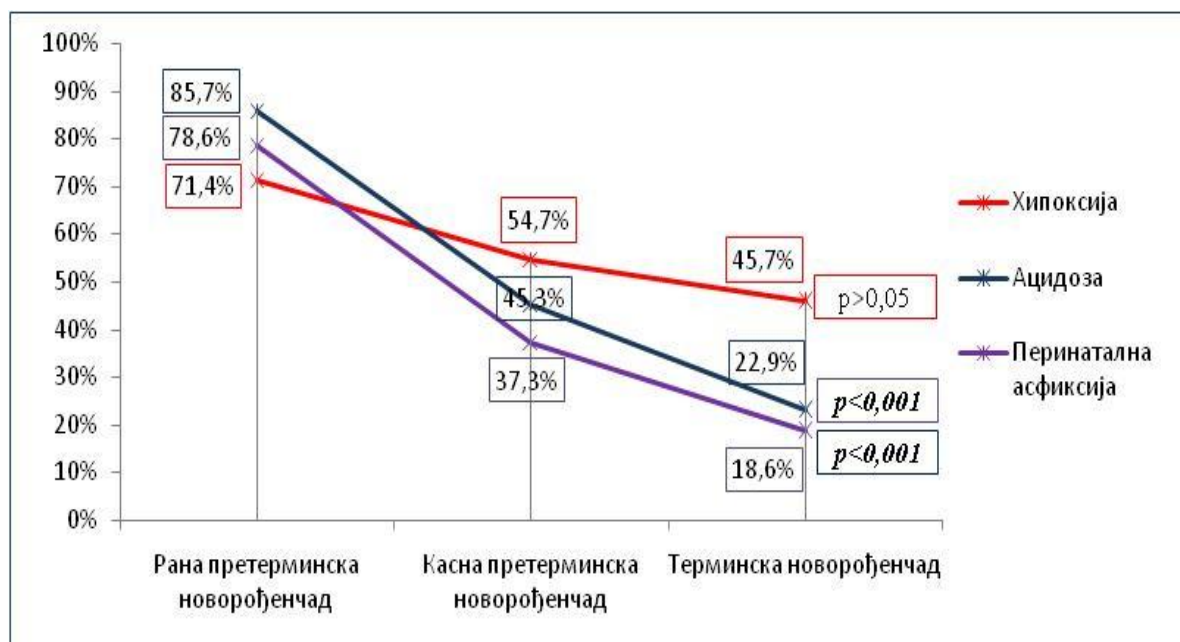
Линијски графикон приказује вишу фреквентност и ацидозе и перинаталне асфиксије у студијској у односу на контролну групу. Линије имају узлазни ток фреквентности од контролне ка студијској групи за оба морбидитетна стања. Пик линије за фреквентност ацидозе у студијској групи је виши, у односу на пик линије за фреквентност перинаталне асфиксије, а статистичка значајност је испод граничне вредности, тако да је већа учесталост ацидозе у студијској у односу на контролну групу статистички значајна ( $p < 0,05$ ). Већа учесталост перинаталне асфиксије у студијској у односу на контролну групу није статистички значајна ( $p > 0,05$ ).

Линијски графикон 2. Приказ учесталости хипоксије, ацидозе и перинаталне асфиксије у студијској, контролној групи и целом узорку



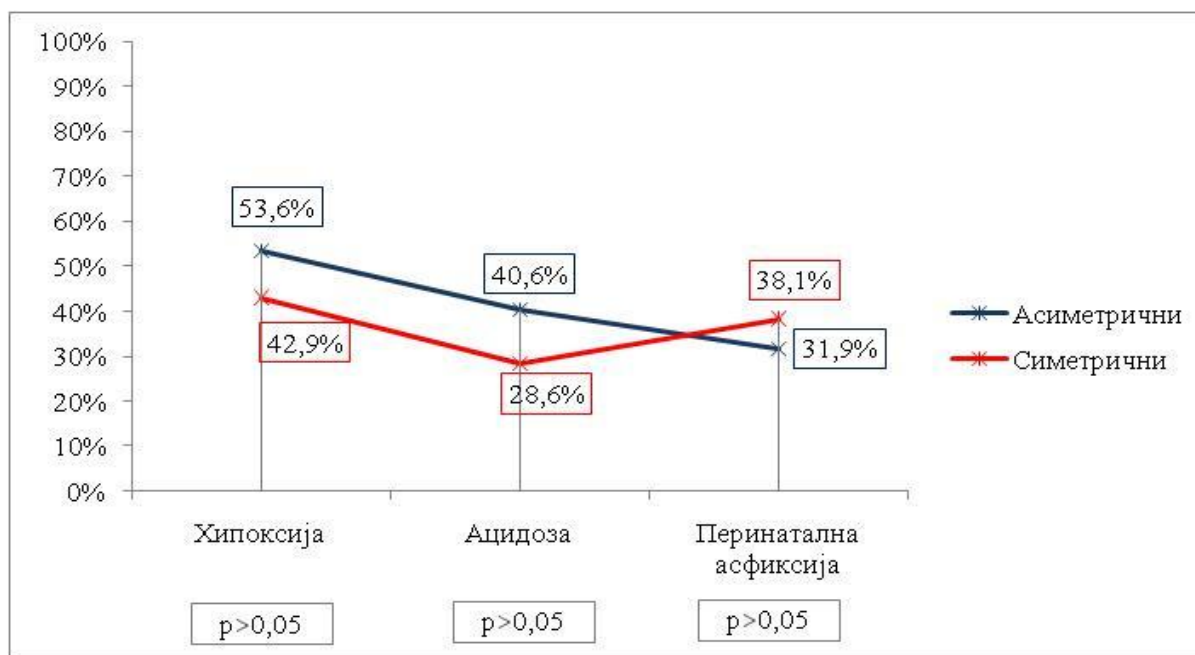
На графикону су приказане учесталости хипоксије, ацидозе и перинаталне асфиксије у студијској, контролној групи и код свих испитаника. Највећу учесталост сва три морбидитетна стања имала су код новорођенчади студијске групе, а најмању новорођенчад контролне групе. Статистичка значајност разлике учесталости између студијске и контролне групе за хипоксију и ацидозу је испод граничне вредности, за перинаталну асфиксију изнад граничне вредности. Линија која показује учесталост ових морбидитетних стања у студијској групи има силазни ток од највеће учесталости за хипоксију, затим за ацидозу ка најмањој учесталости ка перинаталну асфиксију. Линија која приказује учесталост ових морбидитетних стања за контролну групу има узлазан ток од најмање учесталости за хипоксију ка већој учесталости за ацидозу, затим учесталост ацидозе и перинаталне асфиксије граде скоро раван линијски ток и имају сличну фреквентност, с тим што је фреквентност перинаталне асфиксије мања у односу на фреквентност ацидозе.

Линијски графикон 3. Приказ учесталости хипоксије, ацидозе и перинаталне асфиксије по гестациским категоријама новорођенчади са ИУЗР



На линијском графикону је приказана учесталост хипоксије, ацидозе и перинаталне асфиксије по гестациским категоријама код новорођенчади са ИУЗР. Са дужином трајања гестације, фреквентност сва три морбидитетна стања је мања, линије имају силазни ток. Пик линија фреквенција је у краћим гестациским категоријама за сва три морбидитетна стања. У категорији ране претерминске новорођенчади највећа је учесталост ацидозе. У категорији касне претерминске новорођенчади највећа је учесталост хипоксије, затим учесталост ацидозе, а најмања је учесталост перинаталне асфиксије. У категорији терминске новорођенчади највећа је учесталост хипоксије. Са порастом гестације, већу учесталост имају хипоксија и ацидоза у односу на учесталост перинаталне асфиксије. Значајност разлике је испод граничне вредности за учесталост перинаталне асфиксије и учесталост ацидозе по гестациским категоријама, тако да су тестови статистичке значајности показали да су разлике учесталости ова два патолошка стања по гестациским категоријама статистички значајне.

Линијски графикон 4. Учесталост хипоксије, ацидозе и перинаталне асфиксије код асиметричног и симетричног облика застоја у расту



На графикону су приказане учесталости хипоксије, ацидозе и перинаталне асфиксије код асиметричног и симетричног облика застоја у интраутерусном расту. Линија која приказује учесталост ова три морбидитетна стања код асиметричног облика ИУЗР има силазни ток, од највеће учесталости хипоксије, затим ацидозе а најмање је учестала перинатална асфиксија. Код новорођенчади са симетричним обликом ИУЗР линија учесталости ових морбидитетних стања има изломљен облик, највећу учесталост има хипоксија, а најмању ацидоза. Линија која приказује морбидитете симетричног типа, има виши ниво за перинаталну асфиксију, у односу на линију за асиметричан тип ИУЗР. Статистичка значајност разлике је изнад граничне вредности за учесталост ових морбидитета у односу на тип ИУЗР.

#### 4.4.5. Анализа РДС у односу на хипотермију код новорођенчади са ИУЗР

Од укупно 159 новорођенчади са ИУЗР, код 44 (27,7%) новорођенчета дијагностикован је РДС у раном неонаталном периоду. Од 44 новорођенчета са РДС, њих 37 имало је и пролазну хипотермију, а 7 новорођенчади није имало пролазну хипотермију. Табела 17 приказује дистрибуцију новорођенчади са РДС у студијској и контролној групи. Дијаграм 14 приказује учесталост пролазне хипотермије у односу на РДС.



Табела 17. Учесталост новорођенчади са РДС у студијској и контролној групи

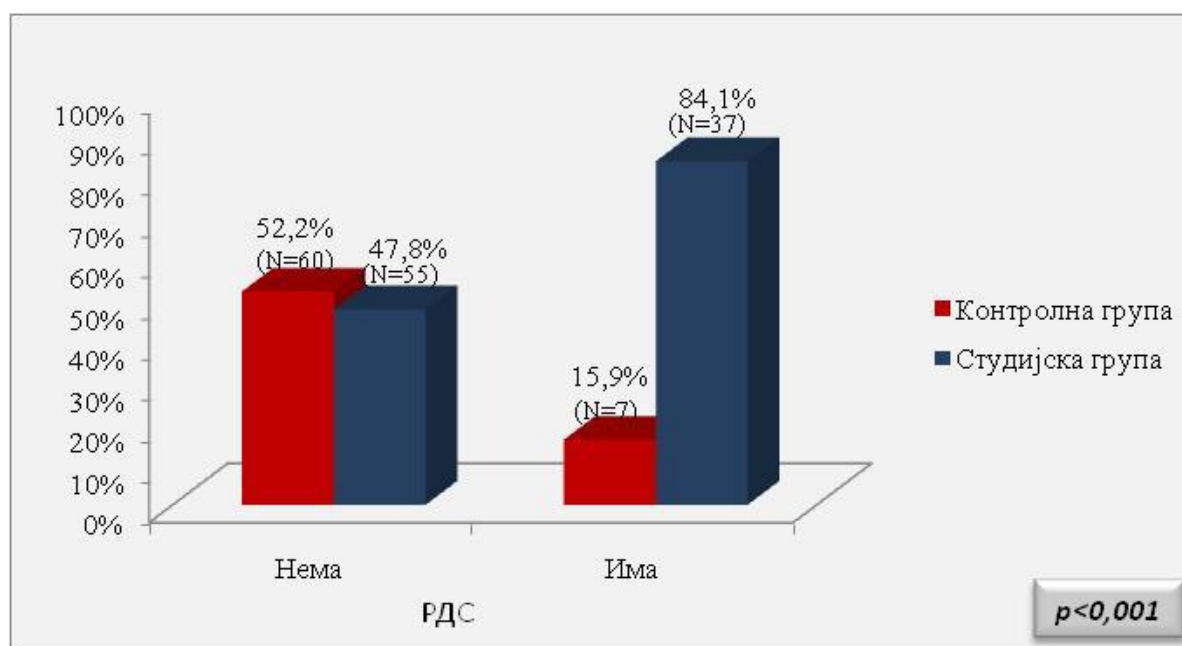
			Хипотермија		Тотал
			Контролна група	Студијска група	
РДС*	Нема	Укупно	60	55	115
		%	89,6%	59,8%	72,3%
	Има	Укупно	7	37	44
		%	<b>10,4%</b>	<b>40,2%</b>	27,7%
Тотал		Укупно	67	92	159
		%	100,0%	100,0%	100,0%

$$\chi^2=17,16, df=1, p=0,000$$

\* РДС- Респираторни дистрес синдром

Упоредном анализом код хипотермичне новорођенчади са застојем у расту учесталост РДС је статистички значајно чешћа (40,2%) у односу на учесталост РДС код деце без хипотермије (10,4%) што показује тест статистичке значајности ( $\chi^2=17,16, df=1, p=0,000$ ).

Дијаграм 14. Пролазна хипотермија у односу на РДС



$$\chi^2=17,16, df=1, p=0,000$$

На дијаграму је приказан однос присуства и одсуства пролазне хипотермије код новорођенчади са респираторним дистрес синдромом и без респираторног дистрес синдрома. Дијаграм показује да је пролазна хипотермија пет пута више заступљена код новорођенчади са РДС (84,1%) у односу на заступљеност новорођенчади без хипотермије (15,9%) а скоро два пута више (1,76) новорођенчад са РДС имају пролазну

хипотермију у односу на новорођенчад без РДС. Код новорођенчади без РДС већа је учесталост новорођенчади без регистроване пролазне хипотермије (52,2%). Те разлике учесталости статистички су значајне ( $p < 0,05$ ).

#### 4.4.6. Анализа хипокалцемије у односу на хипотермију код новорођенчади са ИУЗР

Од укупно 159 новорођенчади са ИУЗР, код 40 новорођенчади (25,2%) дијагностикована је хипокалцемија у раном неонаталном периоду. Од 40 новорођенчади са хипокалцемијом, 29 новорођенчади имало је и пролазну хипотермију, а 11 новорођенчади са хипокалцемијом није имало пролазну хипотермију. Табела 18 приказује дистрибуцију новорођенчади са хипокалцемијом у студијској и контролној групи. На дијаграму 15 приказана је учесталост пролазне хипотермије у односу на хипокалцемију.

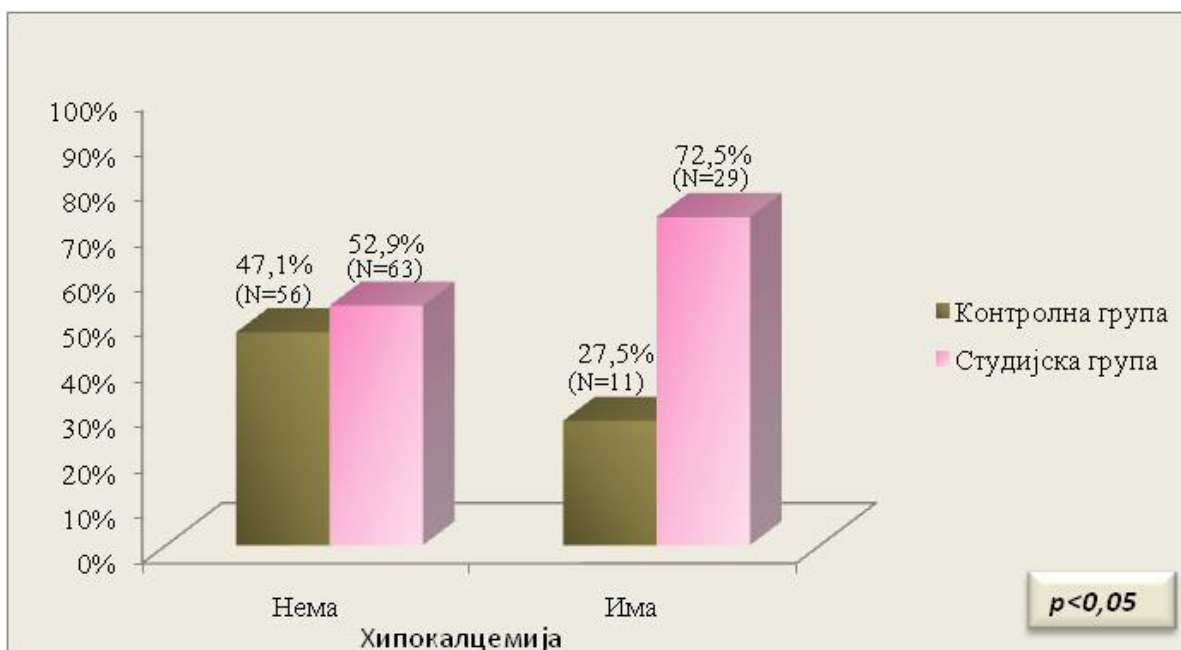
Табела 18. Учесталост хипокалцемије у студијској и контролној групи

			Хипотермија		Тотал
			Контролна група	Студијска група	
Хипокалцемија	Нема	Укупно	56	63	119
		%	83,6%	68,5%	74,8%
	Има	Укупно	11	29	40
		%	<b>16,4%</b>	<b>31,5%</b>	25,2%
Тотал		Укупно	67	92	159
		%	100,0%	100,0%	100,0%

$$\chi^2=4,69, df=1, p=0,030$$

Хи квадрат тестом утврђено је да се посматрана и контролна група статистички значајно разликују по учесталости хипокалцемије ( $p < 0,05$ ). Код хипотермичне новорођенчади са застојем у расту хипокалцемија је статистички значајно чешћа (31,5%) у односу на исту код деце без хипотермије (16,4%).

Дијаграм 15. Пролазна хипотермија у односу на хипокалцемију



$$\chi^2=4,69, df=1, p=0,030$$

На дијаграму је приказан однос присуства и одсуства хипотермије код новорођенчади са хипокалцемијом и без хипокалцемије. Дијаграм показује да су новорођенчад студијске групе са пролазном хипотермијом 2,6 пута више заступљена код новорођенчади са хипокалцемијом у односу на заступљеност новорођенчади из контролне групе. Код новорођенчади са хипокалцемијом већа је фреквентност новорођенчади студијске групе (72,5%) у односу на фреквентност исте код новорођенчади без хипокалцемије (52,2%). Те разлике учесталости статистички су значајне ( $p < 0,05$ ).

#### 4.4.7. Анализа хипербилирубинемиије у односу на хипотермију код новорођенчади са ИУЗР

Од укупно 159 новорођенчади са ИУЗР, код 80 (50,3%) новорођенчади дијагностикована је хипербилирубинемиија у раном неонаталном периоду. Од укупно 80 новорођенчади са хипербилирубинемиијом, 50 новорођенчади имало је и пролазну хипотермију, а 30 новорођенчади са хипербилирубинемиијом није имало пролазну хипотермију. Табела 19 приказује дистрибуцију новорођенчади са хипербилирубинемиијом у студијској и контролној групи. Дијаграм 16 приказује учесталост пролазне хипотермије у односу на хипербилирубинемиију.

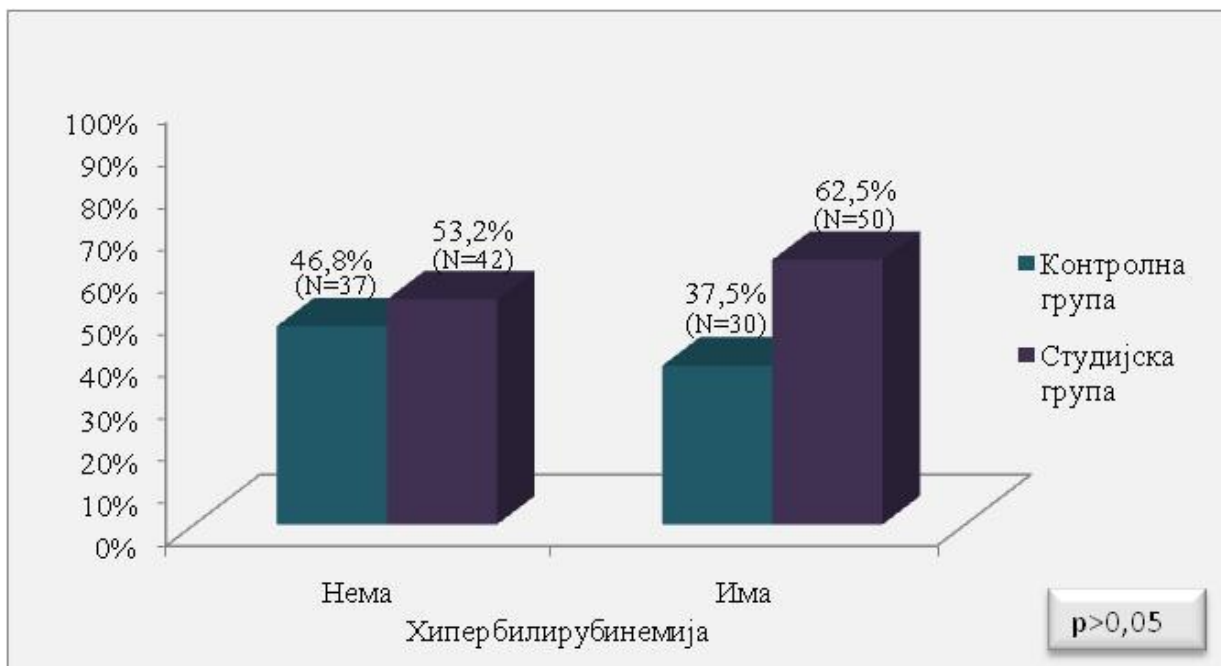
Табела 19. Учесталост хипербилирубинемиије у студијској и контролној групи

			Хипотермија		Тотал
			Контролна група	Студијска група	
Хипербилирубинемиија	Нема	Укупно	37	42	79
		%	55,2%	45,7%	49,7%
	Има	Укупно	30	50	80
		%	<b>44,8%</b>	<b>54,3%</b>	50,3%
Тотал		Укупно	67	92	159
		%	100%	100% 57,9%	100,0%

$$\chi^2=1,42, df=1, p=0,233$$

Хи квадрат тестом утврђено је да се студијска и контролна група статистички значајно не разликују по учесталости хипербилирубинемиије ( $p>0,05$ ). Иако је учесталост хипербилирубинемиије код хипотермичне новорођенчади са ИУЗР нешто већа (54,3%) у односу на исту код деце без хипотермије (44,8%), та разлика није статистички значајна.

Дијаграм 16. Пролазна хипотермија у односу на хипербилирубинемиију



$$\chi^2=1,42, df=1, p=0,233$$

На дијаграму је приказан однос присуства и одсуства хипотермије код новорођенчади са хипербилирубинемиијом и без хипербилирубинемиије. Код новорођенчади са хипербилирубинемиијом као и код новорођенчади без хипербилирубинемиије више су заступљена новорођенчад са хипотермијом у односу на новорођенчад без хипотермије, али та разлика нема статистичку значајност ( $p>0,05$ ).

#### 4.4.8. Анализа полицитемије у односу на хипотермију код новорођенчади са ИУЗР

Од укупно 159 новорођенчади са ИУЗР, код 30 (18,9%) новорођенчади дијагностикована је полицитемија у раном неонаталном периоду. Од 30 новорођенчади са полицитемијом, 16 новорођенчади имало је и пролазну хипотермију, а 14 новорођенчади са полицитемијом није имало пролазну хипотермију. Табела 20 приказује дистрибуцију новорођенчади са полицитемијом у студијској и контролној групи. Дијаграм 17 приказује учесталост пролазне хипотермије у односу на полицитемију.

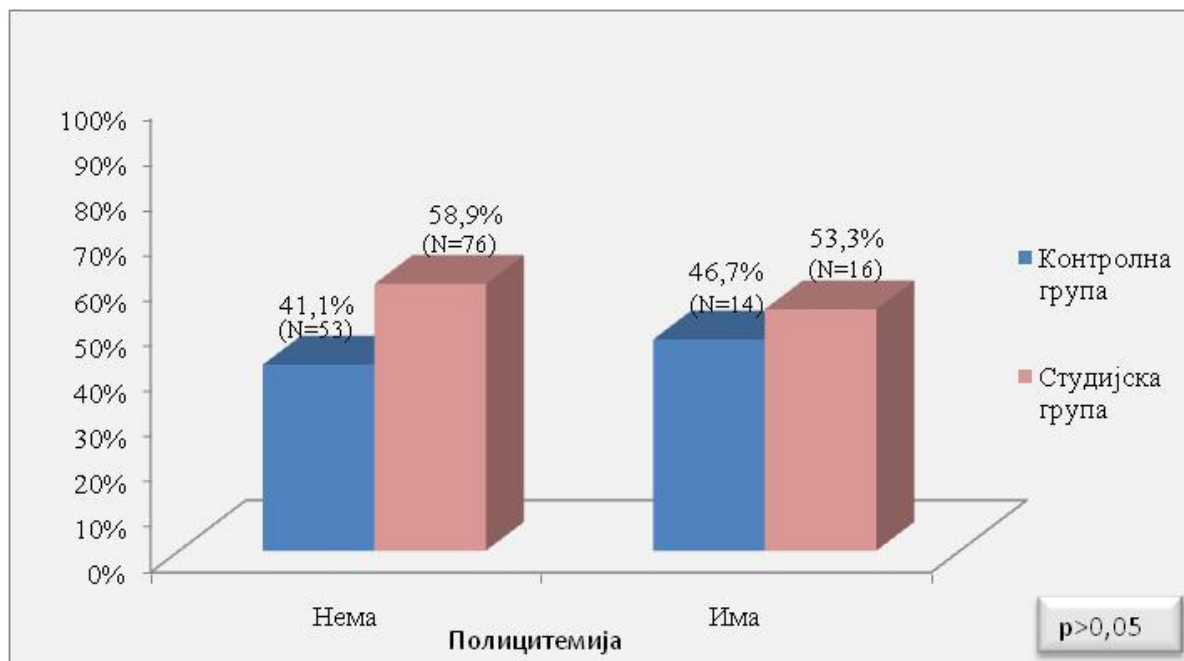
Табела 20. Учесталост полицитемије у студијској и контролној групи

			Хипотермија		Тотал
			Контролна група	Студијска група	
Полицитемија	Нема	Укупно	53	76	129
		%	79,1%	82,6%	81,1%
	Има	Укупно	14	16	30
		%	<b>20,9%</b>	<b>17,4%</b>	18,9%
Тотал		Укупно	67	92	159
		%	100,0%	100,0%	100,0%

$$\chi^2=0,311, df=1, p=0,577$$

Тест статистичке значајности показао је да не постоји статистички значајна разлика у учесталости полицитемије између студијске и контролне групе испитиване новорођенчади са ИУЗР ( $p>0,05$ ). Учесталост полицитемије у студијској групи (17,4%) није статистички значајно мања у односу на учесталост полицитемије у групи новорођенчади контролне групе (20,9%).

Дијаграм 17. Пролазна хипотермија у односу на полицитемију



$$\chi^2=0,311, df=1, p=0,577$$

Дијаграм показује да удео пролазне хипотермије код новорођенчади са дијагностикованом полицитемијом и без полицитемије има сличан однос. Код новорођенчади без полицитемије у већем проценту била су заступљена новорођенчад из студијске групе (58,9%) у односу на заступљеност код новорођенчади са полицитемијом (53,3%), али та разлика нема статистичку значајност ( $p>0,05$ ).

#### 4.4.9. Анализа хипервискозног синдрома у односу на хипотермију код новорођенчади са ИУЗР

Од укупно 159 новорођенчади са ИУЗР, код 7 (4,4%) новорођенчади је дијагностикован хипервискозни синдром у раном неонаталном периоду. Од 7 новорођенчади са хипервискозним синдромом, пролазну хипотермију имала су 2 новорођенчета, а 5 новорођенчади са хипервискозним синдромом није имало пролазну хипотермију. Табела 21 приказује дистрибуцију новорођенчади са ИУЗР у односу на хипервискозни синдром и хипотермију. Дијаграм 18 приказује учесталост пролазне хипотермије у односу на хипервискозни синдром.

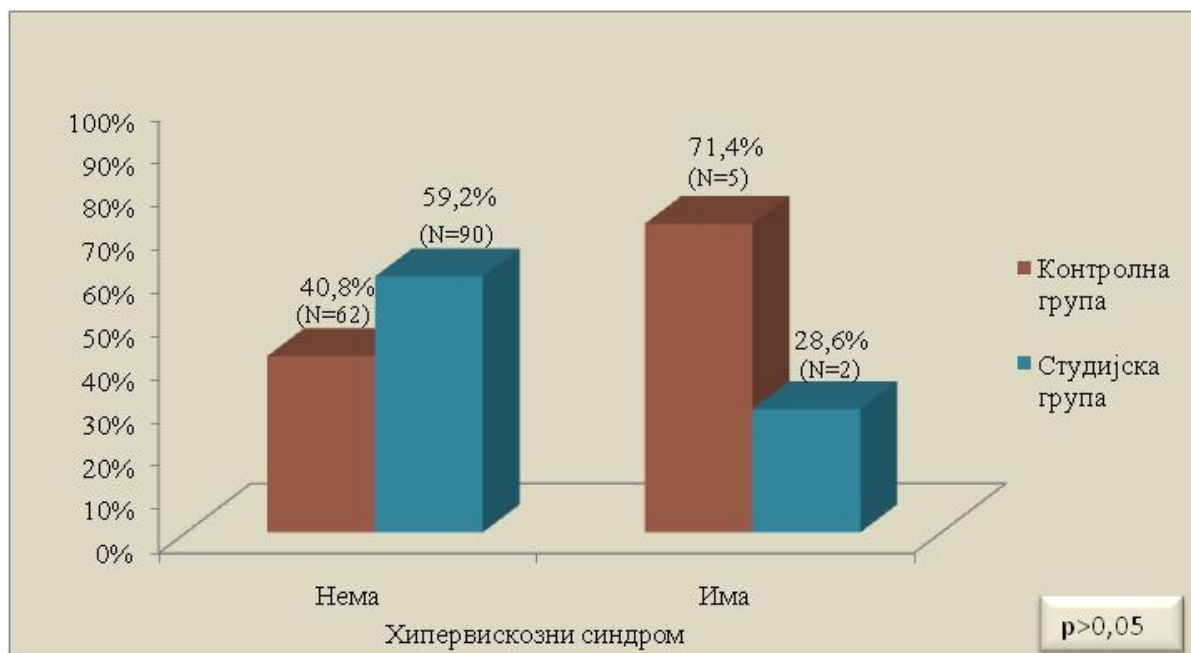
Табела 21. Дистрибуција новорођенчади са хипервискозним синдромом у студијској и контролној групи

			Хипотермија		Тотал
			Контролна група	Студијска група	
Хипервискозни синдром	Нема	Укупно	62	90	152
		%	92,5%	97,8%	95,6%
	Има	Укупно	5	2	7
		%	7,5%	2,2%	4,4%
Тотал		Укупно	67	92	159
		%	100,0%	100,0%	100,0%

$$\chi^2=2,57, df=1, p=0,108$$

Тест статистичке значајности показао је да не постоји статистички значајна разлика у учесталости хипервискозног синдрома између студијске и контролне групе ( $p>0,05$ ). Мања учесталост хипервискозног синдрома у студијској групи (2,2%) није статистички значајно мања у односу на учесталост хипервискозног синдрома у контролној групи (7,5%).

