

**медицинска проблематика****АСФИКСИЈАТА И РАЗВОЈНИТЕ ПОСТИГНУВАЊА КАЈ ВИСОКО РИЗИЧНИТЕ НОВОРОДЕНИ**

Валентина ДУКОВСКА<sup>1</sup>,  
 Аспазија СОФИЈАНОВА<sup>1</sup>,  
 Филип ДУМА<sup>2</sup>,  
 Живко ЈУЗЕВСКИ<sup>3</sup>

Одделение за интензивна нега, ЈЗУ  
 Универзитетска клиника за детски болести –  
 Скопје<sup>1</sup>  
 Одделение за неврологија, ЈЗУ  
 Универзитетска клиника за детски болести –  
 Скопје<sup>2</sup>  
 Асоцијација за Когнитивна Бихејвиорална  
 Психотерапија на Р. Македонија – Скопје<sup>3</sup>

Примено: 13. 01. 2010

Прифатено: 28. 01. 2010

UDK: 616.24-008.4-053.31

**Резиме**

Асфиксијата е фактор на ризик кој многу често се поврзува со невноразвојните проблеми кај високоризичните новородени и подеднакво се јавува и кај недоносените и кај доносените. Меѓутоа ефектите кои ги има врз мозокот се различни кај зрелиот мозок споредено со ефектите кај прематурниот мозок.

Кај недоносените, асфиксијата најчесто предизвикува хеморагија или исхемија и појава на перивентрикуларна леукомалација.

Кај терминските новородени, асфиксијата доведува до церебрален едем и до атрофија на мозокот, што подоцна доведува до хипоксично-исхемична енцефалопатија (НИЕ).

Бројот на преживевани термински новородени со НИЕ е понизок во споредба со преживеваните недоносени, додека процентот на деца со невноразвојни проблеми кај терминските новородени со НИЕ е поголем. Кај не-

Адреса за кореспонденција:

Валентина ДУКОВСКА

Одделение за Интензивна Нега  
 Ј.З.У. Универзитетска клиника  
 за детски болести – Скопје  
 ул. Водњанска бр. 17, 1000 Скопје, Р. Македонија  
 email: drvalentinadukovska@yahoo.com

**medical issues****ASPHYXIA AND DEVELOPMENTAL OUTCOME IN HIGH RISK INFANTS**

Valentina DUKOVSKA<sup>1</sup>,  
 Aspazija SOFIJANOVA<sup>1</sup>,  
 Filip DUMA<sup>2</sup>,  
 Zhivko JUZEVSKI<sup>3</sup>

Department of Intensive Care,  
 PHI University Children's  
 Hospital –Skopje<sup>1</sup>  
 Department of Neurology,  
 PHI University Children's  
 Hospital –Skopje<sup>2</sup>  
 Association for Cognitive Behavioral  
 Psychotherapy of R. of Macedonia – Skopje<sup>3</sup>

Received: 13. 01. 2010

Accepted: 28. 01. 2010

Original article

**Abstract**

Asphyxia is a risk factor that is very often related to neuro-developmental issues in high risk infants and equally affects preterm and term infants, however its outcome on the developed brain differs from the outcome on the preterm brain.

In preterm infants, asphyxia usually exerts a hemorrhagic or ischaemic event and periventricular leukomalacia.

In term infants, asphyxia leads to cerebral edema and atrophy of the brain, which may later lead to hypoxic ischaemic encephalopathy (HIE).

The number of term infants with HIE who have survived is lower than those of preterm infants, while the percentage of term infants with HIE who have neuro-developmental issues is higher.

Corresponding Address:

Valentina DUKOVSKA

Department of Intensive Care  
 PHI University Children's  
 Hospital –Skopje  
 17 Vodnjanska Str., 1000 Skopje, R. of Macedonia  
 email: drvalentinadukovska@yahoo.com

доносените како резултат на оштетувањето на мозокот се јавуваат повеќе проблеми во моторниот развој, а кај доносените доаѓа до појава на енцефалопатија и нешто поголемо засегање на когнитивните способности.

Спроведовме истражување со цел да го докажеме влијанието на асфиксијата врз развојните постигнувања кај децата родени со висок фактор на ризик. Во нашето истражување врз 30 новородени со висок фактор на ризик спроведовме лонгитудинално развојно следење и проценка на развојните постигнувања со примена на Грифитс развојни скали, од 4-от месец до крајот на 36-от месец. Прво увидовме дека децата родени со висок фактор на ризик навистина покажуваат пониски развојни постигнувања во текот на целиот период на следење во однос на контролната група. Понатаму истражувањето покажа дека асфиксијата прави разлика во развојните постигнувања помеѓу недоносените со многу ниска родилна тежина без асфиксија, недоносените со асфиксија и доносените со НИЕ-II.