Дијаграм 18. Пролазна хипотермија у односу на хипервискозни синдром



$$\chi^2=2,57, df=1, p=0,108$$

На дијаграму је приказан однос присуства и одсуства хипотермије код новорођенчади са хипервискозним синдромом и без хипервискозног синдрома. Дијаграм показује да је учесталост пролазне хипотермије од 28,6% мања код новорођенчади са хипервискозним синдромом у односу на учесталост код

новорођенчади без хипервискозног синдрома (59,2%). Код новорођенчади са хипервискозним синдромом више су заступљена новорођенчад без хипотермије (71,4%), а код новорођенчади без хипервискозног синдрома више су заступљена новорођенчад са хипотермијом (59,2%). Статистичка значајност је изнад граничне вредности од 0,05, што указује да те разлике нису статистички значајне.

#### 4.4.10. Анализа хипопроотеинемиије у односу на хипотермију код новорођенчади са ИУЗР

Од укупно 159 новорођенчади са ИУЗР, код 15 (9,4%) новорођенчади дијагностикована је хипопроотеинемиија у раном неонаталном периоду. Од 15 новорођенчади са хипопроотеинемиијом, 11 новорођенчади имало је и пролазну хипотермију, а 4 новорођенчета са хипопроотеинемиијом није имало пролазну хипотермију, што је приказано на табели 22 и дијаграму 19.

Табела 22. Учесталост хипопроотеинемиије у студијској и контролној групи

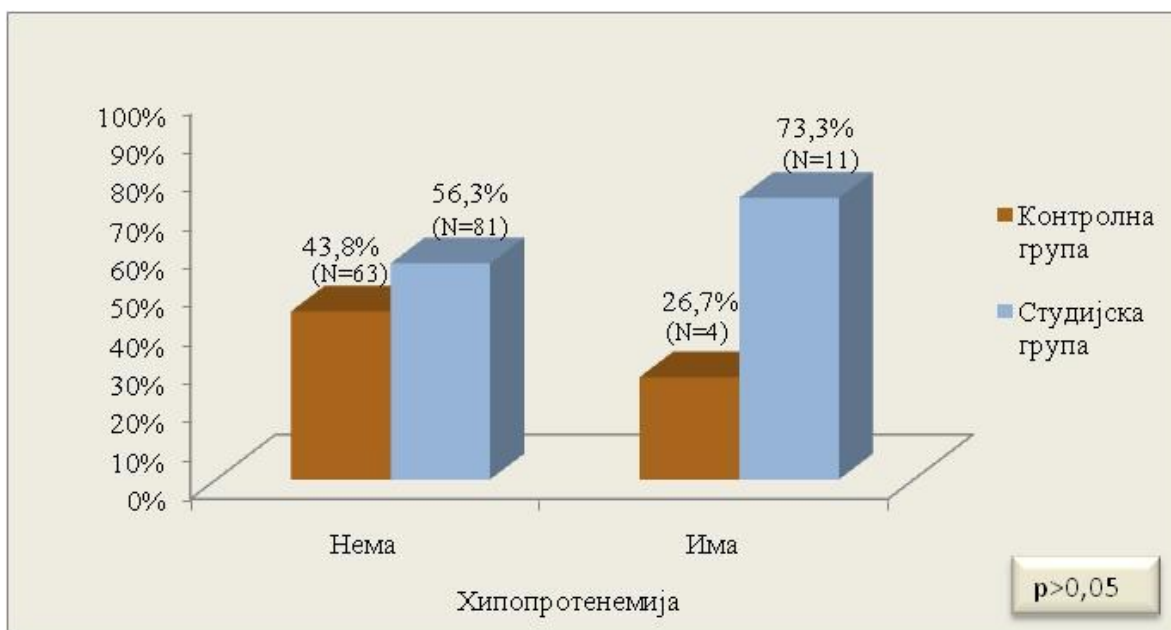
			Хипотермија		Тотал
			Контролна група	Студијска група	
Хипопроотеинемиија	Нема	Укупно	63	81	144
		%	94,0%	88,0%	90,6%
	Има	Укупно	4	11	15
		%	<b>6,0%</b>	<b>12,0%</b>	9,4%
Тотал		Укупно	67	92	159
		%	100,0%	100,0%	100,0%

$$\chi^2=1,62, df=1, p=0,202$$

Хи квадрат тестом утврђено је да се студијска и контролна група статистички значајно не разликују по учесталости хипопроотеинемиије ( $p>0,05$ ). Нешто је већа учесталост хипопроотеинемиије у студијској групи (12,0%) у односу на контролну (6,0%), али та разлика није статистички значајна.



Дијаграм 19. Пролазна хипотермија у односу на хипопротеинемију



$$\chi^2=1,62, df=1, p=0,202$$

Дијаграм приказује да је број новорођенчади са хипотермијом студијске групе 2,5 пута више заступљен код новорођенчади са хипопротеинемијом, у односу на заступљеност новорођенчади без хипотермије али та разлика нема статистичку значајност. Већа је фреквентност новорођенчади студијске групе са регистрованој пролазној хипотермијом код новорођенчади са хипопротеинемијом (73,3%) у односу на фреквентност истих код новорођенчади без хипопротеинемије (56,3%) али и те разлике немају статистичку значајност ( $p > 0,05$ ).

#### 4.5. Предикција морбидитета на основу хипотермије

Спроведена је униваријантна логистичка регресиона анализа како би се утврдило да ли хипотермија има утицај на анализирана перинатална патолошка стања. Резултати регресионе анализе приказани су на табели 23.

Табела 23. Хипотермија као предиктор патологије код новорођенчади са ИУЗР

Зависна веријабла	Независна веријабла	Odds ratio	95% Confidence interval	P
<Хипоксија	Хипотермија	11,35	5,34 – 24,15	<b>0</b>
* Хипербилирубинемија	Хипотермија	1,46	0,78-2,76	0,234
>Хипогликемија	Хипотермија	8,59	4,02-18,33	<b>0</b>
**Ацидоза	Хипотермија	2,21	1,13-4,33	<b>0,02</b>
≠ Перинатална асфиксија	Хипотермија	1,59	0,80-3,17	0,182
└ РДС*	Хипотермија	5,76	2,37-13,99	<b>0</b>
# Хипокалцемија	Хипотермија	2,43	1,07-5,12	<b>0,033</b>
~ Полицитемија	Хипотермија	0,79	0,35-1,77	0,578
┘ Хипопротеинемија	Хипотермија	2,13	0,65-7,03	0,211
***Хипервискозни синдром	Хипотермија	0,27	0,52-1,46	0,131

\*R<sup>2</sup>=0, 00 (57,9%). ≠R<sup>2</sup>=0,01 (67,3%). #R<sup>2</sup>=0.03 (74,8%). ~R<sup>2</sup>=0.01 (81,1%).┘R<sup>2</sup>=0, 01 (90,6%).└ R<sup>2</sup>=0, 11 (76,7%).< R<sup>2</sup>=0,26 (76,7%).> R<sup>2</sup>=0, 20 (72,3%). \*\*R<sup>2</sup>=0, 03 (61%).\*\*\* R<sup>2</sup>=0, 01 (95,6%).

\*РДС- Респираторни дистрес синдром

Резултати униваријантне логистичке регресионе анализе показали су да је хипотермија значајан предиктор за хипоксију, хипогликемију, РДС, хипокалцемију, ацидозу, а не може се користити у предикцији перинаталне асфиксије, хипербилирубинемije, полицитемије, хипопротеинемije, хипервискозног синдрома.

Хипотермија се показала као значајан предиктор за постојање хипоксије (OR=11,35; 95% CI=5,34–24,15; p<0,001). Уколико новорођенче има хипотермију, шансе да новорођенче има хипоксију повећавају се 11 пута. Модел објашњава 26% варијансе зависне варијабле. Хипотермија се показала као значајан предиктор за постојање хипогликемије (OR=8,59; 95% CI=4,02-18,33; p<0,001). Уколико новорођенче има хипотермију, шансе да има хипогликемију повећавају се 8,5 пута. Модел објашњава 20% варијансе зависне варијабле. Хипотермија се показала као значајан предиктор за постојање РДС (OR=5,76; 95% CI=2,37-13,99; p<0,001). Уколико новорођенче има хипотермију, шансе да има и РДС повећавају се 5,7 пута. Модел објашњава 11% варијансе зависне варијабле. Хипотермија се показала као значајан предиктор за постојање хипокалцемије (OR=2,43; 95% CI=1,07-5,12; p<0,05). Уколико новорођенче има хипотермију, шансе да се испољи хипокалцемија повећава се 2,4 пута. Модел објашњава 3% варијансе зависне варијабле. Хипотермија се показала као значајан предиктор за постојање ацидозе (OR=2,21; 95% CI =1,43-4,33; p<0,05). Уколико

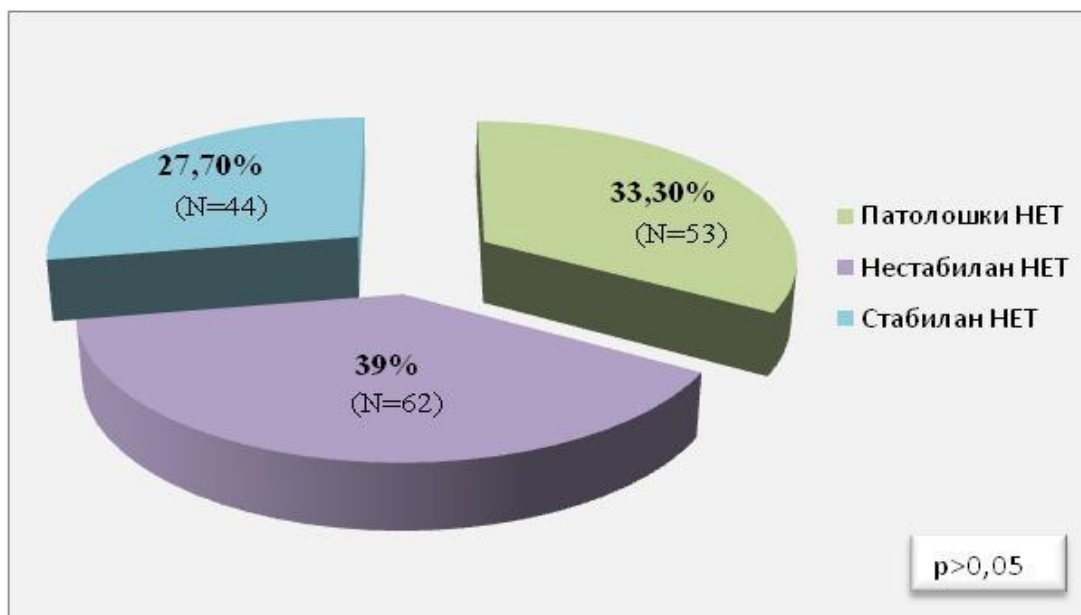
новорођенче има хипотермију, шансе да има ацидозу повећавају се 2,2 пута. Модел објашњава 3% варијансе зависне варијабле.

#### 4.6. Анализа Неонаталног Енергетског Троугла

У оквиру студијског истраживања извршена је анализа Неонаталног Енергетског Троугла (НЕТ). Патолошку варијанту НЕТ дефинише удружено присуство хипотермије, хипогликемије и хипоксије. Нестабилан НЕТ дефинише присуство једне или две од три компоненте патолошког НЕТ. Стабилан НЕТ дефинише одсуство компоненти патолошког НЕТ, односно присуство нормотермије, нормогликемије и нормоксије.

Од укупно 159 испитиване новорођенчади, варијанту патолошког НЕТ чинило је 53 (33,3%), варијанту нестабилног НЕТ чинило је 62 (39,0%), а варијанту стабилног НЕТ чинило је 44 (27,7%) новорођенчета. Учесталост варијанти НЕТ у узорку приказана је на дијаграму 20.

Дијаграм 20. Учесталост варијанти НЕТ код испитаника



$\chi^2=3,05$ ,  $df=2$ ,  $p=0,217$

На дијаграму је приказано да је уједначена заступљеност варијанти НЕТ. Иако је учесталост нестабилног НЕТ од 39,0%, већа у односу на учесталост патолошког НЕТ од 33,3% и стабилног НЕТ од 27,7%, тест статистичке значајности показао је да те разлике учесталости нису статистички значајне ( $p>0,05$ ).

#### 4.6.1 Дескриптивна анализа варијанти НЕТ

У оквиру истраживања извршена је дескриптивна анализа расподеле телесне масе, гестације, типа застоја у расту и пола код новорођенчади са ИУЗР између варијанти НЕТ. Просечна телесна маса патолошког НЕТ износила је  $\bar{X} \pm SD$ : 1913,2±360,7g, нестабилног НЕТ  $\bar{X} \pm SD$ : 2037,0±403,8g и стабилног НЕТ  $\bar{X} \pm SD$ : 2377,7±410,9g (приказано у оквиру табеле 24-1). Просечна гестацијска старост патолошког НЕТ била је  $\bar{X} \pm SD$ : 36,0±1,7 н.г., нестабилног НЕТ  $\bar{X} \pm SD$ : 36,3±2,0 н.г., стабилног НЕТ  $\bar{X} \pm SD$ : 38,1±2,0 н.г. (приказано у оквиру табеле 24-2). Мушки пол у оквиру патолошког НЕТ и нестабилног НЕТ имало је по 31 новорођенче, у оквиру стабилног НЕТ имало је 23 новорођенчета. Женски пол у оквиру патолошког НЕТ имало је 22, у оквиру нестабилног НЕТ имало је 31, у оквиру стабилног НЕТ имало је 21 новорођенче. (расподела по полу приказана је у оквиру табеле 24-3 и дијаграма 21). Расподела симетричног и асиметричног типа ИУЗР приказана је у оквиру табеле 24-4, а однос варијанти НЕТ и типова застоја у расту у оквиру дијаграма 22. Расподела учесталости гестацијских категорија новорођенчади по групама НЕТ приказана је на табели 24-5 а њихов однос на дијаграму 23.

Табела бр 24-1 Расподела телесне масе код варијанти НЕТ

	<b>N</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	$\bar{X}$	<b>SD</b>	<b>Median</b>
Патолошки НЕТ	53	1270,00	2800,00	1913,21	360,79	1900,00
Нестабилан НЕТ	62	1300,00	2700,00	2037,10	403,82	2000,00
Стабилан НЕТ	44	1550,00	2950,00	2377,73	410,97	2500,00
Тотал	159	1270,00	2950,00	2090,06	431,74	2050,00

Kruskal Wallis Test=28,65, p=0,000

Статистичка анализа показала је значајност разлике у дистрибуцији телесних маса између варијанти НЕТ. Просечна телесна маса у варијанти патолошког НЕТ износила је  $\bar{X} \pm SD$ : 1913,2±360,7g и била је статистички значајно нижа у односу на варијанту нестабилног НЕТ ( $\bar{X} \pm SD$ : 2037,0±403,8g) и стабилног НЕТ ( $\bar{X} \pm SD$ : 2377,7±410,9g) (Kruskal Wallis Test=28,65, p=0,000). Статистичка значајност је испод граничне вредности од 0,05, што указује да разлика између група постоји.

Табела 24-2 Расподела просечне гестациске старости код варијанти НЕТ

	N	Min	Max	$\bar{X}$	SD	Median
Патолошки НЕТ	53	32,50	40,30	36,04	1,75	36,00
Нестабилан НЕТ	62	33,20	40,50	36,30	2,08	36,50
Стабилан НЕТ	44	33,60	42,00	38,15	2,07	38,00
Тотал	159	32,50	42,00	36,64	2,10	36,50

Kruskal Wallis Test =18,18, p=0,000

Статистичка анализа показала је значајност разлике просечне гестациске старости између варијанти НЕТ. У варијанти патолошког НЕТ просечна гестациска старост  $\bar{X} \pm SD$ : 36,0±1,7 н.г. статистички је значајно нижа у односу на варијанту нестабилног НЕТ  $\bar{X} \pm SD$ : 36,3±2,0 н.г. и стабилног НЕТ  $\bar{X} \pm SD$ : 38,1±2,0 н.г. (Kruskal Wallis Test =18,18, p=0,000). Статистичка значајност је испод граничне вредности од 0,05, што указује да постоји значајна разлика између група.

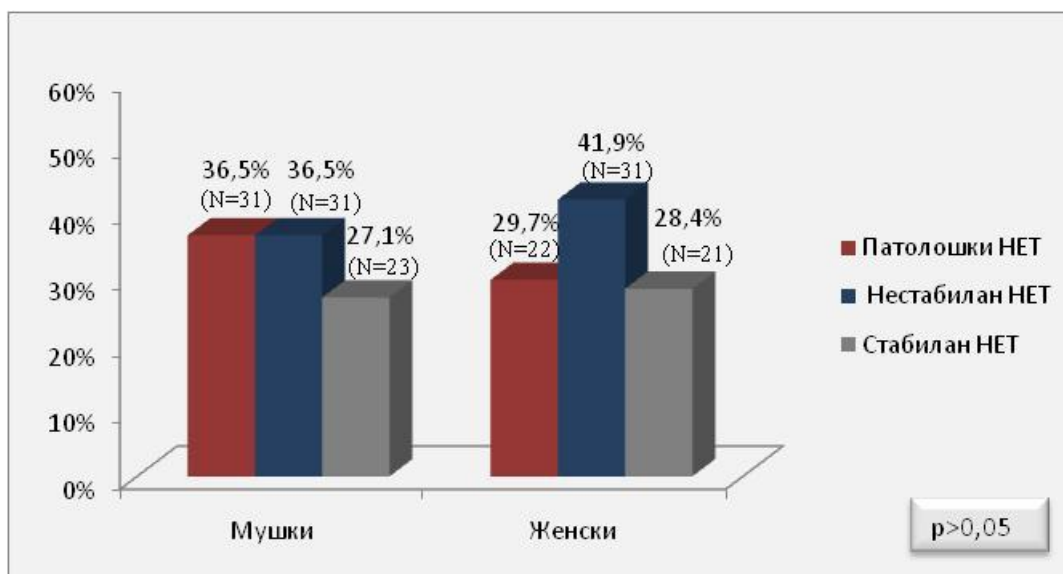
Табела 24-3 Расподела мушког и женског пола код варијанти НЕТ

			ИУЗР			Тотал
			Патолошки НЕТ	Нестабилан НЕТ	Стабилан НЕТ	
Пол	Мушки	Укупно	31	31	23	85
		%	58,5%	50,0%	52,3%	53,5%
	Женски	Укупно	22	31	21	74
		%	41,5%	50,0%	47,7%	46,5%
Тотал		Укупно	53	62	44	159
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

$\chi^2=0,86$ , df=2, p=0,650

Анализа учесталости пола између испитиваних варијанти НЕТ није показала значајност разлике ( $\chi^2=0,86$ ; df=2; p=0,650) Статистичка значајност је изнад граничне вредности од 0,05, што указује да не постоји значајна разлика између варијанти НЕТ по полу. Мушки пол је нешто заступљенији код патолошког НЕТ и стабилног НЕТ, али те разлике фреквентности нису статистички значајне (p>0,05).

Дијаграм бр 21. Варијанте НЕТ у односу на пол



$$\chi^2=0,86, df=2, p=0,650$$

Дијаграм показује уједначеност расподеле варијанти НЕТ у односу на пол. Нешто је већа учесталост нестабилног НЕТ код женског пола (41,9%), али то нема статистичку значајност.

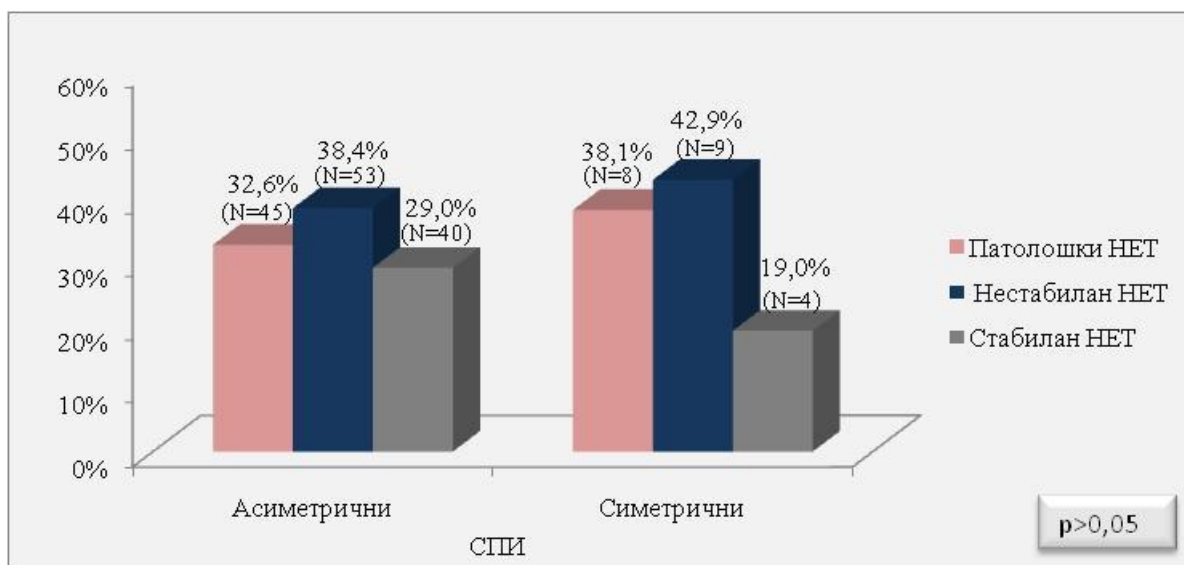
Табела 24- 4 Расподела асиметричног и симетричног типа ИУЗР по варијантама НЕТ

			ИУЗР			Тотал
			Патолошки НЕТ	Нестабилан НЕТ	Стабилан НЕТ	
СПИ	Асиметрични	Укупно	45	53	40	138
		%	84,9%	85,5%	90,9%	86,8%
	Симетрични	Укупно	8	9	4	21
		%	15,1%	14,5%	9,1%	13,2%
Тотал		Укупно	53	62	44	159
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

$$\chi^2=0,90, df=2, p=0,635$$

Анализа типа застоја у расту, није показала значајност разлике учесталости асиметричног и симетричног типа застоја у расту, између варијанти НЕТ ( $\chi^2=0,908$ ;  $df=2$ ;  $p=0,635$ ).

Дијаграм 22. Варијанте НЕТ у односу на асиметрични и симетрични тип ИУЗР



$$\chi^2=0,90, df=2, p=0,635$$

Дијаграм приказује уједначене односе удела варијанти НЕТ између симетричног и асиметричног облика застоја у расту.

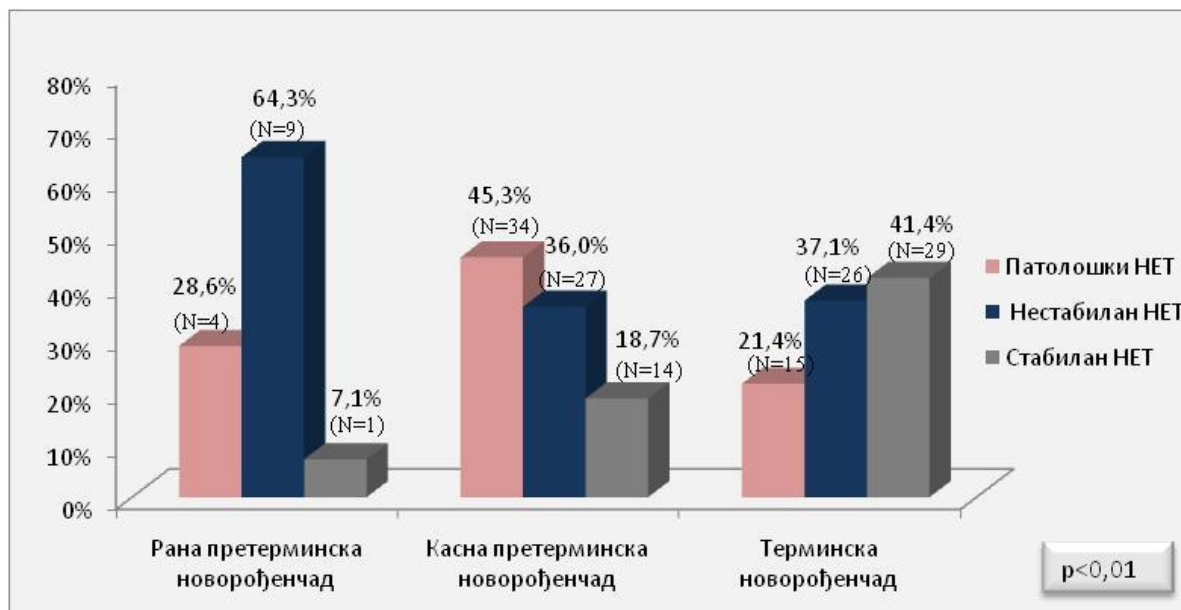
Табела 24-5 Расподела гестацијских категорија новорођенчади по варијантама НЕТ

			ИУЗР			Тотал
			Патолошки НЕТ	Нестабилан НЕТ	Стабилан НЕТ	
Гестацијска старост	Рана претерминска новорођенчад	Укупно	4	9	1	14
		%	7,5%	14,5%	2,3%	8,8%
	Касна претерминска новорођенчад	Укупно	34	27	14	75
		%	<b>64,2%</b>	<b>43,5%</b>	31,8%	47,2%
	Терминска новорођенчад	Укупно	15	26	29	70
		%	28,3%	41,9%	<b>65,9%</b>	44,0%
Тотал		Укупно	53	62	44	159
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

$$\chi^2=17,95, df=4, p=0,001$$

Chi квадрат тест показао је статистичку значајност разлике учесталости гестацијских категорија код варијанти НЕТ. Категорија касне претерминске новорођенчади најучесталија је код патолошког НЕТ (64,2%), и нестабилног НЕТ (43,5%), а у стабилном НЕТ категорија терминске новорођенчади (65,9%) ( $p < 0.05$ ).

Дијаграм 23. Учесталост варијанти НЕТ у односу на гестациске категорије



$$\chi^2=17,95, df=4, p=0,001$$

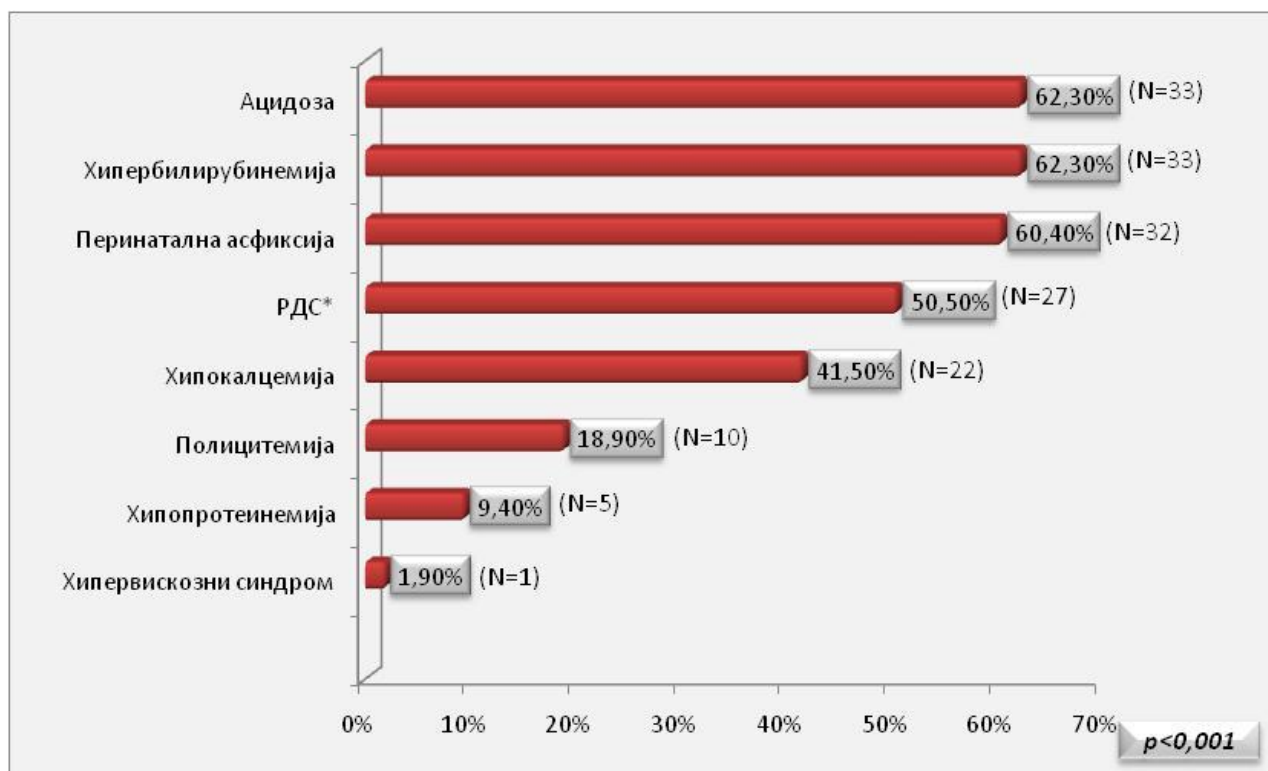
Дијаграм показује да је нестабилан НЕТ најучесталији код ране претерминске новорођенчади, патолошки НЕТ најучесталији је код касне претерминске новорођенчади, а стабилан НЕТ код терминске новорођенчади. Тест статистичке значајности показао је да су те разлике учесталости статистички значајне ( $p < 0,05$ ).

#### 4.6.2. Перинатални морбидитет варијанти НЕТ

У току даљег истраживања извршена је анализа перинаталног морбидитета варијанти НЕТ. Структура перинаталног морбидитета у оквиру патолошког НЕТ приказана је на дијаграму 24, структура перинаталног морбидитета у оквиру нестабилног НЕТ на дијаграму 25. И структура перинаталног морбидитета у оквиру стабилног НЕТ на дијаграму 26.



Дијаграм 24. Перинатални морбидитет патолошког НЕТ

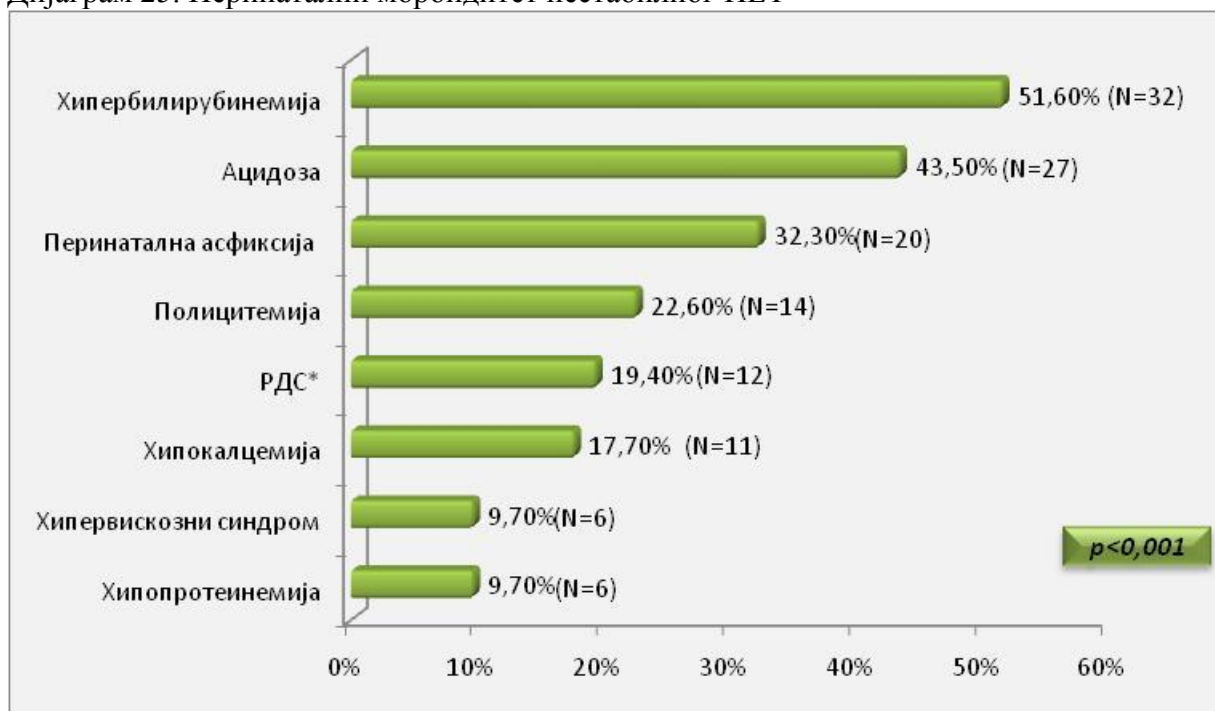


$$\chi^2=18,22 \text{ df}=2, p=0,000$$

\* РДС- Респираторни дистрес синдром

На дијаграму је приказана учесталост анализираних морбидитетних стања у перинаталном периоду код испитиване новорођенчади са ИУЗР, у оквиру патолошког НЕТ. Хи квадрат тест статистичке значајности показао је да морбидитетна стања у оквиру патолошког НЕТ нису равномерно заступљена ( $p < 0,05$ ). Од укупног броја новорођенчади патолошког НЕТ (53), ацидоза је дијагностикована код 62,3% новорођенчета. То је уједно и најчешћа патологија у овој варијанти НЕТ и дели прво место у морбидитетној структури са хипербилирубинемијом као најчешћом патологијом раног неонаталног периода. Одмах затим следи перинатална асфиксија са учесталošћу 60,4%, РДС (50,9%), хипокалцемија (41,5%), полицитемија (18,9%), хипопротеинемија (9,4%) а најмањи удео имао је хипервискозни синдром (1,9%).

Дијаграм 25. Перинатални морбидитет нестабилног НЕТ



$$\chi^2=21,19 \text{ df}=2, p=0,000$$

\* РДС- Респираторни дистрес синдром

Хи квадрат тест статистичке значајности показао је да се учесталост морбидитетних стања у варијанти нестабилног НЕТ статистички значајно разликује ( $p < 0,05$ ). Од укупног броја новорођенчади варијанте нестабилног НЕТ (62), хипербилирубинемију је испољило 51,6% новорођенчади. То је уједно и најчешћа патологија у овој групи. Следи ацидоза (43,5%), асфиксија (32,3%), полицитемија (22,6%), РДС (19,4%), хипокалцемија (17,7%), најмању учесталост има хипервискозни синдром (9,7%) и хипопротеинемија (9,7%).

Дијаграм 26. Перинатални морбидитет стабилног НЕТ



$$\chi^2=18,17 \text{ df}=2, p=0,000$$

\* РДС- Респираторни дистрес синдром

Хи квадрат тест статистичке значајности, показао је статистичку значајност разлике учесталости морбидитетних стања у групи стабилан НЕТ ( $p < 0,05$ ). Од укупног броја новорођенчади у варијанти стабилног НЕТ (44), најучесталија је хипербилирубинемија са 34,1%, следи хипокалцемија (15,9%), полицитемија (13,6%), РДС (11,4%), хипопротеинемија (9,1%), у врло ниском проценту ацидоза (4,5%). У варијанти стабилног НЕТ нема деце са перинаталном асфиксијом и хипервискозним синдромом.

#### 4.6.3. Анализа перинаталног морбидитета између варијанти НЕТ

Извршена је упоредна анализа дијагностикованих морбидитетних стања у перинаталном периоду између варијанти НЕТ, са посебним освртом на анализу перинаталне асфиксије. Упоредна анализа морбидитетних стања између варијанти НЕТ приказана је на табели 25.

Табела бр 25. Анализа перинаталног морбидитета између варијанти НЕТ

		Патолошки НЕТ	Нестабилан НЕТ	Стабилан НЕТ	Тотал	Р
Хипербилирубинемија	Нема	20	30	29	79	$\chi^2=7,70$ df=2, p=0,021
	%	37,70%	48,40%	65,90%	49,70%	
	Има	33	32	15	80	
	%	<b>62,30%</b>	<b>51,60%</b>	<b>34,10%</b>	50,30%	
Ацидоза	Нема	20	35	42	97	$\chi^2=34,55$ , df=2, p=0,000
	%	37,70%	56,50%	95,50%	61,00%	
	Има	33	27	2	62	
	%	<b>62,30%</b>	<b>43,50%</b>	<b>4,50%</b>	39,00%	
Перинатална асфиксија	Нема	21	42	44	107	$\chi^2=39,83$ , df=2, p=0,000
	%	39,60%	67,70%	100,00%	67,30%	
	Има	32	20	0	52	
	%	<b>60,40%</b>	<b>32,30%</b>	<b>0,00%</b>	32,70%	
РДС*	Нема	26	50	39	115	$\chi^2=22,33$ , df=2, p=0,000
	%	49,10%	80,60%	88,60%	72,30%	
	Има	27	12	5	44	
	%	<b>50,90%</b>	<b>19,40%</b>	<b>11,40%</b>	27,70%	
Хипокалцемија	Нема	31	51	37	119	$\chi^2=11,33$ , df=2, p=0,003
	%	26,10%	42,90%	31,10%	100,00%	
	Има	22	11	7	40	
	%	<b>55,00%</b>	<b>27,50%</b>	<b>17,50%</b>	100,00%	
Полицитемија	Нема	43	48	38	129	$\chi^2=1,34$ df=2, p=0,510
	%	81,10%	77,40%	86,40%	81,10%	
	Има	10	14	6	30	
	%	18,90%	22,60%	13,60%	18,90%	
Хипопротеинемија	Нема	48	56	40	144	$\chi^2=0,10$ df=3, p=0,995
	%	90,60%	90,30%	90,90%	90,60%	
	Има	5	6	4	15	
	%	9,40%	9,70%	9,10%	9,40%	
Хипервискозни синдром	Нема	52	56	44	152	$\chi^2=6,92$ , df=2, p=0,031
	%	98,10%	90,30%	100,00%	95,60%	
	Има	1	6	0	7	
	%	<b>1,90%</b>	<b>9,70%</b>	<b>0,00%</b>	4,40%	

\* РДС- Респираторни дистрес синдром

Статистичка анализа одрађена  $\chi^2$  тестом, показала је статистички значајну разлику између варијанти НЕТ за сва патолошка стања перинаталног периода ( $p < 0,05$ ) осим за хипопротеинемију и полицитемију где није било статистички значајне разлике између варијанти НЕТ ( $p > 0,05$ ).

Највећу учесталост перинатална асфиксија показала је у варијанти патолошког НЕТ са 60,4%, затим код нестабилног НЕТ са 32,3%, а код стабилног НЕТ није забележена перинатална асфиксија ( $\chi^2=39,83$ ,  $df=2$ ,  $p=0,000$ ). Највећу учесталост ацидозе, имала су новорођенчад у варијанти патолошког НЕТ са 62,3%, затим код нестабилног НЕТ са 43,5%, а код стабилног НЕТ најмања је учесталост ацидозе (4,5%) ( $\chi^2=34,55$ ,  $df=2$ ,  $p=0,000$ ). Највећу учесталост хипербилирубинемije, имала су новорођенчад у варијанти патолошког НЕТ са 62,3%, затим код нестабилног НЕТ са 51,6%, а код стабилног НЕТ најмања је учесталост хипербилирубинемije (34,1%) ( $\chi^2=7,70$   $df=2$ ,  $p=0,021$ ). Највећу учесталост РДС, имала су новорођенчад у групи патолошког НЕТ са 50,9%, затим код нестабилног НЕТ са 19,4%, а код стабилног НЕТ најмања је учесталост РДС (11,4%) ( $\chi^2=22,33$ ,  $df=2$ ,  $p=0,000$ ). Највећу учесталост хипокалцемије, имала су новорођенчад патолошког НЕТ са 55,0%, затим код нестабилног НЕТ (27,5%), а код стабилног НЕТ најмања је учесталост хипокалцемије (17,5%) ( $\chi^2=11,33$ ,  $df=2$ ,  $p=0,003$ ). Највећу учесталост хипервискозног синдрома, имала су новорођенчад нестабилног НЕТ са 9,7%, следи варијанта патолошког НЕТ са 1,9%, а код стабилног НЕТ није забележен хипервискозни синдром ( $\chi^2=6,92$ ,  $df=2$ ,  $p=0,031$ ). Учесталост полицитемије износила је код нестабилног НЕТ 22,6%, код патолошког НЕТ 18,9%, код стабилног НЕТ 13,6% и није имала значајност разлике учесталости ( $\chi^2=1,34$   $df=2$ ,  $p=0,510$ ). Хипопротеинемија је имала уједначену заступљеност по варијантама НЕТ, без значајности разлике ( $\chi^2=0,10$   $df=3$ ,  $p=0,995$ ).

#### 4.6.4. Анализа перинаталне асфиксије у односу на гестацију у оквиру варијанти НЕТ

У току даљег истраживања, имали смо за циљ да испитамо да ли је учесталост перинаталне асфиксије по варијантама НЕТ везана за одређено гестацијско доба. Упоредна анализа перинаталне асфиксије по варијантама НЕТ у односу на гестацијске категорије приказана је на табели 26, а однос учесталости перинаталне асфиксије по варијантама НЕТ зависно од гестације на линијском графикону 5.

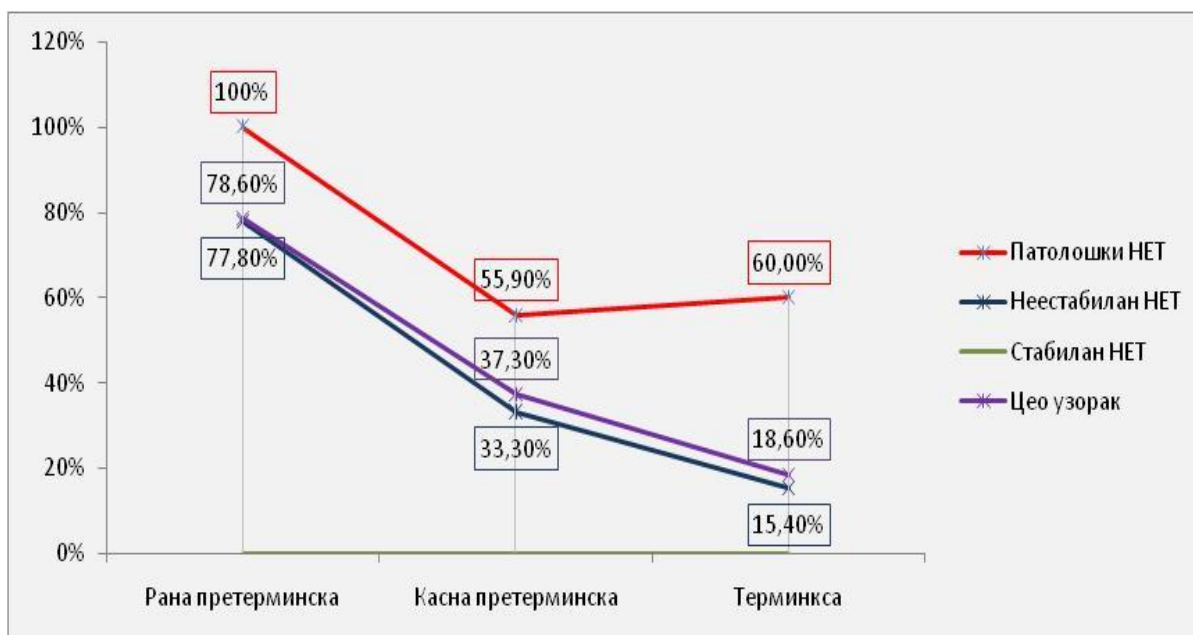
Табела 26. Учесталост перинаталне асфиксије код свих испитаника и по варијантама НЕТ у односу на гестацијске категорије

Гестацијска старост	Асфикција							
	Патолошки НЕТ		Нестабилан НЕТ		Стабилан НЕТ		Цео узорак	
	ДА	НЕ	ДА	НЕ	ДА	НЕ	ДА	НЕ
Рана претерминска	4 (100%)	0 (0,0%)	7 (77,8%)	2 (22,2%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	11 (78,6%)	3 (21,4%)
Касна претерминска	19 (55,9%)	15 (44,1%)	9 (33,3%)	18 (66,7%)	0 (0,0%)	14 (100,0%)	28 (37,3%)	47 (62,7%)
Терминска	9 (60,0%)	6 (40,0%)	4 (15,4%)	22 (84,6%)	0 (0,0%)	29(100,0%)	13 (18,6%)	57 (81,4%)
ТОТАЛ	32 (60,4%)	21 (39,6%)	20(32,3%)	42 (67,7%)	0 (0,0%)	44 (100,0%)	52 (32,7%)	107 (67,3%)
	$\chi^2=2,91$ , $df=2$ , $p=0,233$		$\chi^2=11,93$ , $df=2$ , $p=0,003$		$\chi^2=NA^*$ , $df=NA$ , $p=NA$		$\chi^2=20,46$ , $df=2$ , $p=0,000$	

\*NA-not applicable

Упоредна анализа учесталости асфиксије у целом узорку по гестацијским категоријама, показала је да је перинатална асфиксија статистички значајно чешћа у категорији ране претерминске новорођенчади (78,6%) у односу на категорију касне претерминске (37,3%) и терминске новорођенчади (18,6%) ( $\chi^2=20,46$ ;  $df=2$ ;  $p=0,000$ ). Упоредна анализа учесталости перинаталне асфиксије по гестацијским категоријама у оквиру патолошког НЕТ није показала статистички значајну разлику ( $\chi^2=2,91$ ;  $df=2$ ;  $p=0,233$ ). Упоредна анализа учесталости перинаталне асфиксије по гестацијским категоријама у оквиру нестабилног НЕТ, показала је статистичку значајност разлике ( $\chi^2=11,93$ ,  $df=2$ ,  $p=0,003$ ), највећа учесталост забележена је у групи ране претерминске (77,8%), затим касне претерминске (33,3%) а најмања у категорији терминске новорођенчади (15,4%). У оквиру стабилног НЕТ није забележена перинатална асфиксија.

Линијски графикон 5. Перинатална асфиксија у односу на гестацијске категорије код варијанти НЕТ и целом узорку



Графикон приказује учесталост перинаталне асфиксије у односу на гестацијске категорије код варијанти НЕТ и у целом узорку. Линијски графикон показује да се код свих испитаника и у групи нестабилног НЕТ, са порастом гестације учесталост перинаталне асфиксије смањује и линија има силазни ток. Код новорођенчади групе патолошког НЕТ, линија фреквентности перинаталне асфиксије у односу на гестацијске категорије има изломљен облик. Са порастом гестацијског доба учесталост перинаталне асфиксије опада, а затим поново линија има узлазну путању приближавајући се категорији терминског доба, показујући пораст фреквентности перинаталне асфиксије. Код новорођенчади стабилног НЕТ није забележена перинатална асфиксија нити у једној од гестацијских категорија, тако да линија има раван ток и припада апсциси дијаграма.

#### 4.6.5. Анализа учесталости перинаталне асфиксије и ацидозе у односу на варијанте НЕТ

Перинатална асфиксија дијагностикована је у целој групи код 52 (32,7%) новорођенчета, у групи патолошког НЕТ (60,4 %) у групи нестабилног НЕТ (32,3%) и групи стабилног НЕТ (0,0%). Учесталост ацидозе у целој групи износила је 39,0%, у

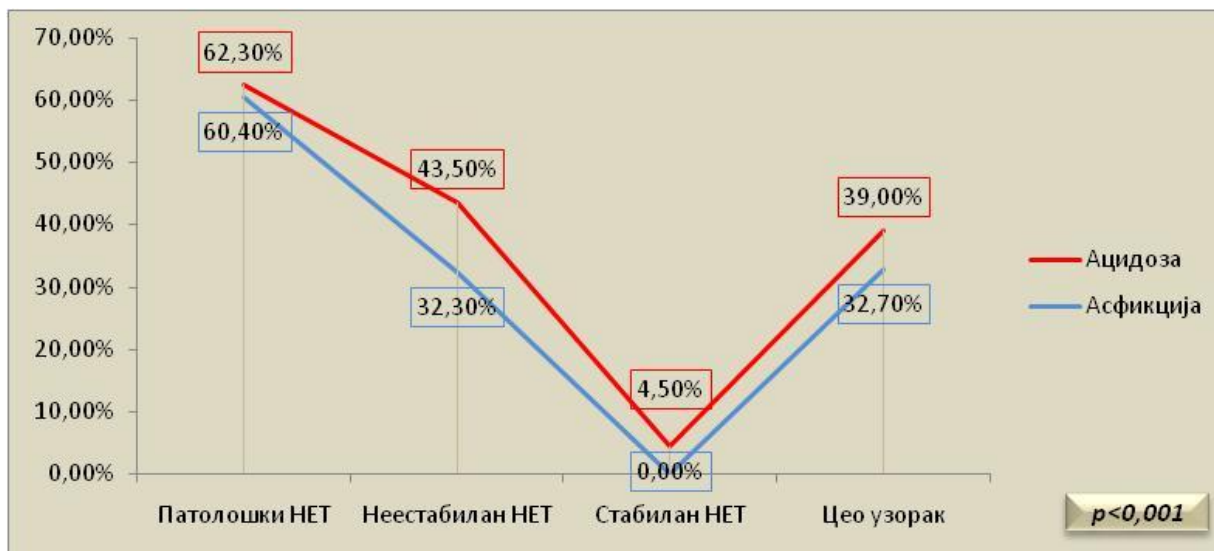
групи патолошког НЕТ од 64,2%, у групи нестабилног НЕТ од 41,9% и групи стабилног НЕТ од 4,5% . Расподела учесталости ацидозе и перинаталне асфиксије и тестови значајности приказани су у табели 27. Однос ова два морбидитетна стања приказан је на линијском графикону 6.

Табела 27. Учесталост ацидозе и перинаталне асфиксије у односу на варијанте НЕТ код испитаника

	ИУЗР				
	Патолошки НЕТ	Нестабилан НЕТ	Стабилан НЕТ	Цео узорак	
Присуство ацидозе	33 (62,3%)	27 (43,5%)	2 (4,5%)	62 (39,0%)	$\chi^2=34,55$ , df=2, p=0,000
Без ацидозе	20 (37,7%)	35 (56,5%)	42 (95,5%)	97 (61,0%)	
Присуство асфиксије	32 (60,4%)	20 (32,3%)	0 (0,0%)	52 (32,7%)	$\chi^2=39,83$ , df=2, p=0,000
Без асфиксије	21 (39,6%)	42 (67,7%)	44 (100,0%)	107(67,3%)	

Chi квадрат тест показао је да је разлика учесталости ацидозе између варијанти НЕТ статистички значајна ( $\chi^2=34,55$ , df=2, p=0,000). Ацидоза је најучесталија у оквиру патолошког НЕТ (62,3%) и значајно је чешћа у односу на учесталост у оквиру нестабилног НЕТ (43,5%) и стабилног НЕТ (4,5%). Chi квадрат тест показао је да је разлика учесталости перинаталне асфиксије између група НЕТ статистички значајна ( $\chi^2=39,83$ , df=2, p=0,000). Перинатална асфиксија је најучесталија у оквиру патолошког НЕТ (60,4%) и статистички значајно чешћа у односу на учесталост у оквиру нестабилног НЕТ (32,3%). У оквиру стабилног НЕТ није регистрована перинатална асфиксија.

Линијски графикон 6. Приказ ацидозе и перинаталне асфиксије код варијанти НЕТ





Линијски графикон приказује да оба морбидитетна стања имају већу фреквентност у оквиру патолошког НЕТ, а да са стабилизацијом енергетског троугла, у оквиру нестабилног НЕТ учесталост ацидозе и перинаталне асфиксије опада. У оквиру стабилног НЕТ најмања је учесталост ацидозе. Линија фреквентности перинаталне асфиксије код стабилног НЕТ, додирује апсцису дијаграма и показује да перинатална асфиксија није забележена код новорођенчади са стабилним енергетским троуглом. Ацидоза има већу учесталост у односу на учесталост перинаталне асфиксије у целом узорку и по варијантама НЕТ.

#### 4.6.6. Предикција морбидитета на основу патолошког НЕТ

Сprovedена је униваријантна логистичка регресиона анализа, како би се утврдило да ли патолошки НЕТ, има утицај на анализирана перинатална патолошка стања. Резултати регресионе анализе приказани су на табели 28.

Табела 28. Патолошки НЕТ као предиктор патологије код новорођенчади са ИУЗР

Зависна веријабла	Независна веријабла	Odds ratio	95% Confidence interval	P
∫ Хипопротеинемија	*XXX	0,99	0,938-1,06	0,96
* Хипербилирубинемаја	*XXX	1,02	0,91-0,98	<b>0,01</b>
** Ацидоза	*XXX	2,05	1,01-2,43	<b>0,00</b>
≠ Перинатална асфиксија	*XXX	8,57	4,05-18,12	<b>0,00</b>
⊥ РДС*	*XXX	5,08	2,48-10,39	<b>0,00</b>
# Хипокалцемија	*XXX	4,6	2,09-10,11	<b>0,00</b>
~ Полицитемија	*XXX	0,98	0,94-1,91	0,55
***Хипервискозни синдром	*XXX	0,98	0,90-1,07	0,77

\*R<sup>2</sup>=0,04 (57,9%). ≠R<sup>2</sup>=0,24(74,2%). #R<sup>2</sup>=0,24 (74,2%). ~R<sup>2</sup>=0,02 (81,1%).∫R<sup>2</sup>=0,00 (90,6%).⊥ R<sup>2</sup>=0,12 (72,3%).\*\* R<sup>2</sup>=0,21 (70,4%).\*\*\* R<sup>2</sup>=0,00 (95,6%)

\* РДС- Респираторни дистрес синдром; \*XXX - Патолошки НЕТ

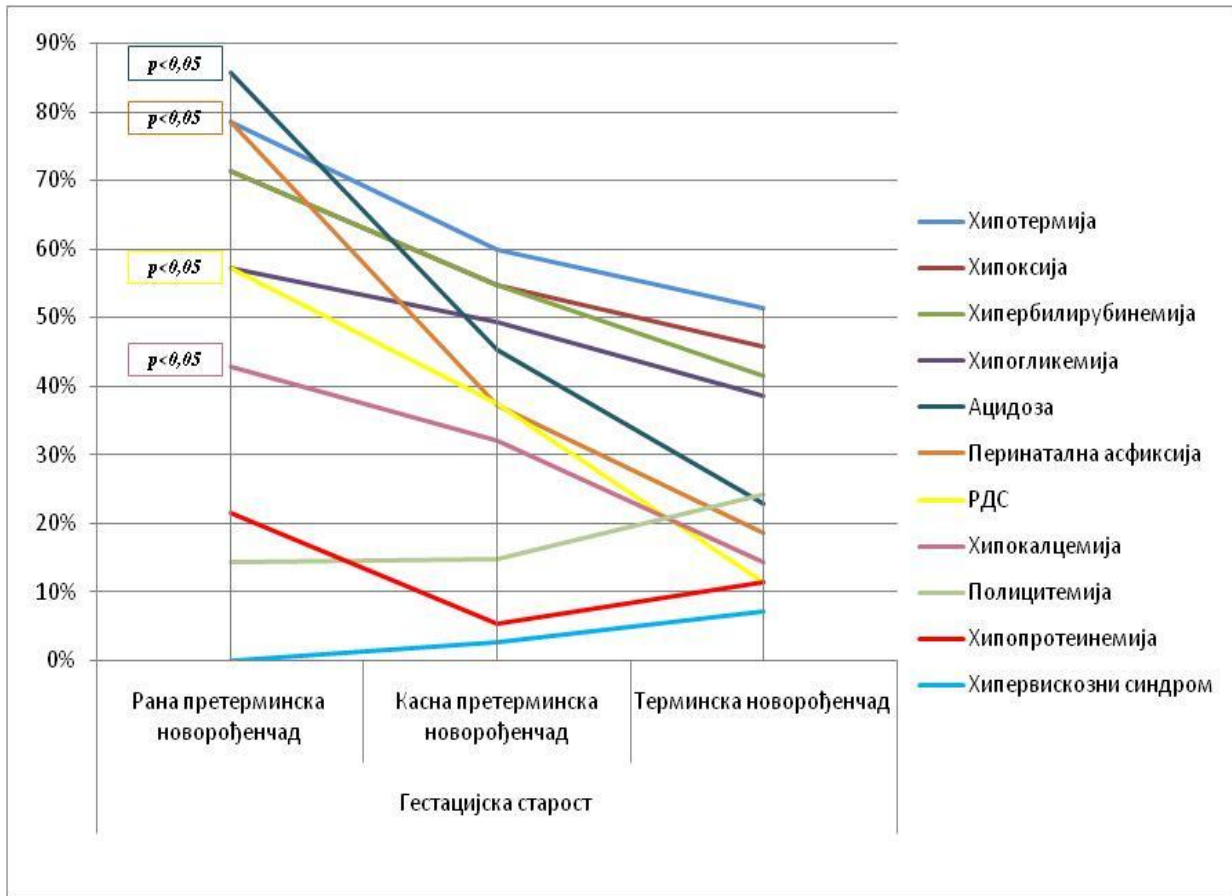
Резултати униваријантне логистичке регресионе анализе, показали су да је патолошки НЕТ значајан предиктор за сва патолошка стања перинаталног периода, осим за предикцију хипопротеинемије и полицитемије. Патолошки НЕТ, показао се као значајан предиктор за постојање перинаталне асфиксије (OR=8,57; 95% CI=4,05-18,12; p<0,001). Уколико новорођенче има патолошки НЕТ, шансе да има перинаталну

асфиксију повећавају се 8,5 пута. Модел објашњава 24% варијансе зависне варијабле. Патолошки НЕТ показао се као значајан предиктор за постојање РДС (OR=5,08; 95% CI=2,48-10,39;  $p<0,001$ ). Уколико новорођенче има патолошки НЕТ, шансе да има РДС повећавају се 5 пута. Модел објашњава 12% варијансе зависне варијабле. Патолошки НЕТ показао се као значајан предиктор за испољавање хипокалцемије (OR=4,60; 95% CI=2,09-10,114;  $p<0,001$ ). Уколико новорођенче има патолошки НЕТ, шансе да има хипокалцемију повећавају се 4,6 пута. Модел објашњава 24% варијансе зависне варијабле. Патолошки НЕТ показао се као значајан предиктор за постојање ацидозе (OR=2,05; 95% CI=1,01-2,43;  $p<0,001$ ). Уколико новорођенче има патолошки НЕТ, шансе да има ацидозу повећавају се 2 пута. Модел објашњава 21% варијансе зависне варијабле. Патолошки НЕТ показао се као значајан предиктор за испољавање хипербилирубинемije (OR=1,02; 95% CI=0,91-0,98;  $p<0,01$ ). Уколико новорођенче има патолошки НЕТ, шансе да има хипербилирубинемiju повећавају се 1,02 пута. Модел објашњава 4% варијансе зависне варијабле.

#### 4.7 Допунска статистичка анализа свих морбидитетних стања у односу на гестацијске категорије и у односу на тип застоја у расту

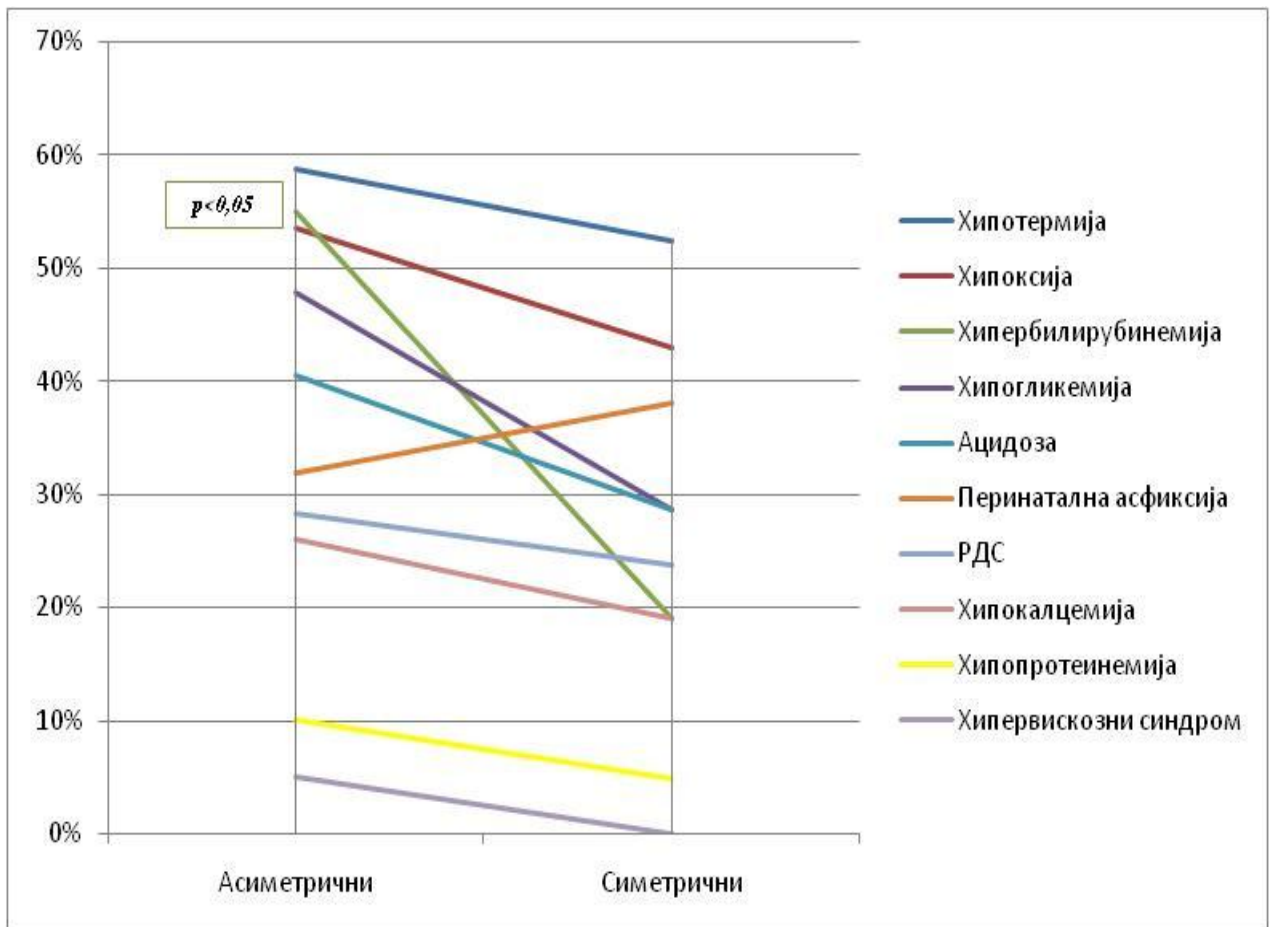
У оквиру студијског истраживања, извршена је и статистичка анализа свих морбидитетних стања у односу на гестацијске категорије и у односу на тип застоја у расту, што је приказано у оквиру линијских графика који следе као допунска статистичка анализа на линијском графикону 7 и линијском графикону 8.