**Клучни зборови:** асфиксија, НИЕ, деца родени со висок фактор на ризик, Грифитс развојни скали, развојно постигнување

## Вовед

Асфиксијата е често употребуван клинички термин, кој се поврзува со исхемија (недоволен крвоток) и со хипоксија (недоволно снабдување со кислород).

Virginia Apgar прв пат го воведува системот на бодување (score), кој сега го носи нејзиното име (Apgar скала, 1953) и предложила да се оценува една минута по породувањето. Подоцна оваа скала почнала да се оценува во 5-та минута. Истата ја опишува состојбата на детето кратко после раѓањето (1).

Според NH&MRC извештајот од Комитетот на експерти за здравствена грижа на перинаталниот морбидитет, асфиксијата е состојба во неонаталниот период каде има:

- редукција на довод на кислород која води до ацидоза;
- проблем во функцијата на два органа како резултат на акутна асфиксија (2).

Preemies face more problems in their motor development as a result of the brain damage, while term infants suffer from encephalopathy and their cognitive abilities are more affected.

We have conducted a study about the effects that asphyxia has on the developmental outcomes in high risk infants. In our study, we did a longitudinal developmental follow-up of 30 high risk infants and an evaluation of their developmental outcome using the Griffiths Mental Development Scales, from the 4<sup>th</sup> month of life until the end of the 36<sup>th</sup> month. First, we found that high risk infants had a much lower developmental outcome than the control group during the trial. Finally, we found that asphyxia makes a difference in the developmental outcome of preterm infants without asphyxia who have a very low birth weight, the preterm infants with asphyxia, and the term infants with HIE-II.

**Key words:** asphyxia, HIE, high risk infants, Griffiths Developmental Scales, developmental outcome

## Introduction

Asphyxia is a commonly used clinical term that is related to ischaemia (local deficiency of blood supply) and hypoxia (deficiency in the amount of oxygen).

Initially, Virginia Apgar introduced a scoring system, which now carries her name, to assess an infant one minute after birth (Apgar score, 1953). Today, this assessment is conducted five minutes after birth. The assessment refers to the afterbirth condition the child is in (1).

According to the NH&MRC report of the Healthcare Committee Expert on Perinatal Morbidity, asphyxia is a neonatal condition with the following symptoms:

- Reduction of oxygen flow that leads to acidosis
- Functional problems in two organs as a result of acute asphyxia (2).

Асфиксијата доведува до опаѓање на Аргар скалата. Развојниот исход кај децата со висок фактор на ризик се поврзува со Аргар скалата кој е 3 или помалку од 3 во 5-та минута, односно 5 или помалку од 5. Но сè повеќе истражувања покажуваат дека Аргар-от не покажува колку долго страдало новороденото и најчесто слабо корелира со развојниот исход (3).

Причините за асфиксија се поврзани со бременоста, со моментот на раѓање и со времето непосредно после раѓањето (4, 5).

### ***Хипоксично – исхемична енцефалопатија Постасфиктична енцефалопатија***

Мозочната хипоксија–исхемија преминува во хипоксично-исхемична енцефалопатија (НІЕ) што е клиничка манифестација.

Постасфиктичната енцефалопатија – НІЕ потесно се поврзува со подоцнежните невро-развојни проблеми и не секогаш корелира добро со Аргар скорот. НІЕ може да се постави и ретроспективно. Затоа повеќе автори како показател за развојниот исход ја користат НІЕ.

„НІЕ преставува абнормално мозочно функционирање, односно оштетување на мозокот како резултат на недоволен крвоток (исхемија) и недоволна оксигенација (хипоксија)“ (1, 3).

Новородените кои страдаат од НІЕ манифестираат невролошка симптоматологија, но и знаци на страдање на повеќе од два органи. Последица на НІЕ, како резултат на оштетувањето на мозокот, често е трајно оштетување, церебрална парализа (ЦП), ментална ретардација и епилепсија.

Асфиксијата кај недоносените предизвикува крварење, но и оштетување на мозочните структури како таламусот, хипоталамусот и други. (6)

НІЕ кај терминските новородени е поделена на три стадиуми. Според критериумот на Sarnat и Sarnat се дели на: НІЕ-I, НІЕ-II и НІЕ-III.

### ***Асфиксија, хипоксично-исхемична енцефалопатија и невро-развојниот исход***

Новородените со НІЕ-II и НІЕ-III задолжително влегуваат во програмите за следење на

Asphyxia leads to a lower Apgar score. The developmental outcome in high risk infants is related to an Apgar score  $\leq 3$  in the 5<sup>th</sup> minute after birth or  $\leq 5$ . More and more studies reveal that the Apgar score does not show the duration of suffering of the infant and has a low correlation with the infant's developmental outcome (3).

Causes of asphyxia are related to pregnancy, the birth, and the time right after birth (4, 5).

### ***Hypoxic-ischaemic encephalopathy Postasphyctic encephalopathy***

The transferal from brain hypoxia-ischaemia to hypoxic-ischaemic encephalopathy (HIE) is a clinical manifestation.

Postasphyctic encephalopathy – HIE is closely related to later neuro-developmental issues and is not always in good correlation with the Apgar score. Because HIE can be analyzed in a retrospective way, more researchers use it as an index of developmental outcome, “HIE represents an abnormal brain function, a brain damage as a result of deficiency in the blood (ischaemia) and oxygen (hypoxia) supply” (1, 3).

The HIE affected infants have neurological symptoms and show signs of more than two afflicted organs. As a result of brain damage, especially the effects of HIE, permanent injury of brain tissue, cerebral paralysis (CP), epilepsy, and mental retardation can occur.

Asphyxia in preemies can cause hemorrhaging and damage to the brain structure, such as thalamus, hypothalamus, and others. (6)

In term infants HIE is divided into three levels. According to Sarnat and Sarnat HIE is categorized as: HIE-I, HIE-II and HIE-III.

### ***Asphyxia, hypoxic-ischaemic encephalopathy and neuro-developmental outcome***

The infants with HIE-II and HIE-III are required to be in a psychomotor development

психомоторниот развој бидејќи овој степен на НИЕ се поврзува со невноразвојните проблеми (3, 7).

Левен наведува дека повеќе автори во своите статии дошле до заклучок дека кај терминските новородени со НИЕ со тешки пречки во развојот биле 24% од оние кои имале НИЕ-II и 80% од оние кои имале НИЕ-III. Во групата на новородени со НИЕ-III се сместени и тие кои имале терминален исход (1).

Begum и соработниците (2006) објавуваат дека кај 30 деца со асфиксија (недоносени и термински), кои успеале редовно да ги следат до крајот на втората година, 12-14% биле со уреден развој, 7-23% со лесни пречки, 6-20% со средни и 5-16,6% со тешки пречки во развојот. Кај 61% постои податок за конвулзии (8).

Во истражувањата во периодот 2004-2008 год. кај децата со НИЕ-II и НИЕ-III се наведува дека 30-50% се со тешки пречки во развојот, 10-20% се со минимални невролошки пречки. Кај оние кои се без пречки во развојот во школскиот период 15-20% имаат потешкотии во учењето иако нема знаци за мозочно страдање (9).

Robertson and Finer испитале 167 доносени со податок за НИЕ и го следеле нивниот развој до 3,5 години. Сите 66 доносени со НИЕ-I биле со уреден развој, сите 7 со НИЕ-III биле со тешки пречки во развојот, додека 21,3 % од 94 со НИЕ-II биле со тешки пречки во развојот (10).

Dickson и сор. (2002) спровеле лонгитудинална студија на невноразвојниот исход кај 276 термински деца со НИЕ и 564 контролни субјекти, од кои 195 деца со НИЕ биле проценети во периодот Јуни, 1993 – Декември, 1996 год. во Западна Австралија. Развојот бил следен со Грифитс развојни скали. Дел од пациентите не успеале да ги следат поради оддалеченоста на местото на живеење. Резултатите покажале развојни постигнувања поголеми од 2SD под просекот кај 25% од децата со НИЕ-II и 62% кај децата со НИЕ-III, што преставува значаен податок за постоење на тешки пречки во развојот. Додека во однос на развојните подобласти од тестот, најниски постигнувања се добиени во областа на говорот и слухот. Од целата група на деца ги отстраниле децата со ЦП, но и оста-

follow-up program because this level of НИЕ is associated with their neuro-developmental issues (3, 7).

According to Levene, many researchers have found in their studies that 24% of the term infants with НИЕ-II and 80% of the term infants with НИЕ-III had severe developmental difficulties. Those who had a terminal outcome were included in the group infants with НИЕ-III (1).

Begum et al (2006) found that in a group of 30 infants with asphyxia (preterm and term) studied until the end of their 2<sup>nd</sup> year of life, 12-14% had normal development, 7-23% had light developmental difficulties, 6-20% had moderate developmental difficulties, and 5-16,6% had severe developmental difficulties. Sixty-one percent manifested with convulsions (8).