**Линијски графикон 7. Приказ учесталости морбидитетних стања у односу на гестациске категорије код испитиване новорођенчади са ИУЗР**



На графикону су приказане учесталости свих анализираних морбидитетних стања у односу на гестациске категорије код испитаника. Упоредна анализа, показала је статистичку значајност разлике ( $p < 0,05$ ) за учесталост ацидозе у односу на гестациске категорије ( $\chi^2=21,77$ ,  $df=2$ ,  $p=0,000$ ), за учесталост перинаталне асфиксије у односу на гестациске категорије ( $\chi^2=20,46$ ,  $df=2$ ,  $p=0,000$ ), за учесталост РДС у односу на гестациске категорије ( $\chi^2=18,80$ ,  $df=2$ ,  $p=0,000$ ) и за учесталост хипокалцемије у односу на гестациске категорије ( $\chi^2=8,58$ ,  $df=2$ ,  $p=0,014$ ). Упоредна анализа учесталости осталих морбидитетних стања у односу на гестациске категорије није показала статистичку значајност разлике ( $p > 0,05$ ).

**Линијски графикон 8. Приказ учесталости морбидитетних стања у односу на тип застоја у расту код испитиване новорођенчади са ИУЗР**



На графикону су приказане учесталости свих испитиваних морбидитетних стања у односу на асиметричан и симетричан тип застоја у расту код испитаника. Упоредна анализа показала је значајност разлике једино за учесталост хипербилирубинемије у односу на тип застоја у расту ( $\chi^2=9,46$ ,  $df=1$ ,  $p=0,002$ ) ( $p<0,05$ ).

## 5. ДИСКУСИЈА

Мистицитет пренаталног живота, вулнерабилан неонатални период који има одјека кроз цео живот, допринели су интензивнијем проучавању феталног амбијента и неонаталних адаптационих механизма. Фетални и неонатални период, спадају у „критичне временске периоде“ нарочите осетљивости на спољашње утицаје (18, 23, 43, 46-48, 52, 54, 70, 79, 88).

Адаптација на екстраутерусни живот подразумева кардиореспираторну, гастроинтестиналну, реналну и метаболичко хормонску адаптацију. Када се говори о адаптацији новорођенчета, најчешће се наводи кардиореспираторна адаптација. Иако, метаболичка адаптација није тако драматична, она је подједнако важна за преживљавање новорођенчета у спољашњој средини (23, 46, 47).

Рана постнатална адаптација на измењене стресоре и/или стимулусе, трајно мења физиологију и метаболизам новорођенчета (18, 23, 43, 46-48, 52, 54, 70, 79, 88). Кумулативни ефекат измењених спољашњих услова и оштећеног раста плода доводе до одложене и отежане метаболичке адаптације код новорођенчади са ИУЗР у односу на еутрофично новорођенче (8, 46-49). Интраутерусна адаптација на продужену феталну хипоксемију и малнутрицију и неадекватна метаболичка адаптација у првим сатима након рођења, одражава се високим перинаталним морбидитетом код новорођенчади са ИУЗР (89-92).

Пролазни период метаболичке адаптације обухвата првих шест до 12 сати након рођења. Температурна, гликемијска стабилност и успостављање нормалног дисања, три су кључне физиолошке функције и чине неонатални енергетски троугао (НЕТ) у пролазном периоду. Удружено присуство неонаталне хипотермије, хипогликемије и хипоксије, чине патолошку варијанту НЕТ (46, 47). *Ajlott Merion* у својим радовима о метаболичкој адаптацији код новорођенчади мале телесне масе, указује да хипотермија, хипогликемија и хипоксија нису патолошка стања појединачно у пролазном периоду метаболичке адаптације. Проблеми у једном елементу патолошког НЕТ, проузрокује и продубљује проблем у друга два. Они су показатељи немогућности адаптације из феталног статуса трансплацентарног уноса глукозе, топлоте, кисеоника на екстраутерусно окружење (23, 24, 46, 47, 93).

Новорођенчад са ИУЗР, имају отежан метаболички одговор на стрес хладноће. Предпоставља се да матернална хипонутриција узрокује смањење лептина, током критичног периода феталног развоја код плодова који заостају у расту, а да хиполептинемичка, покреће даљу метаболичку каскаду и смањује развој неуронских путева према хипоталамичким једрима, која су уплетена у енергетску хомеостазу (18, 21, 28, 87). Пренатално преминација антиинсулинских хормона, код плодова који заостају у расту, као и непосредно по рођењу преминација антиинсулинских хормона, снижава концентрацију инсулина као доминантног хормона енергетског метаболизма (48).

Терминска, здрава новорођенчад са добрим метаболичким одговором на стрес хладноће, способна су да већ у првих неколико сати продукују топлоту, али ипак, при температури ваздуха у породилишту од 25 °C не могу надокнадити губитак топлоте од око 200 kcal/kg у минуту. Новорођенчад са ИУЗР, превремено рођена деца или асфиктична у већем су ризику за хипотермију. Њихов пад телесне температуре може бити драматичан (0,2- 1°C у минуту) (46-48, 92, 94, 95). У студији *Laptook AR et al* наводе да пад телесне температуре од 1 °C повећава перинатални морталитет за 28%. Такође, закључују да је телесна температура на пријему инверзно повезана са морталитетом (91).

Интраутерусно, код плодова са застојем у расту, услед хроничног метаболичко хипоксичног стреса, активирају се катехоламини, који су контрарегулаторни хормони блокирајућих фактора за гликолизу и липолизу (простагландина Е2 и аденозина), и тако подстичу интраутерусно продукцију топлоте и смањење депоа глокогена и масти. Услед утероплацентне инсуфицијенције, смањена је елиминација топлоте услед неадекватне функције плаценте, а такође смањена количина плодове воде код плодова са ИУЗР, смањује одавање телесне температуре путем амнионске течности. Плод пати од хипертермије. Ова новорођенчад након рођења, осетљивија су на стрес хладноће, имају уже границе термонеутралне средине у односу на еутрофичну новорођенчад. Услед хладног окружења, у ризику су од рапидног хлађења. Њихов одговор на хладноћу је термогенеза без дрхтања, што уз повећану потрошњу кисеоника, укључује липолизу оскудног смеђег масног ткива, које убрзо бива разграђено и новорођенче постаје хипотермично, хипоксично и хипогликемично (46, 47, 51, 53, 54, 70, 96, 97).

Убрзана потрошња глукозе у анаеробним условима интраутерусно, доводи до повећане продукције киселих продуката (лактати, пирувати, бета хидроксибутерна

киселина) и ацидозе фетуса, долази до каскаде ацидобазних, електролитних, метаболичких поремећаја (8, 64). Током хипогликемије постнатално, постојећи катехоламини и глукагон у првих 12 сати, нису довољни за регулацију нивоа глукозе у серуму, што указује на ненормалне регулаторне хормонске механизме у периоду хипогликемије код новорођенчета са ИУЗР (42).

Све више је аутора који рани постнатални период сматрају одлучујућим за неуролошки и метаболички статус адултног доба (23, 52). Све више је аутора који претпостављају да се „фетално програмирање метаболизма“ код новорођенчади са ИУЗР, дешава у ствари у раном постнаталном периоду (23, 29, 52, 79).

Због особености новорођенчади са ИУЗР, вулнерабилности њиховог постнаталног периода, због њиховог високог удела у перинаталном морбидитету (10-30%), као и података да се њихов морбидитет може превенирати, ова група новорођенчади била је предмет нашег интересовања и испитивања (22, 90, 93, 98, 99).

Фокус нашег истраживања, био је испитивање учесталости компоненти патолошког НЕТ, као показатеља лоше метаболичке адаптације у првом сату након рођења код новорођенчади са ИУЗР. Испитивана је учесталост и утицај пролазне хипотермије независно или у комбинацији са осталим компонентама патолошког НЕТ на рани неонатални морбидитет. У анализи структуре морбидитета, анализирана су најчешћа морбидитетна стања карактеристична за новорођенчад са ИУЗР.

Одлука за избор хипотермије, као самосталне компоненте патолошког НЕТ за испитивање утицаја на перинатални морбидитет, направљена је не само због склоности новорођенчади са ИУЗР ка хипотермији, већ и због потпуно једноставног и јефтиног скрининга мерења телесне температуре, који би могао пружити даље смернице за дијагностичке и терапијске поступке у евалуацији поремећеног интраутерусног раста (55, 100, 101).

Учесталост рађања новорођенчади са ИУЗР износи и варира 3-8% у развијеним и 6-30% у земљама у развоју (4, 90, 95, 102). Према расположивим подацима о инциденци рађања новорођенчади са ИУЗР (5-10,5%), налазимо се ближе доњој граници земаља у развоју и горњој граници развијених земаља (4, 90, 95, 102).

У оквиру овог студијског истраживања, анализом података добијених из историја болести новорођенчади у студију је ушло 159 новорођенчади издвојених из популације пацијената лечених на Одељењу неонатологије ГАК „Народни фронт“, који

су испуњавали критеријуме утврђене протоколом истраживања. Гестацијска старост одређивана је на основу акушерске УЗ процене, као и на основу параметара зрелости новорођенчета према Петручију (*Petrucci*). Дијагноза ИУЗР, постављана је након упоређивања телесне масе на рођењу са усвојеним вредностима на нормограмима раста за нашу популацију, базираним на гестацијским недељама и полу, Дурутовић-Глигоровић (10), са одступањем вредности испод 10 перцентила. У студију су ушла новорођенчад оба пола као претерминска и терминска новорођенчад са ИУЗР.

На основу вредности телесне температуре у првом сату након рођења (мерене аксиларно на одељењу), новорођенчад су разврставана у две групе. Мерење телесне температуре аксиларним путем, представља потпуно неинвазиван и једноставан скрининг, а има предност над ректалним мерењем телесне температуре и због чињеница да ректална температура пада тек када су исцрпљене све могућности одржавања телесне температуре у нормалним границама (50, 77, 103).

Студијска група обухватила је 92 (57,9%) новорођенчета са ИУЗР, код којих је регистрована пролазна, рана хипотермија. Контролна група, обухватила је 67 (42,1%) новорођенчади са ИУЗР, без регистроване пролазне хипотермије. Са учесталашћу од 57,9%, хипотермија заузима водеће место у морбидитетној структури код наше испитиване новорођенчади (дијаграм 1) (90-92, 97, 102).

Анализа обележја, обухватила је анализу расподеле обележја у целом узорку, као и упоредну анализу између формираних група на основу регистроване пролазне хипотермије. Анализирани су гестацијска старост, облик застоја у расту, телесна маса, пол.

### **Гестацијска старост код испитиване новорођенчади са ИУЗР**

Просечно гестацијско доба, код испитаника, износило је  $\bar{X} \pm SD$ :  $36,6 \pm 2,1$  гестацијских недеља. У студијској групи, просечно гестацијско доба износило је  $\bar{X} \pm SD$ :  $36,4 \pm 2,2$  гестацијске недеље, а у контролној  $\bar{X} \pm SD$ :  $37,2 \pm 2,1$  гестацијских недеља (табела 4). Иако је просечно гестацијско доба у студијској групи нешто краће и удео новорођенчади краћег гестацијског доба већи у студијској групи (дијаграм 4), студијска и контролна група статистички се значајно не разликују по питању просечне гестацијске старости новорођенчади (Mann-Whitney  $U=2541,0$ ;  $p=0,059$ ). Новорођенчад студијске и контролне групе, имала су граничну зрелост и уједначене су по просечној гестацијској старости.



У циљу испитивања односа пролазне хипотермије и гестацијске старости и одговора на питање - да ли се присуство пролазне хипотермије може повезати са одређеном гестацијском старости, новорођенчад су разврстана у гестацијске категорије. Извршено је испитивање према категоријама ране претерминске, касне претерминске и терминске новорођенчади.

Анализа учесталости испитиване новорођенчади по гестацијским категоријама, у целом узорку, показала је значајност разлике ( $p < 0,05$ ). Највећи удео у узорку имала су касна претерминска новорођенчад (47,2%), нешто мања је учесталост терминске новорођенчади (44,0%) и са најмањим уделом у узорку била су рана претерминска новорођенчад (8,8%) (дијаграм 5).

Анализа учесталости пролазне хипотермије у односу на гестацијске категорије, показала је да и поред тога што са дужином трајања гестације фреквентност хипотермије опада, а фреквентност новорођенчади без регистроване хипотермије са порастом гестацијске старости расте (дијаграм 6), разлика учесталости хипотермије у групи ране претерминске од 78,6%, касне претерминске од 60,0% и терминске од 51,4%, није статистички значајна ( $p > 0,05$ ). Пролазна хипотермија је подједнако регистрована у свим гестацијским категоријама код испитиване новорођенчади.

Пролазна хипотермија везује се за ИУЗР независно од дужине трајања гестације (48, 89, 92, 104). Новорођенчад краћег гестацијског доба, имају нижи адаптациони капацитет, али се код фетуса са интраутерусним застојем у расту дужина феталног дистреса пролонгира са дужином трајања гестације, што све укупно даје независан однос пролазне хипотермије код ИУЗР у односу на гестацијску старост (48, 89, 92, 104).

### **Облик застоја у расту код испитиване новорођенчади са ИУЗР**

Скрининг на смањен раст представља прави изазов за неонатологе. Статуропондерални индекс (СПИ) је параметар који одсликава односе телесне масе и телесне дужине и даје реалну процену телесне грађе новорођенчета, што даје даље смернице за дијагностичке поступке у евалуацији поремећеног интраутерусног раста. СПИ указује на коју су фазу раста деловали узрочници застоја (14, 22, 58, 105). На основу средње вредности СПИ која је износила 2,10 највећи број наше испитиване новорођенчади имала су асиметричан облик застоја у расту (дијаграм 7).

Анализом учесталости типова ИУЗР у целом узорку, учесталост асиметричног типа ИУЗР од 86,8 % статистички значајно је чешћа у односу на симетричан облик ИУЗР од 13,2% ( $\chi^2=86,09$ ;  $df=1$ ;  $p=0,000$ ) (дијаграм 7), што указује да су код највећег броја испитиване новорођенчади (9/10), узрочници застоја деловали у касном другом и у трећем триместру трудноће.

Етиопатогенетске и клиничке карактеристике асиметричног облика застоја у расту, стоје у основи високе учесталости хипотермије код испитиване новорођенчади. Асиметричан тип застоја у расту плода удружен је са фетоплацентарном инсуфицијенцијом васкуларном и нутритивном и недовољном исхраном плода у трећем триместру феталног живота, када је најизразитија хипертрофична фаза феталног раста. Услед тога, смањени су депои поткожног масног ткива, мрког масног ткива и мишићна маса. У условима хроничног метаболичког стреса, фетус даје антиинсулински одговор, регулисан преко катехоламина који такође подстичу липолизу и гликогенолизу. У условима хроничне хипоксије фетуса, активира се анаеробни метаболизам. Анаеробна гликолиза доводи до ексцесне потрошње хранљивих материја и смањења ресурса основног и алтернативног енергетског горива што их чини склоним ка хипотермији (2, 4, 15, 46, 47, 82).

На интраутерусну угроженост плода, код асиметричног облика застоја у расту, надовезује и постнатална предиспонираност ка хипотермији, због веће површине тела у односу на телесну масу и већих могућности за губитак топлоте путем одавања у околину, веће главе у односу на тело која је најбоље је васкуларизована (75% губитака потиче од непокривене главе), редукције скелетне мишићне масе и смањене способности подрхтавања мишића, брзог исцрпљивања енергетских ресурса услед убрзаног метаболизма глукозе, оскудних резерви гликогена, што све доприноси високој заступљености хипотермије код новорођенчади са асиметричним типом застоја у расту (2, 4, 15, 46, 47, 82).

Упоредна анализа дескриптивних параметара између типова ИУЗР, показала је да нижа телесна маса код асиметричног типа (Медијана: 2050g) у односу на симетричан тип (Медијана: 2150g), нема статистичку значајност разлике ( $U=1308,5$ ;  $p=0,47$ ). Обим главе је статистички значајно већи код асиметричног типа (Медијана: 32 cm) у односу на симетричан тип (Медијана: 31cm) ( $U=1065$ ;  $p=0,048$ ). Новорођенчад асиметричног типа значајно су дужа (Медијана: 46 cm) од новорођенчади симетричног типа (Медијана: 43 cm) ( $U=835,0$ ;  $p=0,002$ ) (табела 6). На основу ових антропометријских

карактеристика, могло би се закључити да су наша испитивана новорођенчад са асиметричним типом склонија хипотермији, због већих могућности одавања топлоте.

Упоредна анализа, учесталости симетричног и асиметричног типа, између формираних група у односу на хипотермију, показала је да није било статистички значајне разлике у учесталости симетричног облика застоја између студијске (12,0%) и контролне групе (14,9%), нити значајне разлике у учесталости асиметричног облика застоја између студијске (88,0%) и контролне групе (85,1%) ( $\chi^2 = 0,290$   $df = 1$   $p = 0,585$ ) (табела 7) и упућује на закључак, да је појава пролазне хипотермије подједнака и код симетричног и асиметричног типа застоја у расту (дијаграм 8), а да је као патолошки ентитет везана за интраутерусни застој у расту, без обзира на облик, односно може се закључити да минималне антропометријске разлике, иако су статистички значајне, нису имале значаја на појаву пролазне хипотермије код наше испитиване новорођенчади са ИУЗР.

#### **Телесне маса код испитиване новорођенчади са ИУЗР**

Просечна телесна маса у целој групи испитаника износила је  $Me=2050g$ , а кретала се од 1270g до 2950g (табела 1а), тако да је највећи број испитиване новорођенчади припадао према класификацији СЗО за децу мале телесне масе, групи умерено ниске телесне масе ( $MLBW$ ) (2,3). Просечна телесна маса у посматраној групи износила је  $Me=1975g$ , а кретала се од 1270g до 2900g. У контролној групи просечна телесна маса износила је  $Me=2100g$ , а кретала се од 1300g до 2950g. Иако, посматрана група има нижу просечну телесну масу у односу на контролну, статистичка анализа показала је да се посматрана и контролна група статистички значајно не разликују по расподели просечне телесне масе (Mann Whitney  $U=2574,50$ ,  $p=0,076$ ) (табела 3). Узорак је био уједначен по просечној телесној маси. Према просечној телесној маси новорођенчад и студијске и контролне групе припадала су групи новорођенчади мале телесне масе, што их додатно уз асиметричан облик застоја у расту сврстава у групу високо ризичне деце за расхлађеност након рођења (7, 106, 107).

#### **Пол код испитиване новорођенчади**

Од укупног броја новорођенчади у узорку (159), 53,5% новорођенчади били су мушког пола, а 46,5% били су женског пола (табела 1б). У оквиру посматране групе, 47,8% имало је мушки пол, а 52,2% имало је женски пол. У оквиру контролне групе, 61,2% имало је мушки пол, док је у мањем проценту 38,8% имало женски пол. Иако је

фреквентност мушког пола нешто већа у узорку, као и у контролној групи, статистичка анализа показала је да нема статистички значајне разлике у расподели пола у оквиру целог узорка, као ни између група у односу на хипотермију ( $\chi^2=2,78$ ;  $df=1$ ;  $p=0,095$ ) (табела 2, дијаграм 2). Узорак је био уједначен по полу.

Анализом пола као једног од чиниоца феталног раста (познат је утицај генетског материјала Y хромозома на повећање телесне масе) (4), може се закључити да пол код наше новорођенчади са ИУЗР, нема утицаја на саму појаву застоја у расту као и да појава хипотермије није везана за пол испитиване новорођенчади. Како је највећи број испитиване новорођенчади припадао асиметричаном облику ИУЗР, овај тип застоја у расту и није удружен са етиопатогенетским факторима везаним за рану трудноћу (2, 8, 12, 71), тако да очекивано, пол код наших испитаника није имао утицај на појаву застоја у расту.

#### **Анализа морбидитета код новорођенчади са ИУЗР**

Од укупно 159 испитане новорођенчади најчешћа патолошка стања била су пролазна хипотермија (57,9%), хипоксија (52,2%), хипербилирубинемија (50,3%), хипогликемија (45,3%), ацидоза (39%), перинатална асфиксија (32,7%), РДС (27,7%) хипокалцемија (25,2%), полицитемија (18,9%), хипопротеинемија (9,4%), хипервискозни синдром (4,4%).

Према подацима из светске литературе перинатални морбидитет 4-6 пута је већи код новорођенчади са ИУЗР у односу на новорођенчад са нормалним интраутерусним растом (22, 90, 91, 98). Перинатална асфиксија као патолошки ентитет заступљена је код 30-40% новорођенчади са ИУЗР (8, 22, 98, 99), хипокалцемија је заступљена код 30-40% новорођенчади мале телесне масе (4), хипогликемија је заступљена код скоро четвртине новорођенчади са ИУЗР (1, 108). Полицитемија се јавља код 15-40% новорођенчади са ИУЗР а уско је повезана са хипербилирубинемијом (1, 2, 99). Према доступним подацима, хипотермија је заступљена код 60 до 85% новорођенчади са ИУЗР (55, 91, 92, 97). Више клиничких студија показује да је повећана инциденца РДС код новорођенчади са ИУЗР (6, 65, 99, 109).

#### **Анализа пролазне хипотермије код испитиване новорођенчади**

Нормална телесна температура одражава равнотежу између стварања и одавања топлоте организма. Терморегулација је процес одржавања телесне температуре у физиолошким оквирима (36,5-37,0°C). Адекватна телесна температура битна је за

нормално функционисање свих ензимских система ћелијских функција. Хипотермија је последица тешко поремећене терморегулације. Историјски гледано *Pierre Budin* је први неонатолог који је упозорио 1907. године на потребу контроле температуре код новорођенчади и на важност одржавања топле средине у којој се негује новорођенче (45).

Хипотермија се у неонаталном узрасту дефинише као пад телесне температуре испод 36,5°C (44, 92), што је коришћено за дефинисање присуства пролазне хипотермије у оквиру ове студије.

Иако умерено и јако расхлађење новорођенчета, може изазвати метаболичку ацидозу и/или продубити постојећу, смањити артеријски притисак кисеоника, изазвати хипогликемију, ипак благо расхлађење може бити корисно за адаптацију на екстраутерусни живот. Расхлађење коже преко кожних рецептора утиче на почетак дисања стимулацијом тиреоидне функције. Вазоконстрикција и периферна резистенција код благог расхлађења мења системски васкуларни отпор, смањујући десно леви шант, кроз *ductus arteriosus*. При умереном, а особито јаком расхлађењу "*circulus vitiosus*" рефлексног одговора на хладноћу може довести до тешке хипоксије и смрти детета (50, 89, 91, 102).

Хипотермија доводи до смањења базалног метаболизма, хипогликемије, хипоксије, ацидозе, оштећења ендотела капилара и епитела алвеола, смањења синтезе сурфактанта, појачане разградње постојећег, продубљивања респираторног дистреса, поремећаја коагулације, шока. (8, 44, 46, 47, 110).

Упркос могућој предности благог расхлађења, неонатолози су изабрали да ипак дете загревају након рођења, да би спречили метаболичку ацидозу и опасан рефлексни одговор на хладноћу (31, 50, 91, 94, 95, 106, 111-113).

Након рођења, интраутерусни резервоар телесне топлоте се губи. Ново окружење постнатално, без термичке подршке за новорођенче је хладно и влажно. Непосредно по рођењу, спољашња температура је око 10 °C нижа од „*in utero*“ температуре. Пад телесне температуре новорођенчета је одговор на хладну екстраутерусну средину. Опстанак у спољашњој средини је могућ, ако се стварање топлоте вишеструко повећа. Неразвијеност аутономног нервног система, немогућност периферне вазоконстрикције као терморегулаторног одговора, резултује потешкоћама у регулисању температуре код неонатуса. Централна температура може да падне значајно и брзо. Рапидно

хлађење може довести до пада телесне температуре за 0,2-1,0 °C у минуту, што зависи од гестацијске старости и фактора окружења (76, 91, 97, 114).

Од укупно 159 новорођенчади, која су испитивана у оквиру ове студије, 92 новорођенчета имала су благу и умерену хипотермију у првом сату након рођења. Нисмо имали регистровану тешку хипотермију (телесна температура испод 32.0°C) нити код једног новорођенчета. Са учесталашћу од 57,9 % пролазна, рана хипотермија заузима водеће место у морбидитетној структури наше испитиване новорођенчади са ИУЗР и статистички је значајно учесталија у односу на остала патолошка стања ( $p < 0,05$ ) што је приказано на дијаграму 1.

Овако висока фреквентност хипотермије, код испитиване новорођенчади, тесно је повезана са патофизиолошким збивањима интраутерусно и отежаном постнаталном адаптацијом, као предиспонирајућим факторима за хипотермију код новорођенчади са ИУЗР асиметричног типа, који је имало 86,8 % наших испитаника ( $p < 0,05$ ) (дијаграм 7). Према гестацијској старости, највећи проценат испитаника 56,0% припадао је гупи претерминске деце ( $p < 0,05$ ) (дијаграм 5) са умерено ниском телесном масом (Медијана: 2050g) (табела 3), која су такође у већем ризику за хипотермију. Међусобно испреплетани поремећени механизми глукозне хомеостазе, респираторне адаптације постнатално, као компоненти патолошког НЕТ, такође стоје у основи високог удела хипотермије код новорођенчади са ИУЗР (46, 47).

Склоност ка хипотермији код новорођенчади са ИУЗР, последица је несразмере између велике површине тела и телесне масе, уз ограничену способност дрхтања, дефицита поткожног, нарочито смеђег масног ткива и ограничених гликогенских резерви. Превремено рођена деца и новорођенчад са малом телесном масом, којој су припадала у највећем проценту наши испитаници, немају за гестацијску старост, довољне залихе смеђег масног ткива, што им додатно отежава топлотну адаптацију (3, 24, 46, 47, 54, 70, 82, 89, 92, 104).

*Julia Petty*, наводи у својим радовима о нормалној адаптацији новорођенчета на екстраутерусни живот, да се сви од наведених проблема, значајно повећавају, ако је дете прематурус. Претерминске бебе немају способност за вазоконстрикцију и зато су у већем ризику за хипотермију. Како се смеђе масно ткиво акумулира у каснијим периодима трудноће (субкутано на врату, интерскапуларно, медијастинално, паравертебрално и око бубрега), што је дете раније рођено, мање смеђег ткива ће имати

у чијим се митохондријама у условима термалног стреса и одвија процес термогенезе. Подрхтавајућа термогенеза, нема већег значаја, јер су мишићи слабије развијени, њихов одговор на хладноћу је термогенеза без дрхтања, то укључује липолизу смеђег масног ткива (54). Респираторни дистрес је чест код предтерминске деце и додатни стрес оксидативне реакције превођења мрког масног ткива у топлоту, може да доведе до тога да су још више компромитовани (70, 104).

Смањење нутритивних састојака у раној гестацији, доводи до пропорционалног смањења свих органа, што је карактеристично за симетрични облик ИУЗР. Код новорођенчади са рестрикцијом интраутерусног раста која се развија током касног другог и у трећем триместру, асиметричног типа, који је имало 9/10 наше испитиване новорођенчади, смањено је магационирање феталних нутритијената глукозе и масних киселина, смањено је масно ткиво и скелетни мишићи. По рођењу регулација њихове телесне температуре је измењена. Након рођења услед хладног окружења брзо се расхлађују, у већем су ризику од рапидног хлађења, имају уже границе термонеутралне средине у односу на еутрофичну новорођенчад (42, 53, 76, 91, 105, 114).

Карактеристично за плодове са асиметричним обликом ИУЗР смањена перфузија коже за време феталног дистреса и смањена синтеза естриола који стимулише стварање верникса, доводе до смањене количине или одсутног верникса, који има протективну улогу у одржавању топлоте. Кожа плода је хронично директно изложена амнионској течности и изгледа много старије, а заштита од губитка топлоте много је мања (42).

Анализа учесталости морбидитетних стања код новорођенчади студијске групе показала је да је учесталост хипоксије и хипогликемије статистички значајно чешћа у односу на учесталост осталих морбидитетних стања хипербилирубинемију, ацидозу, РДС, асфиксију, хипокалцемију, хипопротеинемију, хипервискозни синдром ( $p < 0,05$ ) (дијаграм 9).

Од укупног броја новорођенчади студијске групе (92), хипоксија је дијагностикована код 75,0% новорођенчади, следи хипогликемија дијагностикована код 65,2% новорођенчади студијске групе, затим хипербилирубинемија са учесталашћу од 54,3%, ацидоза са учесталашћу од 42,4%, РДС са учесталашћу од 40,2%, перинатална асфиксија са учесталашћу од 37,0%, хипокалцемија са учесталашћу од 31,5%, полицитемија са учесталашћу од 17,4%, хипопротеинемија са

учесталосту од 12,0%. Најмање је заступљен хипервискозни синдром са 2,2%. Учесталост хипоксије и хипогликемије која је статистички значајно чешћа у односу на учесталост осталих морбидитетних стања код хипотермичне новорођенчади студијске групе, указује на повезаност ова три патолошка ентитета у транзиторном периоду метаболичке адаптације (46, 47) што је био предмет даљег истраживања.

У оквиру ове студије, извршена је упоредна анализа учесталости најчешћих морбидитетних стања дијагностикованих у раном неонаталном периоду код новорођенчади са ИУЗР у односу на присуство, или одсуство пролазне хипотермије, испитиван је утицај присуства ниже телесне температуре у првом сату након рођења на морбидитетна стања у транзиторном и раном неонаталном периоду.

Значај телесне температуре код новорођенчета као предзнак исхода указан је и њеним примањем у индекс клиничког ризика за бебе (*CRIB score*). Препоручени континуиран мониторинг централне и периферне температуре код ове групе деце даје рана упозорења за развијање „*cold stress*“ (76, 97, 115-117).

#### **Анализа пролазне хипоксије код испитиване новорођенчади**

Хипоксија представља смањену снабдевеност ткива кисеоником, а последица је смањеног притиска кисеоника у крви (хипоксемична хипоксија), смањеног дотока крви (исхемична хипоксија) или смањеног капацитета крви за допремање кисеоника крвљу (анемична хипоксија) (56-60).

Хипоксемија и исхемија као најчешћи патолошки ентитети код смањене перфузије у фетоплацентарном васкуларном кориту, код новорођенчади са ИУЗР, могу довести до хипоксије када анаеробна гликолиза захвата периферне органе и асфиксије, када анаеробни метаболизам захвата и централне органе (58). Појам хипоксија се односи на стање недостатка кисеоника без пратеће ацидозе. Осетљивост на различите степене хипоксије различита је од детета до детета (1,4,59, 60).

У оквиру ове студије, извршено је испитивање присуства хипоксије у првом сату након рођења, кроз анализу парцијалног притиска кисеоника ( $PaO_2$ ) периферне крви, као показатеља хипоксије периферних органа. Вредностима  $PaO_2$  венске крви нижим од 5,6 кРа и капиларне крви испод 6,6 кРа дефинисано је присуство хипоксије.

Од укупно 159 испитиване новорођенчади са ИУЗР код 83 (52,2%) дијагностикована је хипоксија (дијаграм 1). Хипоксија у првом сату након рођења, код наше новорођенчади са ИУЗР, заузима високо друго место у целокупној структури



морбидитета и указује на хроничитет интраутерусне хипоксемије и постнаталне хипоксије. Значајно је учесталија у односу на остала морбидитетна стања код испитиване новорођенчади осим од учесталости хипотермије ( $\chi^2=19,22$ ,  $p=0,000$ ).

Иако је фреквентност хипоксије у групи ране претерминске новорођенчади већа у односу на друге гестацијске категорије (линијски графикон 7) и фреквентност хипоксије код асиметричног облика застоја у расту већа у односу на симетричан (линијски графикон 8), те разлике учесталости нису статистички значајне ( $p>0,05$ ), тако да се може закључити да прематуритет и неповољни интраутерусни услови нису основни фактори ризика за смањену снабдевеност ткива кисеоником у раном постнаталном периоду.

Анализом хипоксије по групама у односу на присуство хипотермије, од укупно 92 новорођенчета са хипотермијом који су чинили студијску групу хипоксија је дијагностикована код 69 новорођенчади (75,0%) и заузима прво место у структури морбидитета студијске групе (дијаграм 9). Упоредном анализом учесталост хипоксије у студијској групи, статистички је значајно чешћа у односу на учесталост у контролној групи ( $\chi^2=45,48$ ;  $df=1$ ;  $p=0,000$ ) (табела бр 8).

Код новорођенчади са хипоксијом, учесталост пролазне хипотермије (83,1%) приближно је пет пута чешћа у односу на учесталост новорођенчади без пролазне хипотермије (16,9%). Највећи број новорођенчади без хипоксије, нема дијагностиковану пролазну хипотермију (69,7%). Статистичка анализа показала је да су те разлике статистички значајне ( $p<0,05$ ), што је приказано на дијаграму 10.

Патофизиолошка збивања интраутерусно, код плодова који пате, као и узрочно последичне везе у оквиру патолошког НЕТ, стоје у основи високог удела хипоксије код хипотермичне новорођенчади са ИУЗР у првом сату након рођења, која није само показатељ хроничитета интраутерусне хипоксемије, већ и постнаталне хипоксије. У стањима хипотермије померена је крива дисоцијације оксигемоглобина у лево, а уз повећану потрошњу кисеоника у неподрхтавајућој термогенези, доприноси продубљивању хипоксије и тиме продубљује смањену снабдевеност ткива кисеоником и продужава хроничитет интраутерусне хипоксемије (50, 93, 103, 115, 116).

Резултати регресионе анализе показали су да је хипотермија предиспонирајући фактор за хипоксију код новорођенчади са ИУЗР. Ако новорођенче са ИУЗР, испољи хипотермију, шансе да ће се дијагностиковати хипоксија повећавају се за 11 пута ( $OR =$

11,35; 95% CI=5,34-24,15;  $p<0,001$ ) ( табела 23). Према наводима *Ajlott Merion* како су оба ова патолошка стања компоненте патолошког НЕТ, они продубљују једно друго, па би се могло закључити да се код новорођенчади са ИУЗР и дијагностикованом хипоксијом, такође повећавају шансе за хипотермију (46, 47).

### **Анализа пролазне хипогликемија код испитиване новорођенчади**

Глукозна хомеостаза може се представити клатном које се њише између фактора који утичу на глукозни метаболизам пре рођења и након рођења (46, 100, 105, 108, 118, 119).

Интраутерусно, плод задовољава своје енергетске потребе континуираним доводом глукозе, масних киселина, аминокиселина, путем здраве постељице. Део ове енергије депонује се у виду гликогена и користи током порођаја и у првим данима након рођења (1,8, 15, 42, 48, 118).

Узорци гликемије пре првог храњења, одражавају стање интраутерусне ухрањености плода и резерви угљених хидрата. Пролазна хипогликемија у првих два до три сата након рођења чешћа је код новорођенчади са ИУЗР, код претерминске новорођенчади, хипоксичне новорођенчади и код новорођенчади мушког пола. Хипоксија и хипотермија након рођења повећавају ризик за хипогликемију. Стрес хладноће и енергија за успостављање дисања, смањују резерве гликогена (120-122).

Непосредно након рођења, нагли прекид дотока глукозе, захтева велике промене у енергетском метаболизму, а регулацијски механизми новорођеног детета још увек су незрели. Интраутерусно, код плодова који заостају у расту, смањен је доток глукозе. Смањен прилив с једне стране, због смањене перфузије у фетоплацентарном васкуларном кориту, екцесивна потрошња с друге стране у хроничном метаболичком стресу, активираће процес гликогенолизе и гликонеогенезе у циљу очувања хомеостазе у крви фетуса (1, 15, 48, 90, 108, 120). Процес гликонеогенезе не поправља битно хомеостазу глукозе у крви плода са застојем у расту, пошто је доток аминокиселина недовољан услед поремећеног њиховог енергетски зависног активног транспорта и смањене искористљивости у гликонеогенези (7, 8, 42).

У условима хроничне хипоксемије долази до хипоксије у појединим ткивима, активирања анаеробног метаболизма, а као супстрат у анаеробном метаболизму користи се гликоген. Убрзана потрошња глукозе у анаеробним условима, доводи до

повећане продукције киселих продуката њеног метаболизма и ацидозе фетуса, а затим до каскаде ацидобазних, електролитних, метаболичких поремећаја (8, 48, 64).

Плодови са застојем у расту имају мање депое гликогена, чије су резерве витални извори енергије у првим сатима након рођења, те се на интраутерусну угроженост надовезује и постнатална опасност од хипогликемије јер је гликогенолиза основни извор глукозе након рођења док не почне исхрана, а поремети се и постнатална рестаурација механизма гликонеогенезе (1,8, 37, 48, 64, 120).

Новорођенчад са ИУЗР и хипогликемијом, имају повишене вредности аланина и лактата, што сугерише да има доста супстрата за гликонеогенезу али је активност ензима и кофактора ниска. Новорођенчад са ИУЗР нису способни да створе глукозу из аланина као главне гликонеогенетске аминокиселине. Гликонеогенеза из аминокиселина почиње након рођења, али је отежана и затева добру адренкортикалну функцију. Постнатално, постојећи катехоламини и глукагон нису довољни за регулацију нивоа глукозе у серуму (42, 118, 120-125).

У првим сатима након рођења, са продужетком гестацијског доба приметан је пораст гликемије код новорођенчади, осим код хипоксичне са рН испод 7,25. Мање резерве гликогена у срчаном мишићу код ИУЗР, могу смањити и преживљавање од перинаталне асфиксије (53, 58, 120).

Свеукупно, патогентетски механизми хипогликемије код ИУЗР јесу мале енергетске резерве, мала јетра са незрелим и неефикасном гликонеогенезом, високе енергетске потребе, већа потрошња глукозе за метаболизам мозга која превазилази могућности производње глукозе од стране мале јетре и постнатално прекид дотока глукозе и прекурсора уз недовољан унос док не почне исхрана (1,8, 15, 46, 47, 54, 70).

Новорођена деца која су се развијала у неповољним условима, превремено рођена деца, имају већи проблем за успостављање хомеостазе, веома брзо могу доћи у критично стање хипогликемије која у појединим случајевима остаје неоткривена, а захтевају брзу корекцију (120-123).

Хипогликемија представља најчешћи метаболички дисбаланс код новорођенчади са ИУЗР (46). Симптоматологија хипогликемије је неспецифична и углавном се манифестује у прва три дана по рођењу, а најчешће у првих 6-24 сата (8). Хипогликемија се дефинише као она вредност глукозе у крви при којој долази до поремећаја мождане функције. Неурофизиолошка испитивања показала су да је то

гликемија испод 2,6 mmol/l за све узрасте рачунајући и новорођенче (8, 46, 48, 120). За дијагностику и статистичку анализу у овој студији коришћене су усвојене лабораторијске вредности за хипогликемију као и клиничка слика код новорођенчета.

Анализом хипогликемије у целом узорку испитиване новорођенчади, од укупно 159 новорођенчади код 72 новорођенчета постнатално је регистрована хипогликемија, а са учесталосту од 45,3% у укупној структури морбидитета новорођенчади са ИУЗР, заузима значајно четврто место (табела 1). *Mejri A.* и сар. у својој студији из 2010. године наводе да се бар једна епизода хипогликемије забележи у раном неонаталном периоду код 26% терминске новорођенчади са интраутерусним застојем у расту испод десетог перцентила (88).

Инциденца хипогликемије је директно пропорционална степену ИУЗР и неупоредиво је најзаступљенија код превремено рођених неонатуса са ИУЗР (15-25%) (6, 8, 36, 37, 48, 108, 118). Прематуритет као фактор ризика за хипогликемију, свакако стоји у основи високог процента хипогликемије код наше испитиване новорођенчади, (укупно 2/3 испитаника припадало је претерминској новорођенчади) (дијаграм 5). Претходно описани фактори ризика другог и трећег триместра трудноће, везани за ИУЗР плацентног типа, који је дијагностикован код 86,8% (дијаграм 7) и хипоксија дијагностикована код 52,2% (дијаграм 1) испитаника, такође стоје у основи високе фреквентности хипогликемије код новорођенчади са ИУЗР (6, 8, 37, 46, 48, 108).

Анализом хипогликемије по групама у односу на присуство хипотермије, од укупно 92 новорођенчета са хипотермијом који су чинили студијску групу хипогликемија је дијагностикована код 60 новорођенчади (65,2%) и заузима друго место у структури морбидитета студијске групе (дијаграм 9). Упоредном анализом учесталост хипогликемије у студијској групи, статистички је значајно чешћа у односу на учесталост у контролној групи ( $\chi^2=35,01$ ,  $df=1$   $p=0,000$ ) (табела 9).

Код новорођенчади са хипогликемијом пролазна хипотермија је пет пута више заступљена (83,3%) у односу на заступљеност новорођенчади без хипотермије (16,7%). Највећи број новорођенчади без хипогликемије, код наше испитиване новорођенчади, није имао дијагностиковану пролазну хипотермију (63,2%), што је приказано на дијаграму 11. Хи квадрат тест статистичке значајности, показао је да су те разлике учесталости статистички значајне ( $p<0,05$ ).

Ова статистичка значајност, потврђује значај међусобне повезаности хипогликемије и хипотермије, као компоненти патолошке варијанте неонаталног енергетског троугла у транзиторном периоду метаболичке адаптације код новорођенчади са ИУЗР (46). Хипотермија као стресни фактор након рођења, надовезује се на пренаталну угроженост плода, доводи до повећане потрошње глукозе и кисеоника и продубљује се и хипогликемија и хипоксија (46-48, 54, 70, 88, 112).

Резултати регресионе анализе показали су да се код наше испитиване хипотермичне новорођенчади са ИУЗР, шансе за хипогликемију повећавају 8,5 пута у односу на новорођенчад са ИУЗР без хипотермије (OR=8,59; 95% CI=4,02-18,33; p<0,001) (табела 23).

Препоручује се скрининг нивоа глукозе у крви, код новорођенчади са ИУЗР, у првих 30 минута након рођења, уз праћење клиничких знакова који указују на хипогликемију и лошу метаболичку адаптацију, као и спровођење правилне надокнаде применом континуиране интравенске инфузије 10% глукозе, као и обавезно увођење ране исхране код новорођенчади са ИУЗР (42, 48, 120).

#### **Анализа ацидозе и перинаталне асфиксије код испитиване новорођенчади**

Појам асфиксија, резервисан је за удружено стање хипоксије, хиперкапније и ацидозе. У 90% случајева перинатална асфиксија подразумева феталну асфиксију, само у 10% случајева то је постнатални поремећај (8, 56, 57).

Иако, сама реч асфиксија означава стање "без пулса" (грчки: а-не + sfygmos-пулс) (126), асфиксија у клиничком смислу, представља стање новорођенчета након рођења када дете не дише (апнеја), али има очуван или ослабљен пулс (127).

При нормалном порођају, присутан је изванредан степен хипоксије и ацидозе. Ова колебања гасова у артеријској крви ипак су блага и реверзибилна, па се верује да "транзиторна асфиксија" има физиолошку улогу у припреми фетуса за почетак нормалног дисања. Већина новорођенчади савладава ову препреку без већих проблема. Само мањи број, захтева активну помоћ при започињању првих удаха на почетку врло важне алвеоларне вентилације, што је заправо услов за опстанак у новој средини (59, 60).

Биохемијски и ацидобазни статус плода је у директној зависности од биохемијског и ацидобазног статуса мајке, а у зависности је и од зрелости и виталности постељице с обзиром да механизми одржавања метаболичке хомеостазе сазревају постепено (8, 64).

У условима респираторне ацидозе, када се нагомилава угљен диоксид у феталној крви, стање и опстанак плода зависи од плацентне функције, зрелости пуферских система плода и могуће компензације. Декомпензовање ових механизма доводи до прогресивне ацидозе. Компензаторна матурација регулационог механизма одржавања метаболичке хомеостазе плода, до одређене мере компензује ово стање, да би се затим јавила прогресивна хипоксија плода, а ацидоза из респираторне прешла у мешовиту и метаболичку (64).

Вредност рН изнад, односно испод 7,25 узета је као граница у процени присуства ацидозе у оквиру овог студијског истраживања. У рутинском раду и плазма и пуна крв на температури 37 степени Целзијусових имају рН 7,35-7,45. Ако је након рођења концентрација водоникових јона мања од 55 mmol/l (рН>7,25) новорођенчад ће убрзо започнети нормално дисање, таква новорођенчад не захтевају реанимационе поступке осим стимулацију периферије (примарна апнеја), а након рођења успостављају нормално дисање након првог удаха. Тако да се вредност рН <7,25 може користити као граница у процени присуства ацидозе и перинаталне асфиксије. Новорођенчад са концентрацијом водоникових јона већом од 80-100 mmol/l (рН:7,0-7,10) или концентрацијом водоникових јона 100 mmol/l и више (рН<7,0) захтевају након рођења реанимационе поступке (128).

У оквиру студијског истраживања, ацидоза је дијагностикована код нешто више од једне трећине испитиване новорођенчади са ИУЗР (39%) и заузима значајно пето место у целокупној морбидитетној структури (дијаграм 1), што је у сагласности са подацима из светске литературе (99, 129). Учесталост вредности рН $\geq$ 7,25 имало је 61% новорођенчади, а учесталост вредности рН<7,25 имало је 39% новорођенчади (табела 10).

Резултати нашег истраживања показали су да и поред мале заступљености категорије ране претерминске новорођенчади код новорођенчади са ацидозом (19,8%) (табела 11), анализом учесталости ацидозе по гестацијским категоријама, ацидоза је значајно чешћа у категорији ране претерминске (85.7%), а затим у категорији касне претерминске новорођенчади 45.3% (р<0.05) (табела 12). Краће гестацијско време претерминске новорођенчади са ИУЗР значајно је за појаву ацидозе (129).

Даљом упоредном анализом, учесталости граничне вредности рН крви између група, у студијској групи статистички је значајно чешћа учесталост нижих вредности  $pH < 7.25$  (46,7%) у односу на учесталост исте у контролној групи (28,4%) ( $\chi^2=5,50$ ;  $df=1$ ;  $p=0,019$ ) (табела 10). Може се закључити да су новорођенчад у студијској групи у већем проценту захтевала неке од реанимационих поступка у односу на новорођенчад контролне групе без регистроване пролазне хипотермије. Новорођенчад са ИУЗР без хипотермије, у највећем проценту имала су добру виталност и адаптираност након рођења (71.6%) (табела 10).

Резултати регресионе анализе показали су да се код хипотермичне новорођенчади са ИУЗР, шансе за ацидозу повећавају 2,2 пута у односу на новорођенчад са ИУЗР без хипотермије (OR=2,21; 95%CI=1,43-4,33;  $p < 0,05$ ). Пролазна хипотермија као самостална компонента патолошког НЕТ, може се користити у предикцији ацидозе код ИУЗР.

Током порођаја, на феталну асфиксију, указују појава меконијума у амнионској течности (зелено пребојена плодова вода), поремећај срчаног рада фетуса и развој феталне ацидозе (8). Постпартално, новорођенчад која су била изложена феталној асфиксији, могу испољити различит степен неуромишићне депресије праћене респираторним и циркулаторним поремећајима (8). Секвеле перинаталне асфиксије укључују мултиорганску дисфункцију. Прогресивна хипоксемија и/или исхемија у асфиктичне новорођенчади може потенцирати развој хипоксично исхемичне енцефалопатије, реналне тубуларне некрозе, некротичног ентероколитиса, перзистентне феталне циркулације и перзистентне плућне хипертензије. Дефинитивна прогноза ових постасфиктичних стања је крајње неизвесна (8, 22-24, 79). Сва сложеност дефиниције асфиксије, најбоље се огледа у препорукама бројних аутора у прецизнијој дијагнози асфиксије синтезом клиничких знакова и биохемијских параметара (56, 59, 61, 62), што је коришћено за дијагнозу асфиксије у оквиру ове студије.

Ацидобазни статус анализиран је у првом сату живота и вредности  $pH < 7,25$ ,  $PaO_2 < 6,6 kPa$ ,  $PaCO_2 > 5,5 kPa$ , као и на основу присуства једног или више постасфиктичних стања у перинаталном периоду, коришћени су у процени присуства перинаталне асфиксије код наше испитиване новорођенчади. За статистичку обраду узете су како умерена тако и тешка асфиксија.

Перинатална асфиксија дијагностикована је код једне трећине испитаника (32,7%) у раном неонаталном периоду, што је у сагласности са подацима из светске литературе (8, 24, 58, 93) и заузима значајно место у структури морбидитета испитиване новорођенчади са ИУЗР (дијаграм 1).

Према подацима из светске литературе, између 30-40% новорођенчади са ИУЗР постнатално показују асфиксију различитог интензитета и убедљиво је најчешћи клиничко неуролошки ентитет код новорођенчади са ИУЗР (8, 24, 58, 93). Знатно је чешће заступљена код асиметричног типа ИУЗР којој су припадала у највећем проценту наша испитивана новорођенчад (86,8%) (дијаграм 7). У основи асфиксије плода који заостаје у интраутерусном расту плацентног, асиметричног типа, јесте смањена циркулаторна размена на нивоу инсуфицијентне постељице и прогресивна ткивна хипоксија (8, 24, 58, 93).

Прогресија ткивне хипоксије, када анаеробна гликолиза захвата периферне органе и асфиксије, када анаеробни метаболизам захвата и централне органе, доводи и до снижених концентрација гликогена у срчаном мишићу, што условљава слабији одговор на реанимационе поступке и плодове са ИУЗР чини склоним ка перинаталној асфиксији. Контракције утеруса, само су додатни стрес на перзистентну хипоксију фетуса са маргинално функционалном плацентом. Плодови са застојем у расту имају склоност ка перинаталној асфиксији, не само због хроничне интраутерусне хипоксије, већ и због ниске толеранције утерусних контракција и слабијег одговора на реанимационе поступке (42, 48, 58, 129, 130).

Анализом учесталости перинаталне асфиксије по гестацијским категоријама, показало се да и поред тога што је удео ране претерминске новорођенчади од 8,8% био значајно мањи у односу на друге две категорије у оквиру узорка (дијаграм 5), статистички значајно чешћа учесталост перинаталне асфиксије била је у категорији ране претерминске новорођенчади (78,6%), следи група касне претерминске новорођенчади (37,3%), а најмању учесталост перинаталне асфиксије имала су терминска новорођенчад (18,6%), што говори о значају прематуритета за испољавање перинаталне асфиксије код ИУЗР ( $\chi^2=20,46$ ;  $df=2$ ;  $p=0,000$ ) (табела 15; линијски графикон 3).

Од 52 новорођенчета са перинаталном асфиксијом 34 (37,0%) новорођенчета имало је и пролазну хипотермију, а 18 (26,9%) новорођенчади није имало пролазну



хипотермију. Упоредном анализом, иако је фреквентност перинаталне асфиксије виша у групи хипотермичне новорођенчади, разлика учесталости је изнад граничне вредности и нема статистичку значајност ( $\chi^2=1,79$ ,  $df=1$ ,  $p=0,180$ ) (табела 13). Иако би реално било за очекивати да стрес расхлађењем, након рођења, повећава потрошњу кисеоника, доводи до реактивне вазоконстрикције, продубљује ацидозу и перинаталну асфиксију, а перинатална асфиксија ремети оксидациони метаболизам те услед недостатка енергије ова новорођенчад у већем су ризику за хипотермију, ове узрочно последичне везе не стоје у основи значајно већег удела перинаталне асфиксије код наше хипотермичне новорођенчади са ИУЗР у раном неонаталном периоду ( $p>0,05$ ).

Резултати регресионе анализе показали су да хипотермија као компонента патолошког НЕТ, не може се самостално користити у предикцији перинаталне асфиксије, односно, код наше испитиване новорођенчади са ИУЗР и хипотермијом нису повећане шансе за перинаталну асфиксију ( $OR=1,59$ ;  $95\% CI=0,80-3,17$ ;  $p=0,182$ ) (табела 23).

Већа учесталост забележених нижих рН вредности (39%) у односу на дијагностиковану асфиксију (32,7%) (табела 16; линијски графикон 1), објашњава се подацима да „транзиторна ацидоза“ има физиолошку улогу у припреми фетуса за почетак нормалног дисања (59, 60). При нормалном порођају присутан је изврстан степен хипоксије и ацидозе, али су ова колебања реверзибилна. Асфиксију, због свега овога, треба разумети као медицински појам за клиничку манифестацију, која је последица различитог степена хипоксије и препорукама бројних аутора у прецизној дијагнози асфиксије синтезом клиничких знакова и биохемијских параметара која је испоштована у току овог истраживања (56, 59, 61, 62, 101). Такође, значење Апгар индекса, као оцене перинаталне асфиксије, може се размотрити само у склопу осталих клиничких и биохемијских показатеља. Индекс по Апгаровој, није синоним за асфиксију и има релативну вредност. Нису сва деца са ниским Апгаром асфиктична, јер Апгар индекс зависи и од лекова датих мајци, анестезије, конгениталних аномалија, „сугестивности процене“, гестацијског доба, који не морају увек имплицирати асфиксијом (61, 131-133).

Хипоксија, ацидоза и перинатална асфиксија имају висок удео у морбидитетној структури код наших испитаника. На линијском графикону 2, приказане су учесталости ова три морбидитетна стања у односу на пролазну хипотермију. Приметно мањи удео перинаталне асфиксије у односу на удео хипоксије и ацидозе код

испитаника, говори у прилог да није дошло до прогресије хипоксемије и исхемије у раном неонаталном периоду и повећања броја постасфиктичних поремећаја код наше испитиване новорођенчади са ИУЗР. Пролазна хипотермија као самостална компонента патолошког НЕТ, није утицала на продубљивање "транзиторне ацидозе и/или асфиксије", код новорођенчади са интраутерусним застојем у расту.

На линијском графикону број 4, приказан је однос учесталости хипоксије, ацидозе и перинаталне асфиксије код асиметричног и симетричног облика застоја у интраутерусном расту. Линија која приказује учесталости ова три морбидитетна стања код асиметричног облика ИУЗР има силазни ток од хипоксије и ацидозе ка перинаталној асфиксији. Линија која приказује морбидитете симетричног облика ИУЗР, има нижи ниво фреквентности за хипоксију и ацидозу, а виши ниво за перинаталну асфиксију.

И поред тога што застој у расту плода са касним почетком, асиметричан облик ИУЗР, има повећан ризик за перинаталну асфиксију у односу на симетричан облик застоја у расту, резултати нашег истраживања показују да су новорођенчад са асиметричним типом застоја у интраутерусном расту имала мању фреквентност перинаталне асфиксије. Код наше испитиване новорођенчади са ИУЗР у раном постнаталном периоду није дошло до продубљивања постасфиктичних поремећаја који су одлучујући и за неуролошки статус одраслог доба (7).

### **Анализа респираторног дистрес синдрома код испитиване новорођенчади**

Респираторни дистрес синдром је акутно примарно обољење плућа, настало као последица недостатка сурфактанта. Углавном се везује за превремено рођену децу. Респираторни дистрес синдром новорођенчета, подразумева појаву тахипнеје, диспнеје и цијанозе, услед неадекватне размене гасова, неадекватне оксигенације крви при удисању собног ваздуха. Иако, веома карактеристична, ова клиничка испољавања нису специфична (тешке бактеријске инфекције, урођене срчане мане, лезије ЦНС, метаболички поремећаји и хируршка обољења) (47, 65, 99, 109).

Дијагноза основног узрока респираторног дистреса захтева неодложну радиографију плућа и срца, као и мерење парцијалног притиска кисеоника и угљен диоксида у крви уз одређивање ацидобазног статуса (гасне анализе). Осим тога неопходна су основна хематолошка, бактериолошка и метаболичка испитивања (комплетна крвна слика,

брисеви, хемокултуре, концентрације глукозе и електролита у серуму) (65). Сви дијагностички поступци уз клиничку слику, коришћени су у диференцијалној дијагностици у оквиру ове студије.

Респираторни дистрес синдром је упркос очекивањима, једна од најчешћих перинаталних компликација код новорођенчади са ИУЗР (6, 47, 65, 99, 109). Хронични дистрес фетуса који доводи до заостајања у расту, изазива повећану секрецију ендогених глукокортикоида, али и поред тога, убрзана матурација плућа изостаје. Хипоксија фетуса доводи до вазоконстрикције крвних судова плућа, лоше перфузије плућног ткива, слабог реаговања како на ендогене тако и на егзогене дате кортикостероиде и коначно је смањено стварање сурфактанта (6, 65).

Хипоксемија и/или исхемија, повећавају вулнерабилност незрелог плућног ткива и пропустљивост алвеолокапиларне мембране, те стварања хијалиних мембрана, тако да је инциденца РДС код ИУЗР обрнуто пропорционална гестацијској доби и перцентилима заостатка у расту плода. Прогностички аспекти РДС код новорођенчади са ИУЗР су веома слични онима без ИУЗР (6, 65).

Респираторни дистрес синдром од 159 испитиване новорођенчади са ИУЗР дијагностикован је код је 44 новорођенчета и са учесталашћу од 27,7% има значајан удео у њиховој структури морбидитета (дијаграм 1). Патолошко збивања интраутерусно, код плодова који заостају у расту, који су у оквиру ове студије у највећем проценту припадали асиметричном облику застоја у расту (дијаграм 7), као и прематуритет (дијаграм 5) стоје у основи испољавања РДС код испитиване новорођенчади. Хипоксија као одраз ткивне хипоксемије, код наше испитиване новорођенчади, дијагностикована је код 52,2% испитаника (дијаграм 1). Хипоксемијом изазван ИУЗР има за последицу смањење раста алвеола и дисајних путева, повећан отпор протоку ваздуха и смањену комплијансу плућа. Нарушен раст и сазревање алвеоцита типа II доводи до смањене синтезе сурфактанта и синтезе сурфактанта лошег квалитета. Све ово узрокује респираторне проблеме код новорођенчади са интраутерусним застојем у расту (6, 65).

Статистичком анализом РДС у односу на хипотермију, РДС је статистички значајно учесталији у групи новорођенчади са ИУЗР и хипотермијом (40,2%) у односу на фреквентност истог у групи новорођенчади ИУЗР без хипотермије (10,4%) ( $\chi^2=17,16$ ,

df=1, p=0,000) (табела 17). Респираторни дистрес синдром, заузима значајно пето место у структури морбидитета хипотермичне новорођенчади са ИУЗР ( дијаграм 9).

Анализом учесталости пролазне хипотермије код новорођенчади са РДС, пролазна хипотермија је пута више заступљена (84,1%) у односу на заступљеност новорођенчади без хипотермије (15,9%). Највећи проценат новорођенчади без РДС, код наше испитиване новорођенчади, није имао дијагностиковану пролазну хипотермију (52,2%), што је приказано на дијаграму 14. Хи квадрат тест статистичке значајности показао је да су те разлике учесталости статистички значајне ( $p < 0,05$ ).

На основу ове упоредне анализе намеће се закључак о повезаности хипотермије и РДС код новорођенчади са ИУЗР. Хипотермија доводи вазоконстрикције и анаеробног метаболизма, доводи до продубљивања ацидозе и хипоксије, самим тим до оштећења ендотела капилара и епитела алвеола и продубљивања респираторних проблема што стоји у основи веће учесталости РДС код наше хипотермичне новорођенчади са ИУЗР (6, 47, 65, 99, 109).

Резултати регресионе анализе показали су да се код испитиване хипотермичне новорођенчади са ИУЗР шансе за РДС повећавају се 5,7 пута у односу на новорођенчад са ИУЗР без хипотермије и да се рана хипотермија, као самостална компонента патолошког НЕТ, може користити у предикцији РДС код новорођенчади са ИУЗР (OR=5,76; 95% CI=2,37-13,99;  $p < 0,001$ ) (табела 23).

Терапија РДС захтева савремено опремљене јединице неонаталне интензивне неге и адекватну терапијску стратегију.

#### **Анализа хипокалцемије код испитиване новорођенчади**

У физиолошким условима активним транспортом обезбеђује се виши ниво калцијума у крви плода него у крви мајке, како би се обезбедила минерализација костију плода. Лако повишени нивои калцијума у крви плода узрок су релативном хипопаратиреоидизму и испољавању симптома ране хипокалцемије у првих три дана након рођења код новорођенчади. Касна неонатална хипокалцемија јавља се на крају прве недеље након рођења (2, 4, 37, 46, 64, 118, 134).

Хипокалцемију у неонаталном узрасту дефинишу вредности укупног калцијума ниже од 1,7mmol/l и јонизованог ниже од 1mmol/l. Због повећане пропустљивости неурона и аксона за натријум, у присуству сниженог јонизованог калцијума, јавља се повећана раздражљивост ЦНС и периферних нерава и карактеристична клиничка

слика: иритабилност, тремор, врискав плач, хиперрефлексија, стридор, ларингоспазам, конвулзије (2, 4, 134).

Хипокалцемија код новорођенчади са ИУЗР, манифестује се најчешће током прва три дана по рођењу (рана хипокалцемија). Постнатална хипокалцемија код новорођенчади са ИУЗР, последица је хипоксичне регресије паратиреоидне жлезде и сниженог нивоа паратхормона. Недовољан доток калцијума, магнезијума, фосфора, услед плацентне инсуфицијенције ремете физиолошки процес минерализације костију код плодова са ИУЗР, који је условљен одговарајућим балансом паратиреоидног хормона, калцитонина, витамина *D* (4, 134). У циљу побољшања скелетне минерализације постнатално, екстрацелуларни калцијум прелази у интрацелуларни простор, што изазива симптоме хипокалцемије код 30-40% новорођенчади мале телесне масе (4, 134).

Корекција метаболичке и/или респираторне ацидозе код новорођенчета са асфиксијом или респираторним дистресом доводи до промптог преласка калцијума из екстра у интрацелуларни простор и испољавања ране хипокалцемије (37, 64, 134).

Клиничка слика и усвојене лабораторијске вредности укупног и јонизованог калцијума узети су као критеријуми за дијагностику ране хипокалцемије код новорођенчади са ИУЗР у оквиру ове студије.

Хипокалцемија је дијагностикована код 40 новорођенчади. Са учесталошћу од 25,2% налази се на значајном осмом месту структуре морбидитета код наше испитиване новорођенчади (дијаграм 1), која су највећем броју случајева имала асиметричан облик застоја у расту ( дијаграм 7). Код новорођенчади са асиметричним обликом ИУЗР, хронична хипоксија интраутерусно, доводи до регресије паратиреоидне жлезде. Након рођења, прекид дотока калцијума уз снижене концентрације паратхормона, стоје у основи испољавања ране хипокалцемије код новорођенчади са ИУЗР. Корекција ацидозе која је дијагностикована код 39% наше испитиване новорођенчади (табела 10), у високом проценту је допринела испољавању хипокалцемије у раном неонаталном периоду (2, 4, 46, 64).

Анализом хипокалцемије у односу на хипотермију, хипокалцемија је статистички значајно учесталија у посматраној групи новорођенчади са ИУЗР и хипотермијом (31,5%) у односу на учесталост у контролној групи новорођенчади са ИУЗР без хипотермије (16,4%) ( $p < 0,05$ ) (табела 18). Ова статистичка значајност указује на

повезаност хипотермије и хипокалцемије код новорођенчади са ИУЗР (118). Хипотермија код наше испитиване новорођенчади значајно је утицала на хипогликемију, хипоксију, ацидозу (табела 23) те самим тим очекивано и хипокалцемију, јер свако од ових патолошких стања узрокује снижење јонизованог калцијума у серуму (46). Хипоксична новорођенчад имају ниже вредности калцијума, услед аноксичне стимулације калцитонина који регулише равнотежу калцијума повећаном екскрецијом путем бубрега и инхибицијом мобилизације калцијума из кости. У стању хипоксије долази до појачаног лучења калцитонина који доводи до хипокалцемије. Хипогликемија доводи до појачаног лучења глукагона, који појачава екскрецију калцијума преко бубрега и самим тим доводи до хипокалцемије (2, 4, 15). Корекција ацидозе доводи до преласка екстрацелуларног калцијума у интрацелуларни простор. Тако да се хипокалцемија скоро три пута чешће јавља код хипотермичне новорођенчади са ИУЗР у односу на новорођенчад код којих није забележена пролазна хипотермија ( дијаграм 15).

Резултати регресионе анализе, показали су да се код наше хипотермичне новорођенчади шансе за хипокалцемију повећавају 2,4 пута у односу на новорођенчад са ИУЗР без хипотермије и показују да се пролазна хипотермија као самостална компонента патолошког НЕТ може користити у предикцији хипокалцемије код новорођенчади са ИУЗР (OR=2,43; 95% CI=1,07-5,12; p<0,05) ( табела 23).

### **Анализа хипербилирубинемиије код испитиване новорођенчади**

Хипербилирубинемиија је стање повишених вредности билирубина изнад граница нормале за гестацију и узраст (67). Патолошком жутицом се сматра хипербилирубинемиија у првих 24 сата након рођења, пораст билирубина више од 85,5  $\mu\text{mol}/24\text{h}$ , концентрација коњугованог билирубина (директног) већа од 15% укупног (34  $\mu\text{mol}$ ), а код здраве новорођенчади ако концентрација индиректног билирубина виша од 205  $\mu\text{mol}/\text{l}$  перзистира дуже од седам дана након рођења. За дијагностику хипербилирубинемиије раног неонаталног периода, у овој студији коришћене су вредности укупног билирубина са индикацијама за фото терапију и екасангвинотрансфузију према усвојеним скалама за здраво претерминско, предтерминско и терминско новорођенче из Водича у неонатологији Јанковић Б. и сарадници. Доказивана је измереним вредностима билирубина у серуму новорођенчета. За болесно новорођенче (ацидоза, хиперкапнија, хипоалбуминемиија,

хипоксемија, хипотермија и др.) примењивана је терапија при нижим вредностима (обично за 17-34  $\mu\text{mol}$  у односу на задате) (67).

У оквиру ове студије у целој групи новорођенчади са ИУЗР, хипербилирубинемија је дијагностикована код 80 новорођенчади (50,3%). Заузима треће место у њиховој морбидитетној структури (дијаграм 1). Неонатална хипербилирубинемија јавља се код 50% терминске и 80% претерминске новорођенчади, а уско је повезана са недовољним прихватањем, коњугацијом и екскрецијом билирубина код новорођенчета (6, 6б). Код новорођенчади са ИУЗР хипербилирубинемија је тесно повезана са полицитемијом (повећан број еритроцита а кратак животни век), хипоксијом, ацидозом, хипопротеинемијом. Полицитемија настаје као компензаторни одговор фетуса на хроничну хипоксију појачаном продукцијом еритропоетина (1, 2, 4, 6, 6б).

Након рођења новорођенчад са асиметричним типом застоја у расту, која су патила од пренаталне хипоксије, првих дана и недеља у фази су спонтаног опоравка, делују мирно, апатично, адинамично, без агилности узимају оброке, имају проблеме са исхраном. Услед проблема са исхраном најчешћа неонатална патологија која захтева хоспитално лечење, поред хипонутриције, јесте развој и пролонгирање хипербилирубинемије, услед успорене ентерохепатичне циркулације и успорене пасаже дигестивног тракта (6, 6б).

Анализом хипербилирубинемије у односу на хипотермију, учесталост хипербилирубинемије у групи хипотермичне новорођенчади са ИУЗР од 54,3% статистички није значајно чешћа у односу на учесталост исте у групи новорођенчади без хипотермије (44,8%) ( $p > 0,05$ ) (табела 19). Иако хипотермија доводи до смањења базалног метаболизма и успорења свих ензимских система па тако и јетриних система за транспорт и коњугацију билирубина, код наше испитиване новорођенчади студијске групе, како се радило о пролазној хипотермији, она није имала значаја на висок степен хипербилирубинемије код испитиване новорођенчади са ИУЗР и хипотермијом (46, 99).

Резултати регресионе анализе показали су да се хипотермија као компонента патолошког НЕТ, не може самостално користити у предикцији морбидитета неонаталне хипербилирубинемије, односно код наше испитиване новорођенчади са ИУЗР и хипотермијом нису повећане шансе за неонаталну хипербилирубинемију ( $OR=1,46$ ; 95%  $CI=0,78-2,76$ ;  $p=0,234$ ) (табела 23).

## **Анализа полицитемије и хипервискозног синдрома код испитиване новорођенчади**

Полицитемија или еритроцитоза, дефинише се као стање повећаног броја еритроцита за више од 2 СД изнад граница нормале за одређену гестацијску старост. Број еритроцита, односно хематокрит, најважнији је фактор вискозности тако да се ова два појма изједначавају у свакодневној пракси. Када вредност венског хематокрита пређе границу од 55%, вискозност крви расте по експоненцијалној криви (1, 2, 4, 6, 42).

О полицитемији код новорођенчета говоримо када је број еритроцита изнад 6,5 ml/mm кубном, хемоглобина изнад 20-22 g/dl и хематокрита изнад 65% венске, или изнад 75% капиларне крви (1, 2, 4). Вредности венског хематокрита изнад 65% коришћен је као критеријум у дијагностици полицитемије у оквиру ове студије (1, 2).

Полицитемија се код нормалног интраутерусног раста налази код 4% новорођенчади, док је код ИУЗР неонатуса заступљена код 15-40% (1, 2, 4). Чешћа је код асиметричног облика ИУЗР и деце рођене после 34 недеље гестације којима су припадала у највећем проценту наша испитивана новорођенчад са ИУЗР (дијаграм 7 и дијаграм 5). Настаје као компензаторни одговор на хроничну хипоксемију фетуса, појачану продукцију еритропоетина, и следствено повећаног броја еритроцита (1, 2, 4). Повећана вискозност крви нарушава хемодинамику новорођенчета и има за последицу неадекватну кардиопулмоналну и метаболичку адаптацију (1, 2, 42, 48). Ова новорођенчад су у већем ризику за настанак хипербилирубинемије, хипогликемије, некротичног ентероколитиса (1, 2, 6, 99).

Хипервискозни синдром представља мултисистемски одговор на повишене вредности хематокрита (2 СД изнад физиолошких). Новорођенче испољава симптоме респираторног дистреса (тахипнеја, диспнеја) или конгестивних срчаних мана (цијаноза, висока зависност од додатног кисеоника, повећана јетра, едеми) или иритације централног нервног система (врискав плач, тремор, хипертонија, конвулзије) или депресије централног нервног система (летаргија, хипотонија, успорено реаговање), или различиту симптоматологију од стране дигестивног система (повраћање, метеоризам, некротични ентероколитис, паралитички илеус) (4, 6, 8, 36).

Вредности венског хематокрита изнад 70% код асимптоматске полицитемије, или 65% код испољене клиничке слике хипервискозног синдрома био је критеријум за хипервискозни синдром у оквиру овог студијског истраживања (4, 6, 36).



Полицитемија је од укупно 159 испитиване новорођенчади са ИУЗР дијагностикована код 30 новорођенчади (18,9%) (табела 20). Са оваквом учесталашћу заузима значајно девето место у целокупној морбидитетној структури наше новорођенчади са ИУЗР (дијаграм 1) што је у складу са подацима добијеним из светске литературе, према којима је полицитемија код ИУЗР неонатуса заступљена од 15-40% (1, 2). Учесталост полицитемије у студијској и контролној групи има скоро исти однос. Учесталост у контролној (20,9%) је нешто већи у односу на студијску (17,4%), али то нема статистичку значајност ( $p>0,05$ ) (табела 20). На основу статистичке анализе, намеће се закључак да је у оквиру ове студије, полицитемија као патолошки ентитет везана за факторе који доводе до интраутерусног застоја у расту, а да пролазна хипотермија нема значајног утицаја на полицитемију.

Резултати регресионе анализе показали су да се хипотермија као компонента патолошког НЕТ, не може самостално користити у предикцији полицитемије, односно код наше испитиване новорођенчади са ИУЗР и хипотермијом нису повећане шансе за полицитемију ( $OR=0,79$ ;  $95\% CI=0,35-1,77$ ;  $p=0,578$ ) (табела 23).

Од укупно 159 новорођенчади са ИУЗР код седам (4,4%) новорођенчади је дијагностикован хипервискозни синдром у раном неонаталном периоду (табела 21). Од седам новорођенчади са хипервискозним синдромом, два (28,6%) новорођенчета имала су и пролазну хипотермију, а пет (71,4%) новорођенчади са хипервискозним синдромом није имало пролазну хипотермију ( $\chi^2=2,57$ ,  $df=1$ ,  $p=0,108$ ) (дијаграм 18).

Учесталост хипервискозног синдрома у студијској и контролној групи има скоро исти однос. Учесталост у контролној је нешто већа у односу на студијску, али то нема статистичку значајност (табела 21). Хипервискозни синдром код новорођенчади са интраутерусним застојем у расту у оквиру ове студије, испољио се код 23,3% новорођенчади која су имала полицитемију, што је у сагласности са подацима из светске литературе према којима се хипервискозност јавља код 6,7% новорођенчади, а 24% деце с хипервискозношћу има полицитемију (6, 36, 90, 99).

Пролазна хипотермија није имала утицаја на испољавање хипервискозног синдрома код наше испитиване новорођенчади са ИУЗР. Резултати регресионе анализе показали су да се хипотермија као компонента патолошког НЕТ, не може самостално користити у предикцији хипервискозног синдрома, односно код наше испитиване новорођенчади

са ИУЗР и хипотермијом нису повећане шансе за хипервискозни синдром ( $OR=0,27$ ;  $95\% CI=0,52-1,46$ ;  $p=0,13$ )

### **Анализа хипопротеинемије код испитиване новорођенчади**

Хипопротеинемија је карактеристична за фетусе са ИУЗР. Настаје услед смањеног довода и појачаног катаболизма аминокиселина, иако због смањене количине екстрацелуларне течности честе су лажно повишене вредности серумских протеина (1, 2, 4, 8, 90, 135).

Вредности укупних протеина испод  $45\text{ g/l}$  сматрају се хипопротеинемијом код ИУЗР и узете су као критеријум у дијагностици у оквиру ове студије (4, 90). Хипопротеинемија је од укупно 159 новорођенчади у оквиру ове студије дијагностикована код 15 новорођенчади, тако да се са учесталошћу од  $9,4\%$  налази на значајном десетом месту морбидитетне структуре ( дијаграм 1).

Упоредном анализом хипопротеинемије у односу на хипотермију, учесталост хипопротеинемије у студијској групи износила је  $12,0\%$  и није статистички значајно чешћа у односу на учесталост хипопротеинемије у контролној групи од  $6,0\%$  ( $p>0,05$ ) (табела 22). На основу ове анализе, намеће се закључак да пролазна хипотермија није везана за хипопротеинемију код новорођенчади са ИУЗР.

Резултати регресионе анализе, показали су да се хипотермија као компонента патолошког НЕТ, не може самостално користити у предикцији хипопротеинемије, односно код наше испитиване новорођенчади са ИУЗР и хипотермијом нису повећане шансе за хипопротеинемију ( $OR=2,13$ ;  $95\% CI=0,65-7,03$ ;  $p=0,21$ ) ( табела 23).

### **Анализа неонаталног енергетског троугла код испитиване новорођенчади**

У оквиру овог студијског истраживања, извршена је анализа неонаталног енергетског троугла кроз испитивање учесталости варијанти НЕТ код новорођенчади са интраутерусним застојем у расту: патолошког, нестабилног и стабилног НЕТ. Патолошку варијанту НЕТ дефинише присуство хипотермије, хипогликемије и хипоксије и показатељ је лоше метаболичке адаптације. Нестабилан НЕТ дефинише присуство једне или две компоненте патолошког НЕТ и показатељ је отежане метаболичке адаптације. Стабилан НЕТ дефинише одсуство компоненти патолошког НЕТ, односно присуство нормотермије, нормогликемије и нормоксије и показатељ је добре метаболичке адаптације (46, 47).

Испитивана је учесталост варијанти НЕТ у првом сату након рођења, са циљем да се испита колико удружено присуство или одсуство компоненти патолошког НЕТ у транзиторном периоду адаптације (првих 6-12 сати након рођења), утиче на перинатални морбидитет код новорођенчади са ИУЗР, што би дало одговор о повезаности и продубљивању ових патолошких стања и важности превенције овог „*circulus vitiosus*“ у вулнерабилном перинаталном периоду код новорођенчади са ИУЗР (46, 47).

Патолошка варијанта НЕТ, популарно названа „3X“, показатељ је немогућности адаптације на екстраутерусно окружење, физиолошких потешкоћа након рођења, када се новорођенче припрема на живот након живота „*in utero*“ и узрочник је повећаног перинаталног морбидитета (46, 47).

Све оно што се догађа током интраутерусног живота, реперкутује се на постнатални и адултни период. Током феталног развоја, у складу са ендокриним и метаболичким сигнаlima, фетус се припрема на постнатални живот. Адаптација на продужену феталну хипоксију и малнутрицију код плодова са застојем у расту, одвија се развојем резистенције на *GH*, *IGF 1* и инсулин, како би се минимизовала брзина раста и развоја и нутритивни захтеви „*in utero*“ и „*ex utero*“ (18, 79, 86, 136). Претпоставља се да матернална хипонутриција узрокује смањење лептина током критичног периода феталног развоја, а да хиполептинемичка смањује енергетску хомеостазу и покреће даљу метаболичку каскаду која доводи до инсулинске резистенције постнатално (18, 21, 28, 87).

Одмах по рођењу, прекида се веза са мајком као извором глукозе, топлоте, кисеоника, а дејство стресних фактора (хипоксије и хипотермије) повећава потрошњу глукозе и кисеоника. Први извор глукозе у првих два сата након рођења, јесте гликоген јетре. Иако је гликогенолиза у току, већ у 1–2. сату након рођења (управо у моменту када гликемија достиже најнижу вредност) започиње и глуконеогенеза. Ова два процеса су једини извори енергије пре него што започне исхрана. Гликогенолиза обезбеђује око 30% потреба за глукозом, а за остатак је одговорна глуконеогенеза. Испитивања метаболичке адаптације, код деце са малом телесном масом, указују на мању способност за глуконеогенезу. Смањени депои гликогена, код ове категорије новорођенчади чини их предиспонираним за хипогликемију и хипотермију што се показало и у оквиру овог студијског истраживања. Постојећи катехоламини и глукагон нису довољни за регулацију нивоа глукозе у серуму код новорођенчади са ИУЗР (42).

Лактати су резервни извор енергије, нарочито у прва 2–3 сата након рођења. Новорођенче подмирује 70% енергетских потреба из глукозе, а 30% из кетона и лактата. Липолиза почиње у дванаестом сату након рођења. Липолизу у раном новорођеначком периоду подстиче и пораст концентрације адипонектина и лептина. Новорођенчад са ИУЗР имају ниже концентрације лептина и мању продукцију енергије овим путем (21). Енергична липолиза је важан аспект метаболичке адаптације новорођенчета и има пуни смисао у сазнању, да после неколико дана од рођења, доминантан извор енергије за срчани рад представља оксидација масних киселина. Испитивања метаболичке адаптације деце са малом телесном масом, указују на мању способност у искоришћавању масти и доказано је да је способност за стварање енергије на овај начин значајно мања (21, 48).

Одмах по рођењу, долази до вишеструког повећања парцијалног притиска кисеоника и интензитета метаболизма, односно брзине стварања енергије. Према скоријим сазнањима, ове процесе на ћелијском нивоу прати вишеструко повећање броја митохондрија које има двоструко користан ефекат: повећање оксидационог метаболизма, али и заштиту од хипероксије, која најштетнији утицај током животног века има у новорођеначком узрасту (52). Како је смеђе масно ткиво које је богато митохондријама оскудно код новорођенчади са ИУЗР, а акумулира се у каснијим периодима трудноће, што је дете раније рођено и нижег перцентила застоја у расту, у условима термалног стреса неће имати адекватан процес термогенезе и имаће мању заштиту од оксидационог стреса (52).

Претходно наведене чињенице, говоре у прилог одложене и отежане метаболичке адаптације код новорођенчади са ИУЗР (22, 46, 48, 54, 98, 118, 124, 125).

Резултати нашег истраживања, показују да су три четвртине испитиване новорођенчади имала неадекватну метаболичку адаптацију, кроз високо присуство нестабилног НЕТ (39,0%) и патолошког НЕТ (33,3%) (дијаграм 20). Они су показатељи одложене и отежане метаболичке адаптације на екстраутерусно окружење, код новорођенчади са ИУЗР и указују да проблеми у једном елементу енергетског троугла продубљује проблем у друга два (46). Добру метаболичку адаптацију, имало је нешто мање од једне трећине испитиване новорођенчади са ИУЗР (стабилан НЕТ 27,7%). Статистичка анализа показала је да није било статистички значајне разлике у заступљености варијанти НЕТ код испитаника ( $p > 0,05$ ) (дијаграм 20).

У оквиру истраживања имали смо циљ да утврдимо да ли је лоша метаболичка адаптација код наше испитиване новорођенчади са ИУЗР учесталија код одређених гестацијских категорија, да ли је повезана са телесном масом, типом застоја у расту и полом.

Новорођенчад патолошког НЕТ, имала су значајно нижу просечну телесну масу ( $1913,2 \pm 360,7\text{g}$ ) у односу нестабилан НЕТ ( $2037,0 \pm 403,8\text{g}$ ) и у односу на стабилан НЕТ са добром метаболичком адаптацијом ( $2377,7 \pm 410,9\text{g}$ ) ( $p < 0,05$ ) (табела 24-1). Разлика у телесној маси, за нешто мање од 500g, битно утиче на појаву лоше метаболичке адаптације код испитиване новорођенчади. Ова статистичка значајност указује на повезаност ниске телесне масе са лошом метаболичком адаптацијом код новорођенчади са ИУЗР (51, 52, 54).

Анализа просечне гестацијске старости, између варијанти НЕТ, показала је да незнатно краће гестацијско време, значајно утиче на неадекватност метаболичке адаптације (Kruskal Wallis Test=18,18;  $p=0,000$ ) (табела 24-2). Најкраће гестацијско доба имала су новорођенчад патолошког НЕТ ( $36,0 \pm 1,7$ ). Анализа гестацијских категорија по варијантама НЕТ, показала је да су касна претерминска новорођенчад најучесталија код патолошког НЕТ (64,2%) и нестабилног НЕТ (43,5%), а терминска новорођенчад код стабилног НЕТ (65,9%) ( $\chi^2=17,95$ ,  $df=4$ ,  $p=0,001$ ) (табела 24-5, дијаграм 23).

Повезаност лоше метаболичке адаптације и прематуритета, потиче од ниских енергетских резерви и адаптационих способности код новорођенчади нижих гестацијских категорија, као и исцрпљивања енергетских резерви услед дужине трајања неповољних утицаја на раст, код касне претерминске новорођенчади са ИУЗР (54, 72, 96). Терминска новорођенчад, углавном су имала добру метаболичку адаптацију, статистички значајно већу телесну масу, што све указује да је дејство патолошке ноксе везано у овој групи испитаника за касни трећи триместар трудноће, а да је сама патња плодова била краћа.

Анализа типа застоја у расту, показала је да су асиметричан и симетричан облик застоја у расту имали уједначеност у испољавању лоше метаболичке адаптације ( $p > 0,05$ ) (табела 24-4, дијаграм 22). Мушки пол код испитиване новорођенчади није имао утицај на застој у расту, нити је имао утицаја на лошу метаболичку адаптацију. ( $p > 0,05$ ) (табела 24-3, дијаграм 21) (4,21).

Свеукупно, може се закључити да се лоша метаболичка адаптација везује за краће трајање гестације, нижу телесну масу, независно од типа застоја у расту и пола код испитиване новорођенчади са ИУЗР (54, 70, 96).

У току даљег истраживања, извршена је упоредна анализа перинаталног морбидитета између варијанти НЕТ, са посебним освртом на анализу перинаталне асфиксије, као и анализа утицаја патолошке варијанте НЕТ на перинатални морбидитет.

Упоредна анализа структуре морбидитета, између варијанти НЕТ, одрађена  $\chi^2$  тестом показала је статистички значајну разлику између варијанти НЕТ за сва патолошка стања перинаталног периода осим за хипопротеинемију и полицитемију (табела 25).

Узрочно последичне везе, компоненти патолошког НЕТ (популарно названог „3X“) у првом сату након рођења, код новорођенчади са лошом метаболичком адаптацијом, одражавају се на морбидитетна стања перинаталног периода која имају висок удео у овој групи пацијената (46, 47, 99). Од укупног броја новорођенчади патолошког НЕТ (53), ацидоза је дијагностикована код 62,3% новорођенчади. То је уједно и најчешћа патологија у овој варијанти НЕТ и дели прво место у морбидитетној структури са хипербилирубинемом, као најчешћом патологијом раног неонаталног периода (99). Одмах затим, следи перинатална асфиксија са учесталашћу 60,4% (дијаграм 24). Код нестабилног НЕТ метаболичка адаптација је неадекватна, а морбидитетна стања имају нешто мањи удео у односу на патолошки НЕТ. Од укупног броја новорођенчади нестабилног НЕТ (62), 51,6% имали су хипербилирубинемiju. То је најчешћа патологија у овој варијанти НЕТ (дијаграм 25). Новорођенчад са добром метаболичком адаптацијом и присутним стабилним НЕТ у првом сату након рођења, показала су најмању учесталост морбидитетних стања перинаталног периода, са нагласком да код њих перинатална асфиксија није забележена нити код једног новорођенчета, а да ацидоза заузима последње место у њиховој структури морбидитета (дијаграм 26). Упоредна анализа морбидитетних стања у односу на варијанте НЕТ, показала је да са стабилизацијом, побољшањем метаболичке адаптације, учесталост перинаталних морбидитетних стања се смањује (22, 46-48, 54, 70, 98, 99, 118, 124, 125).

Посебан осврт у току истраживања направили смо на анализу утицаја пролазног периода метаболичке адаптације на појаву перинаталне асфиксије код новорођенчади са ИУЗР.

Подсетићемо, да су у највећем проценту наша испитивана новорођенчад имала асиметричан облик застоја у расту (86,8%) (дијаграм 7). Интрапарталне и постнаталне компликације, стоје у основи трајних неуролошких секвела код новорођенчади са асиметричним ИУЗР. Код ове групе новорођенчади, због централизације крвотока интраутерусно, очекивано прокрвљеност и раст мозга је адекватна. Испитивање деце са асиметричним обликом ИУЗР, показује да неуролошки развој више зависи од перинаталних компликација, него од степена заостајања у расту (1), тако да је рани постнатални период, пресудан за прогнозу неуролошког развоја код ове деце, што указује да фокус интересовања перинатолога треба усмерити на ову категорију новорођенчади, ради могуће превенције трајних неуролошких секвела.

За заостајање у психомоторном развоју код деце са симетричним обликом застоја у расту (15-40%), одговоран је интраутерусно смањен број можданих ћелија (79, 137).

Перинатална асфиксија, дијагностикована је код једне трећине испитиване новорођенчади са ИУЗР (32,7%) (дијаграм 1). Код новорођенчади патолошког НЕТ, перинатална асфиксија дијагностикована је код 60,4% и била статистички значајно чешћа у односу на учесталост код нестабилног НЕТ 32,3%, а код новорођенчади стабилног НЕТ није дијагностикована перинатална асфиксија ( $\chi^2=39,83$ ,  $df=2$ ,  $p=0,000$ ) (табела 25 и 27). Патолошки НЕТ у првом сату након рођења, код испитиване новорођенчади са ИУЗР, значајан је предиктор за појаву перинаталне асфиксије ( $OR=8,57$ ;  $95\% CI=4,05-18,12$ ;  $p<0,001$ ) (табела 28). Ако новорођенче испољи патолошки НЕТ, ризик за перинаталну асфиксију је осам и по пута већи, што указује на чврсту везу удруженог присуства хипоксије, хипогликемије, хипотермије у првом сату након рођења и перинаталне асфиксије у раном неонаталном периоду (46, 124, 125, 130).

Ако се на хроничну интраутерусну патњу, код плодова са ИУЗР, која их чини склоним ка перинаталној асфиксији, надовеже акутна хипоксична патња током рађања и пролонгира током првих сати након рођења, долази до поремећаја размене гасова, ацидозе и клиничке слике перинаталне асфиксије у раном неонаталном периоду (130, 138).

Након рођења, хипотермија повећава потрошњу кисеоника, продубљује хипогликемију, ацидозу и перинаталну асфиксију, поремети се оксидациони метаболизам, а тиме се смањује производња енергије и продубљује се хипотермија. Неуромишићна депресија у стањима асфиксије, доприноси смањеној производњи енергије и продубљивању хипотермије, проблема са исхраном и хипогликемијом, а лоша респираторна адаптације у стањима асфиксије доприноси продубљивању ових патолошких стања. (42, 53, 58).

Овај „*circulus vitiosus*“, узрочно последичне везе између компоненти патолошког НЕТ и перинаталне асфиксије, стоје у основи високе учесталости перинаталне асфиксије код испитиване новорођенчади са ИУЗР и лошом метаболичком адаптацијом у транзитном периоду (22, 23, 42, 46, 53, 58).

Перинатална асфиксија у целој групи испитаника је значајно чешћа ( $p < 0,05$ ) у категоријама ране (78,6%) и касне претерминске новорођенчади (37,3%) у односу на категорију терминске новорођенчади (18,6%) (табела 26), што указује на значај прематуритета код новорођенчади са ИУЗР за испољавање перинаталне асфиксије (42, 53, 58, 101).

Перинатална асфиксија код испитиване новорођенчади са патолошким НЕТ, није значајно чешћа у нижим гестацијским категоријама ( $\chi^2=2,91$ ,  $df=2$ ,  $p=0,233$ ) (табела 26). На линијском графикону 5, приказана је учесталост перинаталне асфиксије код варијанти НЕТ у односу на гестацијске категорије. Линија која показује учесталост перинаталне асфиксије по гестацијским категоријама, код новорођенчади патолошког НЕТ, са лошом метаболичком адаптацијом, има облик изломљене линије. Са порастом гестацијског доба, учесталост перинаталне асфиксије опада, а затим поново линија има узлазну путању приближавајући се категорији терминског доба. Код новорођенчади стабилног НЕТ, није забележена перинатална асфиксија нити у једној од гестацијских категорија, тако да линија има раван ток и припада апсциси дијаграма. Изведен је закључак да је лоша метаболичка адаптација значајнија од гестације за испољавање перинаталне асфиксије код новорођенчади са ИУЗР (90, 99, 101).

Највећу учесталост ацидозе имала су новорођенчад са варијантом патолошког НЕТ 62,3%, затим код нестабилног НЕТ 43,5%, а код стабилног НЕТ најмања је учесталост ацидозе 4,5% ( $\chi^2=34,55$ ;  $df=2$ ;  $p=0,000$ ) (табела 27). Ова разлика учесталости је статистички значајна, што говори о повезаности удруженог присуства хипотермије,



хипогликемије и хипоксије у првом сату након рођења и ацидозе код новорођенчади са ИУЗР. „3X“ показао се као значајан предиктор за постојање ацидозе (OR=2,05; 95% CI=1,01-2,43;  $p<0,001$ ) (табела 28). Уколико новорођенче има патолошки НЕТ, шансе за ацидозу повећавају се 2,4 пута. Резултати овог студијског истраживања показали су да се хипотермија, као самостална компонента патолошког НЕТ може се користити у предикцији ацидозе као и патолошки НЕТ, али за предикцију перинаталне асфиксије, може се користити једино удружено присуство све три компоненте патолошке варијанте НЕТ (46-48, 90, 99).

Статистички значајно највећу учесталост РДС, имала су новорођенчад патолошког НЕТ 50,9% ( $\chi^2=22,33$ ,  $df=2$ ,  $p=0,000$ ), што говори о повезаности удруженог присуства хипотермије, хипогликемије и хипоксије у првом сату након рођења и РДС у раном неонаталном периоду (табела 25). Патолошки НЕТ показао се као значајан предиктор за постојање РДС (OR=5,08; 95% CI=2,48-10,39;  $p<0,001$ ) (табела 28). Уколико новорођенче има патолошки НЕТ, шанса да има РДС повећава се пет пута.

Највећу учесталост хипокалцемије, имала су новорођенчад патолошког НЕТ 55,0% ( $\chi^2=11,33$ ,  $df=2$ ,  $p=0,003$ ) што говори о повезаности удруженог присуства хипотермије, хипогликемије и хипоксије у првом сату након рођења и хипокалцемије у раном неонаталном периоду (табела 25). „3X“ показао се као значајан предиктор за хипокалцемију (OR=4,60; 95% CI=2,09-10,114;  $p<0,001$ ) (табела 28). Уколико новорођенче има „3X“, шансе да има хипокалцемију повећавају се 4,6 пута. Узрочно последичне везе у патолошком НЕТ, повећавају шансу за хипокалцемију у раном неонаталном периоду (46, 47, 118).

Највећу учесталост хипербилирубинемije, имала су новорођенчад код варијанте патолошког НЕТ 62,3% ( $\chi^2=7,70$   $df=2$ ,  $p=0,021$ ) (табела 25). Уколико новорођенче има „3X“ шанса да има хипербилирубинемiju у раном неонаталном периоду повећава се нешто више од један пут (OR=1,02; 95% CI=0,91-1,98;  $p<0,01$ ) (табела 28), што говори у прилог да се патолошки НЕТ у првом сату након рођења може користити у предикцији хипербилирубинемije у перинаталном периоду, за разлику од хипотермије као самосталне компоненте патолошког НЕТ, која се није могла користити у предикцији хипербилирубинемije (табела 23).

Полицитемија и хипервискозни синдром јесу морбидитетна стања која су највећу учесталост имала у варијанти нестабилног НЕТ, затим у варијанти патолошког НЕТ, а

најмање су учестала у варијанти стабилног НЕТ (табела 25). Лоша метаболичка адаптација не може да буде предиктор за ова патолошка стања, ипак приметно је да су новорођенчад код којих су дијагностикована ова патолошка стања у већем проценту имала неадекватну метаболичку адаптацију након рођења (46, 47, 54, 70).

Резултати нашег истраживања, показали су да и поред уједначене заступљености варијанти НЕТ, код новорођенчади са ИУЗР (дијаграм 20), одређивање присуства компоненти патолошког НЕТ у првом сату након рођења јесте од изузетне важности због повезаности са перинаталним морбидитетним стањима и могућности предикције патологије раног неонаталног периода на основу лоше метаболичке адаптације (46, 47, 54, 70, 90, 99, 124, 125).

### **Секвеле и могућности превенције**

Неповољни средински утицаји у раном развојном добу, током феталног живота пренатално и раног постнаталног периода, имају снажне ефекте не само на актуелна, већ и на обољења одраслог доба. Рани постнатални период, сматра се једним од најважнијих периода за превенцију морбидитета и морталитета и адултне популације (31, 79, 90-95, 138-141).

Више од 40 епидемиолошких студија, указале су на узрочно последиичну везу између феталног раста и адултног здравља. Програмирана адаптација на измењене срединске услове према *Barkerovoj* хипотези преноси се и на следеће генерације као „метаболичко програмирање“ и носи са собом повећан ризик од развоја инсулинске резистенције, гојазности, кардиоваскуларних болести, типа 2 шећерне болести, смањене глукозне толеранције, дислипидемије (79, 86, 87).

Повишен серумски ниво *GH* уз ниске концентрације *IGF1*, указују да ова деца имају смањену осетљивост на хормон раста (18, 86, 136). Ова адаптација је есенцијална у неповољним интраутерусним условима, али перманентне промене у метаболичко - хуморалном систему, предиспонирају ИУЗР за развој трајних секвела у адултном добу (18, 86, 100, 136).

Смањење лептина, током критичног периода феталног развоја код фетуса са ИУЗР доводи до инсулинске резистенције постнатално и дестабилизује енергетску хомеостазу (21, 79, 87).

Егзогеном применом лептина у неонаталном периоду, може се нормализовати ова енергетска хомеостаза. Такође давање проинсулинских прекурсора, повезана је са

добијањем у тежини у првих две недеље након рођења, што указује на могућност модулације даљег развоја метаболичког фенотипа и истовремено претпоставља, да се фетално програмирање метаболизма према Баркеровој хипотези, дешава у ствари у раном постнаталном периоду (21, 79, 87).

Висок перинатални морбидитет, висока учесталост трајних неуролошких оштећења, не тако ретке импликације у адултном периоду, захтевају од перинатолога рано пренатално откривање плодова са ИУЗР, рану примену терапијских поступака у циљу елиминисања патолошког узрока, смањења нежељених ефеката, као и правовремену одлуку о времену и начину завршетка порођаја (129, 138).

Ултразвучна дијагностика је и данас незаменљива метода у откривању ИУЗР. Доплерски индекси у артерији утерини и умбиликалној артерији имају предност у дијагностици ИУЗР, јер се изван број ИУЗР детектује раније. Доплер феталних и матерналних крвних судова, може открити повећану васкуларну резистенцију пре почетка интраутерусног застоја у расту плода, док још биохемијски показатељи не показују одступање од нормале. Доплер детектује хемодинамске промене које претходе хипоксији централног нервног система (71-73). Хронични фетални дистрес, карактерише редукција системског крвотока (умбиликална артерија, десцендентна аорта), а нормалан је или повећан проток церебралног крвотока. Највећи ризик јесте реверзан дијастолни проток у умбиликалној артерији (7). Укључивање доплер параметара умбиликалне артерије у клиничке протоколе, доводи до смањења перинаталног морталитета код фетуса са ИУЗР до 38% (71-73).

Пренатална дијагноза је тешка, али је од великог значаја не само за пренаталну терапију, већ и за даље спровођење неонаталне интензивне неге и спречавање високог перинаталног морбидитета и морталитета. Добијање узорака крви плода кордоцентезом није индиковано код свих пацијената под сумњом на ИУЗР, али може показати хипоксију, лактичну ацидозу, хипогликемију, нормобластемију условљену хроничним феталним дистресом. Узорци крви, добијени кордоцентезом, могу се користити за одређивање кариотипа и идентификацију *TORCH* агенаса, што је од значаја за даљу евалуацију новорођенчади са ИУЗР (7, 71).

Аntenатални третман припада акушерима, а састоји се у препоруци за мировање, обично на левој страни, како би се обезбедио оптималан крвни проток, евентуалној

примени кисеоника, интензивном клиничком и УЗ праћењу. Испитивање стања плода, треба да утврди оптимално време када би био могућ екстраутерусни живот (7, 71).

Збрињавање новорођенчади са интраутерусним застојем у расту, дијагностика и терапија морбидитетних стања, даље праћење у циљу откривања и спречавања касних последица, један је од од основних задатака неонатолога. Брзо предузимање мера за спречавање губитка топлоте, поштовањем принципа збрињавања топлог ланца, обезбеђење термонеутралне средине у циљу превенције термичког стреса, коришћење полиетиленских врећица, мониторинг телесне температуре, правилан избор смештаја новорођенчета, правовремено препознавање клиничких знакова поремећаја терморегулације, основни су поступци у збрињавању новорођенчади са интраутерусним застојем у расту (31, 51, 53, 77, 91, 95, 96, 104, 106, 111, 113, 142, 143).

Уколико је температура изван нормалног интервала, мора се мерити на сваких 30–60 минута, све до нормализације. По нормализацији телесне температуре контроле се обављају два пута дневно (77).

Неопходно је препознавање клиничке слике расхлађеног новорођенчета и предузимање адекватне терапије за хипотермију. Код испољене клиничке слике хипотермије, примењују се следећи поступци: новорођенче се смешта у загрејан инкубатор, температура инкубатора се повећава за 1°C на сваких 15 минута до постизања жељене температуре, брзина загревања тела јесте 0,5°C/h. Брза загревања носе опасност од апноичних криза, телесна температура се контролише на сваких 30–60 минута до постизања нормалне вредности, елиминише се сваки утицај спољашње средине, новорођенче се поставља у флексиони положај („гнездо“), потребно је обезбедити адекватан калоријски унос, а оксигенотерапију спроводити ваздухом загрејаним на 37°C (77, 143).

Код новорођенчади са ИУЗР, због повећане осетљивости на стрес расхлађењем треба направити скрининг телесне температуре у првих 30 минута након рођења у циљу раног упозорења за развијање „cold stress“. Све укупно узевши у обзир, морбидитетна структура ове групе новорођенчади, мења се у односу на дужину хипотермичног стреса (51, 53, 96, 117).

У првих три дана након рођења, код новорођенчади са ИУЗР, најчешћа је хипогликемија због смањених резерви гликогена (гликогенолиза најважнији извор

глукозе по рођењу), а затим хипогликемија гладовања, због неадекватне исхране услед перинаталне асфиксије (42, 79).

Сваком новорођенчету са ИУЗР скрининг гликемије треба урадити у првих 30 минута након рођења, пре увођења исхране, да би се избегле асимптоматске хипогликемије. Ако је гликемија нижа од 2,6 mmol/l, потребно је одмах увести ентералну исхрану или парентерални унос глукозе у количини 4-6 mg/min. Уколико је хипогликемија симптоматска ординирати болус 10% глукозе, у количини 200 mg/kg и наставити континуирану инфузију 4-8 mg/min (42, 79).

Перинатална асфиксија је начешћи проблем код новорођенчади са СГА и ИУЗР. Акутна хипоксија, ацидоза, церебрална депресија могу довести до смрти плода и новорођеначке асфиксије. Инфаркт миокарда, аспирација амнионске течности и знаци церебралне хипоксије се виђају код мртворођене деце са ИУЗР. Перзистентна хипоксемија и хипонутриција, уз понављане епизоде асфиксије плода троше гликогенске резерве миокарда, што ограничава кардиопулмоналну адаптацију на хипоксију. Комбинација асфиксије интрапартум и постнатално, узрок је церебралног инзулта. Због високог ризика за перинаталну асфиксију и многобројних секвела перинаталне асфиксије, најчешћи начин завршавања оваквих трудноћа јесте оперативним путем, а након рођења новорођенчад уз правилне реанимационе поступке захтевају интензивну негу и терапију (42, 71, 129, 139).

Церебрални морбидитет ће бити погоршан присуством хипоксично исхемичне енцефалопатије и хипогликемије. Превремено рођено ИУЗР има више неуроразвојних проблема, него термински ИУЗР. Церебрална парализа је неуобичајена после некомплицованог ИУЗР интрапартум и постпартум (42, 79).

Редукована фетална оксигенација и нутриција, имају неповољне ефекте на развој и дефицијенцију неурона, што може имати реперкусије на смањене когнитивне капацитете, слабије резултате тестова менталних способности код ове групе деце. У неколико психосоцијалних студија, описано је чешће испољавање психосоцијалних потешкоћа, због недостатка самопоуздања услед ниске телесне масе (79).

Интелектуални и неуроразвојни проблеми деце рођене као СГА и ИУЗР, зависи не само од специфичног узрока ИУЗР и од присуства или одсуства пропратних перинаталних догађаја, већ и од социоекономског статуса њихових породица (42).

Већина деце са ИУЗР, успева да достигне раст (*catch-up growth*), и да се врати у нормалне оквире раста током прве две године живота. Али ипак 8-10% остају мала током детињства и постају ниске одрасле особе (28, 80).

Правовремени скрининг компоненти неонаталног енергетског троугла у транзиторном периоду метаболичке адаптације, даје смернице за дијагностичко терапијске поступке у евалуацији поремећеног интраутерусног раста, превенцију морбидитета раног неонаталног периода и касних последица код ове високо ризичне групе деце (46, 47, 129).

## 6. ЗАКЉУЧЦИ

1. Резултати дескриптивне анализе, показали су да су испитивана новорођенчад са ИУЗР у највећем проценту припадала категорији касне претерминске новорођенчади са асиметричним типом застоја у расту, имала су умерено ниску телесну масу, подједнако су били заступљени и мушки и женски пол.
2. Резултати овог истраживања, показали су да пролазна хипотермија заузима водеће место у структури раног морбидитета код новорођенчади са ИУЗР.
3. Пролазна хипотермија, испољила се не везано за гестацијску старост, тип застоја у расту, телесну масу и пол код новорођенчади са ИУЗР.
4. Пролазна хипотермија се чешће јавља код хипоксичне (83,1%) и хипогликемичне (83,3%) новорођенчади са ИУЗР.
5. Регистровање ране хипотермије, можемо користити у предикцији морбидитета у транзиторном и раном неонаталном периоду, код новорођенчади са ИУЗР. Ако се дијагностикује хипотермија у првом сату након рођења, шансе за хипоксију се повећавају 11 пута, за хипогликемију 8,5 пута, за ацидозу 2,2 пута, за хипокалцемију 2,4 пута, за респираторни дистрес 5,7 пута.

6. Три четвртине испитиване новорођенчади имала су неадекватну метаболичку адаптацију, кроз високо присуство патолошког НЕТ (33,3%) и нестабилног НЕТ (39,0%).
7. Лоша метаболичка адаптација, повезана је са краћим трајањем гестације предтерминске категорије новорођенчади са ИУЗР, нижом телесном масом, независно од типа застоја у расту и пола.
8. Са побољшањем метаболичке адаптације, мања је учесталост морбидитетних стања у перинаталном периоду.
9. Патолошка варијанта неонаталног енергетског троугла, као показатељ лоше метаболичке адаптације, значајан је предиктор раног неонаталног морбидитета. Ако се дијагностикује патолошки НЕТ у првом сату након рођења, шансе за перинаталну асфиксију повећавају се 8,5 пута, за РДС повећавају се 5 пута, за хипокалцемију 4,6 пута, а за ацидозу два пута.
10. Перинатална асфиксија, као најчешћи клиничко неуролошки ентитет код новорођенчади са ИУЗР, дијагностикована је код 32,7% испитиване новорођенчади. Код новорођенчади патолошког НЕТ, перинаталну асфиксију испољило је 60,4%, а код новорођенчади стабилног НЕТ није дијагностикована перинатална асфиксија, што указује на чврсту везу патолошког НЕТ у првом сату након рођења и перинаталне асфиксије у раном неонаталном периоду.
11. Висока заступљеност перинаталне асфиксије код новорођенчади патолошког НЕТ, није повезана са краћим трајањем гестације. Изведен је закључак да је лоша метаболичка адаптација значајнија од гестације за испољавање перинаталне асфиксије код новорођенчади са ИУЗР.
12. Изоловано присуство хипотермије, може се користити у предикцији ацидозе, али једино удружено присуство све три компоненте патолошке варијанте НЕТ, може се користити за предикцију перинаталне асфиксије.

13. Резултати овог студијског истраживања, показали су да је пролазна хипотермија независно или у комбинацији са осталим компонентама патолошког НЕТ, значајан предиктор перинаталног морбидитета.
14. Скрининг ране хипотермије треба урадити код свих новорођенчади са ИУЗР. Обавезан скрининг патолошког НЕТ у првом сату након рођења, треба урадити код касне претерминске новорођенчади са ИУЗР и малом телесном масом, јер је код ове групе чешћа лоша метаболичка адаптација.
15. Правовремени скрининг компоненти неонаталног енергетског троугла у првих 60 минута након рођења, даје смернице за дијагностичко терапијске поступке у евалуацији поремећеног интраутерусног раста, превенцију морбидитета и касних последица код новорођенчади са ИУЗР.



## 7. Литература:

1. Das UG, Sysyn GD. Abnormal fetal growth: intrauterine growth retardation, small for gestational age, large for gestational age. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51:639-54.
2. Kliegman RM, Das UG. Intrauterine growth retardation. In : Fanaroff AA, Martin RJ, eds. *Neonatal-Perinatal Medicine*, 7 ed. St. Lois: Mosby; 2002. p. 228-62.
3. Bamberg C, Kalache K. Perinatal diagnosis of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004; 9:387-94.
4. Resnik R, Creasy RK. Intrauterine growth restriction. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD. *Maternal-Fetal Medicine*, 5 th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 495-512.
5. Harkness UF, Mari G. Diagnosis and management of intrauterine growth restriction. *Clin Perinatol* 2004; 31:743-64.
6. Martić J, Janković B, Rakonjac Z, Milenković T, Zdravković D. Intrauterusni zastoj u rastu. *Problemi u pedijatriji* 2005; 26: 144-59.
7. Maglajlić S. Novorođenče sa smanjenim rastom. In: Stefanović S, Maglajlić S. *Poremećaj rasta novorođenčeta*. Novi Sad, Srbija: Art-NS; 2007; 36-42.
8. Fang S. Management of preterm infants with intrauterine growth restriction. *Early Human Development* 2005; 81:889-900.
9. Illanes S, Soothill P. Management of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004; 9:395-401.
10. Durutović-Gligorović S. *Antropometrijski normativi novorođenčadi*. II izdanje. Beograd, Srbija: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2000.
11. Bakkteing LS. Current growth standards, definition, diagnosis and classification of fetal growth retardation. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52 Suppl:1-4.
12. Wollman HA. Intrauterine Growth Restriction: Definition and Etiology, *Horm Res* 1998; 49 Suppl:1-6.
13. Pollack RN, Divon MY. Intrauterine growth retardation : Definition, classification and etiology. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35:99-107.
14. Stefanović S, Stefanović V. Novorođenče sa smanjenim rastom – Klinički neonatološki aspekt. In: Stefanović S, Maglajlić S. *Poremećaj rasta novorođenčeta*. Novi Sad, Srbija: Art-NS; 2007; 43-9.
15. Kurjak A, Miljan M. Fetalni rast u Kurjak A.: *Ginekologija i perinatologija*. Golden Time, Varaždinske Toplice 1995; 41-72.

16. Monk D, Moore GE. Intrauterine growth restriction – genetic causes and consequences. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004; 9:371-8.
17. Pighetti M, Tommaselli GA, D Elia A, Di Carlo C, Mariano A, Di Carlo A et al. Maternal serum and umbilical cord blood leptin concentrations with fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2003; 102:535-43.
18. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr Rev.* 2007;28:219-251.
19. Koklu E, Ozturk MA, Kurtoglu S, Akcakus M, Yikilmaz A, Gunes T. Aortic intima-media thickness, serum IGF-I, IGFBP-3, and leptin levels in intrauterine growth-restricted newborns of healthy mothers. *Pediatr Res.* 2007;62:704-709.
20. Christou H, Connors JM, Ziotopoulou M, et al. Cord blood leptin and insulin-like growth factor levels are independent predictors of fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:935-938.
21. Onay-Besicki A. Regulation of cardiac energy metabolism in newborn. *Mol Cell Biochem* 2006; 287: 1–11.
22. Thousig Sehested L, Pedersen P. Prognosis and risk factors for intrauterine growth retardation. *Dan Med J* 2014; 61(4): A4826.
23. Pico C, Palou M, Priego T, Sanchez J, Palou A. Metabolic programming of obesity by energy restriction during the perinatal period: different outcomes depending on gender and period, type and severity of restriction. *Front Physiol* 2012; 3:436.
24. Kliegman RM. Intrauterine growth restriction. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, Diseases of the Fetus and Infant.* 8<sup>th</sup> ed. St Louis: Mosby; 2006. p.271-303.
25. Bottoms SF, Paul RH, Mercer BM, et al. Obstetric determinants of neonatal survival: antenatal predictors of neonatal survival and morbidity in extremely low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:665–9.
26. Ljubić A. Intrauterusni zastoj u rastu ploda u N.Radunović, Lj.Radunović: *Klinička fiziologija humanog fetusa*, ed. Grafika, Beograd 1993: 185-198.
27. Florio P, Marinoni E, DiIorio R, et al. Urinary S 100B Protein Concentration Are Increased in Intrauterine Growth-Retarded Newborns. *Pediatrics* 2006; 118:747-54.
28. Dautović S, Dautović R. Ishrana novorođenčeta kao prediktor zdravlja u dečijem i adultnom dobu. U: Stefanović S, Maglajlić S (urednici). U: *Ishrana zdravog i bolesnog novorođenčeta*. Novi Sad, Srbija; Arta-NS 2008; 37-54.

29. Levy-Marchal C, Jequet D, Czernichow P. Small for gestational age and the metabolic syndrome: which mechanism is suggested by epidemiological and clinical studies? *Horm Res* 2006; 65(Suppl 3): 123-130.
30. Levy-Marchal C, Jequet D, Czernichow P. Long-term metabolic consequences of being born small for gestational age. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004; 9:67-74.
31. Abd-El Hamid S, Badr-El Din MM, Dabous NI, Saad KM. Effect of the use of a polyethylene wrap on the morbidity and mortality of very low birth weight infants in Alexandria University Children's Hospital. *J Egypt Public Health Assoc* 2012;87:104-8.
32. Lane RH, Crawford SE, Floyak AS, Simmons RA. Localisation and quantification of glucose transporters in liver of growth-retarded fetal and neonatal rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1999; 276:135-42.
33. Jansson N, Pettersson J, Allah Haafiz and all: Down- regulation of placental transport of amino acid precede the development of intrauterine growth restriction in rats fed a low protein diet. *J Physiol* 2006; 17:113-6.
34. Ogata ES, Robert LH, Simmons RA, Reig GJ. Placental Transport in Fetal Growth Retardation in Battaglia FC.: *Placental Function and fetal Nutrition*, Lippincott-Raven 1997; 39:143-54.
35. Heinonen S, Taipale P, Saarikoski S. Weights of placenta from small-for-gestational age infants revisited. *Placenta* 2001; 22:399-404.
36. Oh W, Coustan DR. Intrauterine Growth Retardation. In: *Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy*, Rawen Press, 1989; 35-44.
37. Boog G, Vaillant C, Alnoukari F, Jossic F, Barrier J, Miller JY. Combining corticosteroid and aspirin for the prevention of recurrent villitis or intervillitis of unknown etiology. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006; 35(4): 396-404.
38. Setia S, Stridhar MG, Koner BC, et al. Increased insulin sensitivity in intrauterine growth retarded newborns-Do thyroid hormones play a role? *Clim Chim Acta* 2006; 9:10-14.
39. Papadopoulou E, Sifakis S, Giahakis E, and al. Increased human placental growth hormone at midtrimester pregnancies may be an index of intrauterine growth retardation related to preeclampsia. *Growth Horm IGF Res* 2006; 21:20-4.
40. Odibo AO, Sehdev HM, Stamilio DM, Macones GA. Evaluating the thresholds of abnormal second trimester multiple marker screening tests associated with intrauterine growth restriction. *Am J Perinatol* 2006; 23(6):363-7.
41. Dashe JS, McIntire DD, Lucas MJ, Leveno KJ. Effects of symmetric and asymmetric fetal growth on pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2000; 59: 617-27.

42. Maglajlić S. Osobitosti u neonatalnom i odojčadskom uzrastu – *small for gestational age*. In: Stefanović S, Maglajlić S. *Poremećaj rasta novorođenčeta*. Novi Sad, Srbija: Art-NS; 2007; 59-66.
43. Bon C, Raudrant D, Poloce F, et al. Biochemical profile of fetal blood sampled by cordocentesis in 35 pregnancies complicated by growth retardation. *Pathol Biol* 2006; 30(33):20-5.
44. Department of Reproductive Health and Research (RHR), World Health Organisation. Thermal protection of the newborn: A practical guide (WHO/RHT/MSM/97.2). Geneva: World Health Organisation. 1997.
45. Budin P. *The Nursling*. London, Caxton Publishing Co. 1907.
46. Aylott M. The neonatal energy triangle. Part 1: Metabolic adaptation. *Paediatric Nursing* 2006; 18(6).
47. Aylott M. The neonatal energy triangle Part 2: Thermoregulatory and respiratory adaptation. *Paediatric Nursing* 2006; 18(7).
48. Platt MW, Deshpande S. Metabolic adaptation at birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10:341-50.
49. Vilhar N, Ignjatović M.: Važnost održavanja telesne temperature kod vitalno ugroženog novorođenčeta. Stručni sastanak neonatologa SR Srbije i autonomnih pokrajina. Leskovac. Zbornik radova, 1977; 15-23.
50. Scopes JW. Thermoregulation in the Newborn. U: Avery GJB. *Neonatology*. Lippincott Company, Philadelphia, Toronto. 1975.
51. Asakura H. Fetal and Neonatal Thermoregulation. *J Nippon Med Sch* 2004; 71: 360–370.
52. Singer D, Mühlfeld C. Perinatal adaptation in mammals: The impact of metabolic rate. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2007; 148: 780–784.
53. Ellis, J. Neonatal hypothermia. *Journal of Neonatal Nursing* 2005; 11: 76-82.
54. Petty J. Fact sheet: Normal post natal adaptation to extrauterine life – b) Thermoregulation and glucose homeostasis. *Journal of Neonatal Nursing* 2010; 16: 198-199.
55. Lazić Mitrović T, Đukić M, Čutura N, Anđelić S, Ćurković A, Soldo V, Radlović N. Transitory hypothermia as early prognostic factor in term newborns with intrauterine growth retardation. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* 2010; 138 (9-10): 604-608.
56. Carter BS, Havercamp AD, Merenstein GB. The definition of acute perinatal asphyxia. *Clin Perinatol*.1993;20:287-303.

57. Levine DL, Morriss FC. Essentials of Pediatric Intensive care. 1st vol. Edinburgh-London-New York: Churchill-Livingstone 1997; 19-31.
58. Leviton A. Why the term neonatal encephalopathy should be preferred over neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Am J Obst Gynecol* 2013; 308(3):176-180,
59. Hill A, Volpe JJ. Perinatal Asphyxia: Clinical Aspects. *Clin Perinatol.* 1989; 16:435-454.
60. Nikolić LJ, Konjajev Z, Juretić M. Neonatologija. U Velisavljev M i sur. *Klinička Pedijatrija.* Beograd-Zagreb-Sarajevo-Skopje: Medicinska knjiga Beograd-Zagreb; 1987; 124-140.
61. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn: Use and abuse of the Apgar score. *Pediatrics.* 1986.1178:1148.
62. American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists: Relationship between perinatal factors and neurologic outcome. In Poland RL, Freeman RK: *Guidelines for Perinatal Care*, ed.3. Elk Grove Village, Illinois:APA; 1992.221-24.
63. Hill A, Volpe JJ. Pathogenesis and Management of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Term Newborn. *Neurologic Clinics.* 1985;3:31-46.
64. Creasy RK, Resnik R, Iams JD. *Maternal-Fetal Medicine*, 5 th ed. Philadelphia: Saunders; 2004.
65. Ley D, Wide-Svensson D, Svenningen N, Marsal K. Respiratory distress syndrome in infants with impaired intrauterine growth. *Acta Paediatr* 1997; 86:1090-6.
66. Maisels MJ. Neonatal jaundice. *Neonatology* ed by Avery GJB. Lippincott Company, Philadelphia, Toronto 1975; 335.
67. Janković B. Žutica kod predtermanske i termanske novorođenčadi. In: Janković B, Konstantinidis G, Lozanović D, Branković D, Avramović L, Todorović N, et al. *Vodič za osnovno i specijalizovano zbrinjavanje novorođenčeta.* Beograd: Institut za zdravstvenu zaštitu deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“; 2011. p.104-14.
68. Schmid MB, Reister F, Mayer B, Hopfner RJ, Fuchs H, Hummler HD. Prospective risk factor or monitoring reduces intracranial hemorrhage rates in preterm infants. *Dtsch Arzteblatt Int* 2013;110:489–96.
69. Malhotra N, Chanana C, Kumar S, Roy K, Sharma JB.: Comparison of perinatal outcome of growth-restricted fetuses with normal and abnormal umbilical artery Doppler waveforms. *Indian J Med Sci* 2006; 60(8):311-7.

70. Petty J. Erratum to „Fact sheet: Normal post natal adaptation to extrauterine life – a) circulatory and respiratory changes at birth“. *Journal of Neonatal Nursing* 2010; 16 (4): 164-165.
71. Miković Ž.: Prenatalna etiološka diferencijacija zastoja rasta ploda u Institut za neonatologiju: Klinički seminari 2006, Beograd maj 2007: 99-104.
72. Ghosh G, Breborowitz A, Brayert M, et al.: Evaluation of third trimester uterine artery flow velocity indices in relationship to perinatal complication. *J Matern Neonatal Med* 2006; 19(9):551-5.
73. Chauhan SP, Cole J, Sanderson M, Magan EF, Scardo JA. Suspicion of intrauterine growth restriction: Use abdominale circumference alone or estimated fetal weight below 10%. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19(9):557-62.
74. Dommergues M, Benachi A, Benifla JL, der NR, Dumez Y. The reasons for termination of pregnancy in the thirs trimester. *Br J Obstet Gynecol* 1999; 106:297-303.
75. Jauniaux E, Gulbis B, Tunkel S, Ramsy B. Maternal serum testing for alpha-fetoprotein and humacn chorionic gonadotropin in high-risk pregnancies. *Prenat Diagn* 2006; 16:1129-35.
76. Trevisanuto D, Doglioni N, Cavallin F, Parotto M, Micaglio M, Zanardo V. Heat loss prevention in very preterm infants in delivery rooms: a prospective, randomized, controlled trial of polyethylene caps. *The Journal of Pediatrics* 2010; 156 (6): 914-917.
77. Hajnal-Avramović L. Termička stabilnost novorođenčeta. In: Janković B, Konstantinidis G, Lozanović D, Branković D, Avramović L, Todorović N, et al. Vodič za osnovno i specijalizovano zbrinjavanje novorođenčeta. Beograd: Institut za zdravstvenu zaštitu deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“ 2011; 82-89.
78. Gerber SE. Antepartum fetal surveillance. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. *Fannaroff and Martin s Neonatal – Perinatal Medicinse, Diseases of the Fetus and Infant*. 8th edition. St Louis: Mosby 2006; 167-172.
79. Dautović S, Dautović R. Osobitosti metabolizma u dečijem i adultnom uzrastu – *small for gestational age*. In: Stefanović S, Maglajlić S. *Poremećaj rasta novorođenčeta*. Novi Sad, Srbija: Art-NS; 2007; 86-99.
80. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for gestational age infants; from birth to final height. *Pediatr res* 1995; 38:733-39.
81. Yanney M, Marlow N. Paediatric consequences of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004; 9:411-8.

82. Geva R, Eshel R, Leitner Y, Fattal-Valevski A, Harel S.: Memory functions of children born with asymmetric intrauterine growth restriction. *Brain Res* 2006; 9(6):22-6.
83. Shankaran S, Das A, Bayer CR, et al.: Fetal origin of childhood disease : intrauterine growth restriction in term infants and risk for hypertension at 6 years of age. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160(9):977-81.
84. Cinafarani S, Ladaki C, Geremia C. Hormonal regulation of postnatal growth in children born small for gestational age. *Horm Res* 2006; 65(S3):70-77.
85. Lundgren M, Cnattingius S, Jonsson B, Tuvemo T. Intellectual performance in young adult males born small for gestational age. *Growth Hormone & IGF Research* 2004; 14(1): 7-8.
86. Barker DJ, Osmond C, Forster TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med* 2005; 353:1802-1809.
87. Wabitsch M, Fuchs M, Denzer C, Fischer-Posovsky P. Obesity and weight regulation. In: Carel JC, Hochberg Z, eds. *Yearbook of pediatric endocrinology*. Basel Switzerland: Karger 2006; 149-162.
88. Mejri A, Dorval VG, Nuyt AM, Carceller A. Hypoglycemia in term newborns with a birth weight below the 10th percentile. *Paediatr Child Health* 2010; 15(5): 271-275.
89. de Almeida MF, Guinsburg R, Sancho GA, et al. Hypothermia and early neonatal mortality in preterm infants. *J Pediatr* 2014;164:e1271-5.
90. Garcia-Munoz Rodrigo F, Rivero Rodriguez S, Siles Quesada C. Hypothermia risk factors in the very low weight newborn and associated morbidity and mortality in a neonatal care unit. *An Pediatr (Barc)* 2014;80:144-50.
91. Lupton AR, Salhab W, Bhaskar B, Neonatal Research Network. Admission temperature of low birth weight infants: predictors and associated morbidities. *Pediatrics* 2007;119:e643-9.
92. Miller SS, Lee HC, Gould JB. Hypothermia in very low birth weight infants: distribution, risk factors and outcomes. *J Perinatol: Off J California Perinat Assoc* 2011;31:S49-56.
93. Vannucci RC. Hypoxia-ischaemia: clinical aspects. In: Fanaroff AA, Martin RJ, editors. *Neonatal-Perinatal Medicine*. St. Louis: Mosby; 2002. 794-867.
94. Lee HC, Ho QT, Rhine WD. A quality improvement project to improve admission temperatures in very low birth weight infants. *J Perinatol: Off J California Perinat Assoc* 2008;28:754-8.

95. Manani M, Jegatheesan P, DeSandre G, Song D, Showalter L, Govindaswami B. Elimination of admission hypothermia in preterm very low-birth-weight infants by standardization of delivery room management. *Permanente J* 2013;17:8–13.
96. Higgins R. D, Shankaran S. Hypothermia: Novel approaches for premature infants. *Early Human Development* 2011; 87S: S17-S18.
97. Onalo R. Neonatal hypothermia in sub-Saharan Africa: A review. *Nigerian Journal of Clinical Practice* 2013; 16 (2): 129-138.
98. Intensive Care Nursery House Staff Manual. Intrauterine Growth Retardation. UCSF Children's Hospital at UCSF Medical Center 2004. Available from :[http://www.ucsfhealth.org/childrens/health\\_professionals/manuals/21\\_IUG.pdf](http://www.ucsfhealth.org/childrens/health_professionals/manuals/21_IUG.pdf)
99. Nayeri F, Nili F. Hypothermia at birth and its associated complications in newborn infants: a follow up study. *Iranian J Public Health* 2006;35:48–52.
100. Bartels DB, Kreienbrock L, Dammann O, Wenzlaff P, Poets CF. Population based study on the outcome of small for gestational age newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F53–9.
101. Lasic Mitrovic T, Mikovic Z, Mandic Markovic V, Mihailovic S. Impact of transient period of metabolic adaptation on perinatal asphyxia in neonates with intrauterine growth retardation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 13:1-16.
102. Lunze K, Bloom DE, Jamison DT, Hamer DH. The global burden of neonatal hypothermia: systematic review of a major challenge for newborn survival. *BMC Medicine* 2013; 11:24.
103. Phillips C. Neonatal heat loss in heated cribs vs mothers arms. *Jogn Nurs* 1974; 3:11.
104. Bjorklund LJ, Hellstrom-Westas L. Reducing heat loss at birth in very preterm infants. *J Pediatr* 2000;137:739–40.
105. Bertino E, Occhi L, Fabris C. Intrauterine growth restriction: neonatal aspects. In: Buonocore G, Bracci R, Weindling M, eds. *Neonatology: A Practical Approach to Neonatal Diseases*. Milan, Italy: Springer-Verlag Italia; 2012:82-88.
106. Boo NY, Guat-Sim Cheah I, Malaysian National Neonatal Registry. Admission hypothermia among VLBW infants in Malaysian NICUs. *J Trop Pediatr* 2013;59:447–52.
107. Buetow KC, Kelein SW. Effects of maintenance of “normal” skin temperature on survival of infants of low birth weight. *Pediatrics* 1964;33:163–9.
108. Pal DK, Manandhar DS, Rajbhandari S, Land JM, Patel N, de LCAM. Neonatal hypoglycaemia in Nepal 1. Prevalence and risk factors. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82. F46-F51.



109. Berthelot-Ricou A, Lacroze V, Courbiere B, Guidicelli B, Gamberre M, Simeoni U. Respiratory distress syndrome after elective caesarean section in near term infants: a 5-year cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:176–82.
110. Sofer S. Rewarming and Hypothermia. In: Gellis&Kagans Current Pedriatic Therapi. W.B.Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1996; 757-758.
111. Dahm LS, James LS. Newborn temperature and calculated heatloss in the delivery room. *Pediatrics* 1972;49:504–13.
112. da Mota Silveira SM, Goncalves de Mello MJ, de Arruda Vidal S, de Frias PG, Cattaneo A. Hypothermia on admission: a risk factor for death in newborns referred to the Pernambuco Institute of Mother And Child Health. *J Trop Pediatr* 2003;49:115–20.
113. Kent AL, Williams J. Increasing ambient operating theatre temperature and wrapping in polyethylene improves admission temperature in premature infants. *J Paediatr Child Health* 2008;44:325–31.
114. McCall EM, Alderdice F, Halliday HL, Jenkins JG, Vohra S. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birthweight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue3. Art. No.: CD004210.
115. Mullany L. C, Neonatal hypothermia in low-resource settings. *Semin. Perinatol.* 2010; 34: 426-433.
116. Cinar N.D, Filiz T. M. Neonatal thermoregulation. *Journal of Neonatal Nursing* 2006; 12: 69 -74.
117. Lyon A. Applied physiology: temperature control in the newborn infant. *Current Paediatrics* 2004; 14(2):137-44.
118. Montassir H, Maegaki Y, Ogura K. Associated factors in neonatal hypoglycemic brain injury. *Brain Dev.* 2009;31:649-656.
119. Tchirikov M, Kharkevich O, Steetskamp J, Beluga M, Strohner M. Treatment of growth-restricted human fetuses with amino acids and glucose supplementation through a chronic fetal intravascular perinatal port system. *Eur Surg Res.* 2010;45:45-49.
120. Radojković Z. Acido bazno stanje zdrave i bolesne novorođenčadi i značaj rane korekcije acidoze. *Doktorska disertacija, Beograd* 1977.
121. Cornblatt M, Wybrecht SH, Baens GS. Studies of carbohydrate metabolism in the newborn infant. *Pediatrics* 1963; 32:1007.
122. Cornblatt M. Neonatal hypoglicemia. U: Wynn RM: *Fetal homeostasis vol. 4, Proceeding of the 4th Conference.* Appleton-Century Crofs, New York 1969.

123. Caldera A, Rossier C. Clinique et biologie en retard de croissance intrauterins. XXIII Congres d l'Association des pediatres de la langue francaise, Grenoble, 1972.
124. Gustafsson J. Neonatal energy substrate production. *Indian J Med Res.* 2009;130:618-623.
125. Diderholm B. Perinatal energy metabolism with reference to IUGR & SGA: studies in pregnant women & newborn infants. *Indian J Med Res.* 2009;130:612-617.
126. Klaić B. Rječnik stranih riječi. Zagreb: Nakladni zavod MH; 1983.106.
127. Mardešić D. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2000. 323-27.
128. Adansons K, Behrman R, Dawes GS, James LS, Kraford C.1964. Resuscitation by positive presure ventilation and trishydroxymethyl-aminomethane of rhesus monkeys asphyxiated at birth. *Journal of Pediatrics* 65, 807-818.
129. Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, Urlesberger B. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth. *Resuscitation* 2015; 95:249-263.
130. Biban P, Silvagni D. Early detection of neonatal depression and asphyxia. In: Buonocore G, Bracci R, Weindling M, eds. *Neonatology: A Practical Approach to Neonatal Diseases*. Milan, Italy: Springer-Verlag Italia; 2012:226-231.
131. Settergren G, Lindblad BS, Persson B. Cerebral blood flow and exchange of oxygen, glucose, ketone bodies, lactate, pyruvate and aminoacids in infants. *Acta Paediatr Scand.* 1976;65:343-52.
132. Nelson KB, Ellenberg JH. Apgar scores as predictors at chronic neurologic disability. *Pediatrics.* 1981;68:36-44.
133. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. *Arch Neurolo.* 1976;33:696.
134. Wald M. Problems in metabolic adaptation: glucose, calcium and magnesium. U: *Care of high-risk neonate*. Saunders Company Philadelphia, London, Toronto 1979; 224.
135. Menendez-Castro C, Fahlbusch F, Cordasic N, et al. Early and late postnatal myocardial and vascular changes in a protein restriction rat model of intrauterine growth restriction. *PLoS One.* 2011;6:e20369.
136. Arends NJT, Boonstra VH, Duivenvoorden HJ, Hofman PL, Cutfield WS, Hokken-Koelega ACS. Reduced Insulin Sensitivity and the Presence of Cardiovascular Risk Factors in Short Prepubertal Children Born Small for Gestational Age (SGA). *Clin Nedocrinol* 2005; 62(1):44-50.

137. Torrance HL, Bloemen MCT, Mulder EJH, et al. Predictors of outcome at 2 years of age after early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36:171-177.
138. Aziz K, Chadwick M, Baker M, Andrews W. Ante- and intra-partum factors that predict increased need for neonatal resuscitation. *Resuscitation* 2008;79:444–52.
139. Ersdal HL, Mduma E, Svensen E, Perlman JM. Early initiation of basic resuscitation interventions including face mask ventilation may reduce birth asphyxia related mortality in low-income countries: a prospective descriptive observational study. *Resuscitation* 2012;83:869–73.
140. Polglase GR, Dawson JA, Kluckow M, et al. Ventilation onset prior to umbilical cord clamping (physiological-based cord clamping) improves systemic and cerebral oxygenation in preterm lambs. *PloS One* 2015;10:e0117504.
141. Russo A, McCready M, Torres L, et al. Reducing hypothermia in preterm infants following delivery. *Pediatrics* 2014;133:e1055–62.
142. Belsches TC, Tilly AE, Miller TR, et al. Randomized trial of plastic bags to prevent term neonatal hypothermia in a resource-poor setting. *Pediatrics* 2013;132:e656–61.
143. te Pas AB, Lopriore E, Dito I, Morley CJ, Walther FJ. Humidified and heated air during stabilization at birth improves temperature in preterm infants. *Pediatrics* 2010;125:e1427–32.

## 8. Прилози:

### 8.1 КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

<b>Редни број – РБ:</b>	
<b>Идентификациони број – ИБР:</b>	
<b>Тип документације – ТД:</b>	Монографска публикација
<b>Тип записа – ТЗ:</b>	Текстуални штампани материјал
<b>Врста рада – ВР:</b>	Докторска дисертација
<b>Аутор – АУ:</b>	Прим. др Тања Лазић Митровић
<b>Ментор – МН:</b>	Проф. др Жељко Миковић
<b>Наслов рада – НР:</b>	Утицај пролазне хипотермије и лоше метаболичке адаптације на перинатални морбидитет код новорођенчади са интраутерусним застојем у расту
<b>Језик публикације – ЈП:</b>	Српски / ћирилица
<b>Језик извода – ЈИ:</b>	Српски / Енглески
<b>Земља публикавања – ЗП:</b>	Србија
<b>Уже географско подручје – УГП:</b>	Централна Србија
<b>Година – ГО:</b>	2017.
<b>Издавач – ИЗ:</b>	Ауторски репринт
<b>Место и адреса – МС:</b>	34 000 Крагујевац, Светозара Марковића 69
<b>Физички опис рада – ФО:</b>	Страница 150, поглавља 7, графикона 35, табела 28
<b>Научна област – НО:</b>	Медицина
<b>Научна дисциплина – ДИ:</b>	Хумана репродукција и развој
<b>Предметна одредница – кључне речи – ПО:</b>	Новорођенче, интраутерусни застој у расту, хипотермија, неонатални енергетски троугао, перинатални морбидитет
<b>УДК</b>	У библиотеци Факултета медицинских наука
<b>Чува се – ЧУ:</b>	Универзитета у Крагујевцу
<b>Важна напомена – ВН:</b>	

## ИЗВОД – ИД:

**Увод:** Новорођенчад са интраутерусним застојем у расту (ИУЗР), због својих карактеристика осетљивија су на стрес расхлађењем. Хипотермија је компонента патолошке варијанте неонаталног енергетског троугла (патолошки НЕТ), који је показатељ лоше метаболичке адаптације у транзиторном периоду - првих шест до 12 сати након рођења, а доводи до повећаног морбидитета.

**Циљ истраживања:** У оквиру студије, испитиван је утицај пролазне хипотермије у првом сату након рођења, независно или у комбинацији са осталим компонентама патолошког НЕТ, на рани неонатални морбидитет код ИУЗР.

**Метод:** Клиничка опсервациона кохортна студија, обухватила је 159 претерминске и терминске новорођенчади, оба пола, са ИУЗР, који је дефинисан вредностима ТМ на рођењу испод 10. перцентила на популацијским нормограмима раста. Испитивана је учесталост пролазне хипотермије и варијанти НЕТ (патолошког, нестабилног, стабилног) у транзиторном периоду, у зависности од гестацијске старости, типа застоја у расту, телесне масе, пола и утицај хипотермије и патолошког НЕТ на перинатални морбидитет. Патолошки НЕТ дефинисан је удруженим присуством хипотермије, хипоксије, хипогликемије; нестабилан НЕТ присуством једне или две компоненте патолошког НЕТ; стабилан НЕТ одсуством компоненти патолошког НЕТ. Статистичка анализа је извршена статистичким тестовима аналитичке и дескриптивне статистике. Испитивање утицаја урађено је бинарном логистичком регресионом анализом. Ниво вероватноће установљен је на  $p < 0,05$ .

**Резултати:** Просечно гестацијско доба испитаника износило је  $\bar{X} \pm SD$ :  $36,6 \pm 2,1$  г.н., просечна ТМ  $Me=2050g$ , учесталост асиметричног типа 86,8 %, симетричног типа 13,2% ( $p < 0,001$ ), 53,5% били су мушког пола, а 46,5% женског пола ( $p > 0,05$ ). Хипотермија је регистрована код 57,9% новорођенчади, заузима водеће место у морбидитетној структури ( $p < 0,05$ ). Патолошки НЕТ имало је 33,3%, нестабилан НЕТ 39,0%, стабилан НЕТ 27,7% новорођенчади ( $p > 0,05$ ). Патолошки НЕТ је најчешћи код касне претерминске новорођенчади (64,2%) ( $p < 0,001$ ). Новорођенчад патолошког НЕТ, имала су значајно нижу просечну телесну масу ( $1913,2 \pm 360,7g$ ) у односу на стабилан и нестабилан НЕТ ( $p < 0,05$ ). Хипотермија је значајан предиктор за хипоксију ( $OR=11,35$ ), хипогликемију ( $OR=8,59$ ), РДС ( $OR=5,76$ ), хипокалцемију ( $OR=2,43$ ), ацидозу ( $OR=2,21$ ). Патолошки НЕТ је значајан предиктор за перинаталну асфиксију ( $OR=8,57$ ), РДС ( $OR=5,08$ ), хипокалцемију ( $OR=4,60$ ), ацидозу ( $OR=2,05$ ).

**Закључак:** Пролазна хипотермија независно, или у комбинацији са осталим компонентама патолошког НЕТ, може се користити у предикцији перинаталног морбидитета код ИУЗР, што је значајно за даљу евалуацију поремећеног интраутерусног раста.

**Кључне речи:** новорођенче, интраутерусни застој у расту, хипотермија, неонатални енергетски троугао.

**Датум прихватања теме од  
стране НН већа – ДП:**

26.04.2016. године

**Датум одбране – ДО:**

**Чланови комисије – КО:**

**Проф. др Мирјана Варјачић, председник**  
Факултет медицинских наука Крагујевац

**Проф. др Јасмина Кнежевић, члан**  
Факултет медицинских наука Крагујевац

**Проф. др Младенко Васиљевић, члан**  
Медицински факултет Београд

**Доц. др Александра Димитријевић, члан**  
Факултет медицинских наука Крагујевац

**Доц. др Александра Симовић, члан**  
Факултет медицинских наука Крагујевац

## 8.2 KEY WORDS DOCUMENTATION

### UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

<b>Accession number - ANO:</b>	
<b>Identification number – INO:</b>	
<b>Documentation type – DT:</b>	Monographic publication
<b>Type of record – TR:</b>	Textual printed material
<b>Contents code – CC:</b>	Ph. D. Thesis
<b>Author – AU:</b>	Tanja Lazić Mitrović, M.D.
<b>Menthor – MN:</b>	Professor Željko Miković, M.D. Ph. D.
<b>Title – TI:</b>	The impact of transient hypothermia and poor metabolic adaptation to perinatal morbidity in newborns with intrauterine growth retardation
<b>Language of text – LT:</b>	Serbian / Cyrillic
<b>Language of abstract – LA:</b>	Serbian / English
<b>Country of publication – CP:</b>	Serbia
<b>Locality of publication – LP:</b>	Central Serbia
<b>Publication year – PY:</b>	2017.
<b>Publisher – PU:</b>	Author reprint
<b>Publication place – PP:</b>	34 000 Kragujevac, Svetozara Markovića 69
<b>Physical description – PD:</b>	150 Pages, 7 Chapters, 35 Figures, 28 tables
<b>Scientific field – SF:</b>	Medicine
<b>Scientific discipline – SD:</b>	Humane reproduction and development
<b>Subject/key words – SKW:</b>	Newborn, intrauterine growth restriction, hypothermia, neonatal energy triangle, perinatal morbidity
<b>UDC</b>	Library of Faculty of medical sciences, University of
<b>Holding data – HD:</b>	Kragujevac, Serbia
<b>Note – N:</b>	

## Abstract – AB:

**Introduction:** Newborns with intrauterine growth restriction (IUGR), due to characteristics are more sensitive to lower temperature stress. Hypothermia is a pathological component in the neonatal energy triangle (Pathological NET), which is an indicator of poor metabolic remodeling in the transitory period – the first six to 12 hours after birth, but leads to increased morbidity.

**Research goal:** In the study, the influence of transient hypothermia was tested in the first hour after birth, independently or in combination with the other components of the pathological NET, in the early neonatal morbidity with IUGR.

**Method:** Clinical observational cohort study, included the 159 premature and newborn infants, of both sexes, with IUGR, which is defined by values of a TM at birth under the 10<sup>th</sup> percentile of the population growth nomogram. The frequency of transient hypothermia and NET variants (pathological, unstable and stable) were tested in the transitory period, depending on the gestational age, type of growth retardation, body weight and sex, and the influence of hypothermia and pathological NET on the perinatal morbidity. Pathological NET is defined by the presence of associated hypothermia, hypoxia, hypoglycemia; unstable NET by the presence of one or two components of the pathological NET; stable NET by the absence of the components of the pathological NET. The statistical analysis was done via statistical tests of analytical and descriptive statistics. Investigation of the effect was done via binary logistic regression analysis. The level of probability is set to  $p < 0,05$ .

**Results:** Average gestational age of patients was  $\bar{X} \pm SD$ :  $36,6 \pm 2,1$  g.n.; average TM  $Me=2050$ g, frequency of the asymmetric type 86,8 %, symmetrical type 13,2% ( $p < 0,001$ ), 53,5% were male, and 46,5% female ( $p > 0,05$ ). Hypothermia was registered with 57,9% newborns, occupies a leading position in the structure of morbidity ( $p < 0,05$ ). Pathological NET was registered with 33,3%, unstable NET with 39,0%, stable NET with 27,7% of newborns ( $p > 0,05$ ). Pathological NET is most common in late preterm infants (64,2%) ( $p < 0,001$ ). Newborns with pathological NET, had a significantly lower average body weight ( $1913,2 \pm 360,7$ g) in comparison to stable and unstable NET ( $p < 0,05$ ). Hypothermia is a significant predictor for hypoxia (OR=11,35), hypoglycemia (OR=8,59), RDS (OR=5,76), hypocalcemia (OR=2,43), acidosis (OR=2,21). Pathological NET is a significant predictor of perinatal asphyxia (OR=8,57), RDS (OR=5,08), hypocalcemia (OR=4,60), acidosis (OR=2,05).

**Conclusion:** Transient hypothermia independently, or in combination with the other components of the pathological NET, can be used in the prediction of perinatal morbidity of IUGR, which is important for the further evaluation of the intrauterine growth disorder.

**Key words:** Newborn, intrauterine growth restriction, hypothermia, neonatal energy triangle, perinatal morbidity



**Accepted by the Scientific Board on** 26.04.2016. године  
**– ASB:**

**Defended on – DE:**

**Thesis defended board**  
**(Degree/name/surname/title/faculty)**  
**- DB:**

**Professor Mirjana Varjačić, M.D, Ph. D.**  
Chairman, Faculty of medical sciences Kragujevac

**Professor Jasmina Knežević, M.D, Ph. D.**  
Member, Faculty of medical sciences Kragujevac

**Professor Mladenko Vasiljević, M.D, Ph. D.**  
Faculty of Medicine Belgrade

**Assistant Professor Aleksandra Dimitrijević,**  
**M.D, Ph. D.**  
Member, Faculty of medical sciences Kragujevac

**Assistant Professor Aleksandra Simović, M.D,**  
**Ph. D.**  
Member, Faculty of medical sciences Kragujevac

## БИОГРАФИЈА

Рођена 01.10.1964. године у Љубовији. Основну школу завршила у Љубовији. Средњу школу завршила у Београду. Носилац Вукове дипломе у основној и средњој школи. Медицински факултет Универзитета у Београду завршила 1990. године.

Специјализацију из педијатрије на Медицинском факултету Универзитета у Београду завршила 2000. године са одличним успехом.

Ужу специјализацију из неонатологије уписала на Медицинском факултету Универзитета у Београду и положила усмени субспецијалистички испит 2005. године са оценом десет. На Медицинском факултету Универзитета у Београду 2007. године одбранила рад из уже специјализације под насловом "Морбидитет терминске новорођенчади са интраутерусним застојем у расту" и стекла звање субспецијалисте из неонатологије (пред комисијом проф. др Б. Јанковић, проф. др С.Маглајлић, проф. др М. Ђукић).

Завршила "Школу за примену ултразвука" 2002. године и "Школу трансфонтанеларне ехосонографије" 2005. године, на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, као и "Школу ултразвука у педијатрији " УДК Тиршова, Београд 2011. године.

Од 2009/2010. године уписала Докторске академске студије из области Хумана репродукција и развој на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Положила завршни докторантски испит 2013. године са оценом десет.

Према мишљењу Председништва Српског лекарског друштва у Београду 2008. године додељен назив Примаријуса.

Континуирану медицинску едукацију наставља кроз бројне семинаре, симпозијуме и конгресе из области неонатологије и перинатологије, на којима редовно износи резултате свог рада. Била предавач у "Школи родитељства" и "Школи за унапређење репродуктивног здравља и планирање породице" у ГАК "Народни фронт".

Члан Српског лекарског друштва и учествује у раду Педијатријске секције, секретар Секције перинатане и неонаталне медицине.

Аутор и коаутор више радова из области педијатрије, неонатологије и перинатологије. Стално запослена у Београду, у ГАК "Народни фронт" на Одељењу неонатологије.

Списак ауторских и коауторских радова:

1. Lazić Mitrović T, Miković Z, Mandić Marković V, Mihailović S. Impact of transient period of metabolic adaptation on perinatal asphyxia in neonates with intrauterine growth retardation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 13:1-16. <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2016.1261106>
2. Lazić Mitrović T, Miković Ž, Mandić V, Hajnal Avramović L, Čećez Đ, Stanimirović A, Janković B. Neonatal Abstinence Syndrome – Diagnostic Dilemmas in the Maternity Ward. *Srp Arh Celok Lek.* 2015 Sep-Oct; 143(9-10):573-577.
3. Lazić Mitrović T, Đukić M, Čutura N, Anđelić S, Čurković A, Soldo V, Radlović N. Transitory hypothermia as early prognostic factor in term newborns with intrauterine growth retardation. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* 2010; 138 (9-10): 604-608.
4. Avramović L, Čutura N, Soldo V, Čurković A, Lazić Mitrović T. Newborns from deliveries with epidural anesthesia. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* 2010; 138 (3-4): 192-196
5. Čutura N, Soldo V, Čurković A, Tomović B, Mitrović T. Effects of epidural anesthesia on I and II delivery stage and on a newborn. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66(4): 319-322.
6. Lazić Mitrović T, Čurković A, Hajnal Avramović L, Mihailović S. Energy balance triangle in term newborns with intrauterine growth retardation (IUGR). *Early Human Development* 2008; 84: S22

## BIOGRAPHY

Born on the 1<sup>st</sup> October 1964 in Ljubovija, finished elementary school in Ljubovija, finished grammar school in Belgrade with honors. Graduated from Faculty of Medicine of University of Belgrade in 1990.

Specialization in pediatrics finished with honors at the Faculty of Medicine, University of Belgrade in the year 2000.

Narrower specialization in neonatology enrolled at the Faculty of Medicine, University of Belgrade and passed the subspecialty exam in 2005 with a grade of ten. At the Faculty of Medicine of University of Belgrade, she defended the work of narrower specialization under the heading "Morbidity of term newborns with Intrauterine Growth Restrictions" and gained the title of subspecialist in neonatology (in front a committee of experts Professor B. Jankovic, M.D. Ph. D, Professor S. Maglajlic, M.D. Ph. D, Professor M. Djukic, M.D. Ph. D.)

She finished the "School for the application of ultrasound" 2002. and the "School of Transfontanelle ultrasonography" 2005., at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, as well as "School of ultrasound in pediatrics" UCC Tirsova, Belgrade, 2011.

2009/2010 she enrolled for PhD studies in the field of Humane reproduction and development at the Faculty of Medical Sciences in Kragujevac. Completed the final doctoral exam in 2013 with a grade of ten.

In the opinion of the Presidency of the Serbian Medical Society in Belgrade in 2008 awarded her the title of Primarius.

Continuous medical education is continued through many seminars, symposiums and congresses in the field of neonatology and perinatology, on which she regularly presents the result of her work. She was a lecturer in the "School of parenting" and in the "School for the improvement of reproductive health and family planning" in University Clinic for Gynecology and Obstetrics "Narodni Front".

She is a member of the Serbian Society and participates in the work of the Pediatric Section, is the Section Secretary perinatal and neonatal medicine.

Author and co-author of several papers in the field of pediatrics, neonatology and perinatology.

Full time employed in University Clinic for Gynecology and Obstetrics "Narodni Front", department of neonatology.

A list of authored and co-authored papers:

1. Lazić Mitrović T, Miković Z, Mandić Marković V, Mihailović S. Impact of transient period of metabolic adaptation on perinatal asphyxia in neonates with intrauterine growth retardation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 13:1-16. <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2016.1261106>
2. Lazić Mitrović T, Miković Ž, Mandić V, Hajnal Avramović L, Čeček Đ, Stanimirović A, Janković B. Neonatal Abstinence Syndrome – Diagnostic Dilemmas in the Maternity Ward. *Serbian Archives of Medicine* 2015 Sep-Oct; 143(9-10):573-577.
3. Lazić Mitrović T, Đukić M, Čutura N, Anđelić S, Čurković A, Soldo V, Radlović N. Transitory hypothermia as early prognostic factor in term newborns with intrauterine growth retardation. *Serbian Archives of Medicine* 2010; 138 (9-10): 604-608.
4. Avramović L, Čutura N, Soldo V, Čurković A, Lazić Mitrović T. Newborns from deliveries with epidural anesthesia. *Serbian Archives of Medicine* 2010; 138 (3-4): 192-196
5. Čutura N, Soldo V, Čurković A, Tomović B, Mitrović T. Effects of epidural anesthesia on I and II delivery stage and on a newborn. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66(4): 319-322.
6. Lazić Mitrović T, Čurković A, Hajnal Avramović L, Mihailović S. Energy balance triangle in term newborns with intrauterine growth retardation (IUGR). *Early Human Development* 2008; 84: S22

## 8.6 ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<b><i>I Аутор</i></b>
Име и презиме: Тања Лазић Митровић
Датум и место рођења: 01.10.1964. година, Љубовија, Србија
Садашње запослење: специјалиста педијатрије-субспецијалиста неонатолог, ГАК „Народни фронт“ Београд
<b><i>II Докторска дисертација</i></b>
Наслов: Утицај пролазне хипотермије и лоше метаболичке адаптације на перинатални морбидитет код новорођенчади са интраутерусним застојем у расту
Број страница: 150
Број слика: 35 графикана, 28 табела
Број библиографских података: 143
Установа и место где је рад израђен: ГАК „Народни фронт“ Београд
Научна област (УДК): Медицина, Хумана репродукција и развој
Ментор: Проф. др Жељко Миковић
<b><i>III Оцена и одбрана</i></b>
<b>Датум пријаве теме: 27. 10. 2015. године</b>
<b>Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: IV-03-340/14 од 11.05.2016. године</b>
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: 1. Проф. др Мирјана Варјачић, председник 2. Проф. др Јасмина Кнежевић, члан 3. Проф. др Младенко Васиљевић, члан
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: 1. Проф. др Мирјана Варјачић, председник 2. Проф. др Јасмина Кнежевић, члан 3. Проф. др Младенко Васиљевић, члан
Комисија за оцену докторске дисертације: 1. Проф. др Мирјана Варјачић, председник 2. Проф. др Јасмина Кнежевић, члан 3. Проф. др Младенко Васиљевић, члан 4. Доц. др Александра Димитријевић, члан 5. Доц. др Александра Симовић, члан
Комисија за одбрану докторске дисертације: 1. Проф. др Мирјана Варјачић, председник 2. Проф. др Јасмина Кнежевић, члан 3. Проф. др Младенко Васиљевић, члан 4. Доц. др Александра Димитријевић, члан 5. Доц. др Александра Симовић, члан
Датум одбране дисертације:

**ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, Тања Лазић Митровић, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

**УТИЦАЈ ПРОЛАЗНЕ ХИПОТЕРМИЈЕ И ЛОШЕ МЕТАБОЛИЧКЕ АДАПТАЦИЈЕ НА ПЕРИНАТАЛНИ МОРБИДИТЕТ КОД НОВОРОЂЕНЧАДИ СА ИНТРАУТЕРУСНИМ ЗАСТОЈЕМ У РАСТУ**

која је одбрањена на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

*Овом Изјавом такође потврђујем:*

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Крагујевцу, 24.05.2017. године



потпис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, Тања Лазић Митровић,

- дозвољавам  
 не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

**УТИЦАЈ ПРОЛАЗНЕ ХИПОТЕРМИЈЕ И ЛОШЕ МЕТАБОЛИЧКЕ АДАПТАЦИЈЕ НА ПЕРИНАТАЛНИ МОРБИДИТЕТ КОД НОВОРОЂЕНЧАДИ СА ИНТРАУТЕРУСНИМ ЗАСТОЈЕМ У РАСТУ**

која је одбрањена на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

- дозвољавам  
 не дозвољавам

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада

У Крагујевцу, 24.05.2017. године



потпис аутора