Research done during 2004-2008 with infants with НИЕ-II and НИЕ-III showed that 30-50% of the infants had severe developmental difficulties and 10-20% had minimal neurological difficulties. Fifteen to 20% of the school year children without any developmental difficulties had learning difficulties despite showing no brain damage (9).

Robertson and Finer tested 167 infants with НИЕ-II and did a follow-up of their development up to 3½ years of age. Furthermore, all 66 term infants with НИЕ-I and 7 term infants with НИЕ-III had severe developmental difficulties and only 21.3% of the 94 term infants with НИЕ-II had the same outcome (10).

Dickson et al. (2002) conducted a longitudinal study of developmental outcome in 276 term infants with НИЕ and 564 control subjects. However, from the term infants with НИЕ, 195 have been monitored in the period of June, 1993 – December, 1996, in Western Australia because infants who did not live locally could not be monitored. Their development was monitored using the Griffiths Mental Development Scales. Results showed that 25% of the infants with НИЕ-II and 62% of the infants with НИЕ-III had a developmental outcome >2SD below AM, which significantly correlates to later severe developmental difficulties. The lowest outcomes were found in the area of Speech and Hearing. Infants with CP

натите деца кои покажувале развојни постигнувања пониски од контролната група (11).

Цели на трудот:

1. Да се утврдат генералните развојни постигнувања кај децата родени со висок фактор на ризик во раниот развоен период во однос на контролната група,
2. Да се утврди влијанието на факторот на ризик–асфиксија врз развојните постигнувања кај децата родени со висок фактор на ризик.

Нашите хипотези тврдат дека:

1. Децата родени со висок фактор на ризик покажуваат значително пониски генерални развојни постигнувања во текот на првите 3 години од животот во однос на контролната група.
2. Асфиксијата прави разлика во генералните развојни постигнувања кај децата родени со висок фактор на ризик во текот на првите 3 години од животот.

### ***Материјал и методи***

Примерокот кој се користи во истражувањето е пригоден примерок и е составен од 30 деца родени со висок фактор на ризик (ризична група), недоносени со средна гестационска возраст – 28 г.н. и средна родилна тежина – 1260 гр. и доносени со НИЕ-II, кои се следени лонгитудинално во периодот од 4-от месец по раѓање до 36-от месец (т.е. крајот на 3-та година од животот) на Клиниката за детски болести во Скопје. Развојот кај недоносените е проценуван на корегирана гестационска возраст. Испитаниците се родени во периодот 2002 до 2004 год.

Контролниот примерок се состои од 29 деца кои не се родени со фактор на ризик (термински, неризични деца), а следењето на развојот е вршено на истиот начин до крајот на третата година, во истата институција.

Единица на примерок е секое дете кое е тестирано за проценка на развојниот исход во одредени временски периоди.

Мониторирањето се вршеше на следните возрастни периоди на испитаниците: 4 месе-

and other infants that had lower developmental outcome than the control group were excluded from the monitoring (11).

Study aims:

1. Assessment of general developmental outcome (GDQ) in infants with high risk factors in their early development in comparison with the control group,
2. Assessment of the effects of asphyxia on the developmental outcomes of high risk infants.

Study hypotheses:

1. In the first 3 years of their life high risk infants are showing a significantly lower general developmental outcome when compared to the control group,
2. Asphyxia is responsible for the difference in general developmental outcome in high risk infants during their first 3 years of life.

### ***Material and Methods***

The sample used in this study was a convenience sample and consisted of 30 infants born with a high risk factor (risk group), who were either preterm infants with an average gestational age of 28GW and average birth weight of 1260 grams, or term infants with НИЕ-II. All of them were longitudinally monitored from a period between the 4<sup>th</sup> and 36<sup>th</sup> month after birth (i.e. end of their 3<sup>rd</sup> year of life) at the University Children's Hospital in Skopje. The developmental outcome in preterm infants was assessed at their corrected gestational age. All of the subjects were born between the years 2002 and 2004.

The control group consisted of 29 infants born without a risk factor (non-risk term infants) and their development was monitored in the same way as in the high risk group.

Each infant assessed for their developmental outcome in the specific time interval represents a sample unit.

The follow-up monitoring trials were done at the following time intervals: 4 months

ци, 12 месеци (1 година), 24 месеци (2 години) и 36 месеци (3 години), на крајот од секој временски период.

Инструмент кој се користи за добивање на мерките на зависната варијабла се Развојните скали на Грифитс, кои се наменети за проценка на развојниот исход кај децата на возраст од 0-8 години. Ние ја користевме GMDS-R (1996) која е составена од следниве субскали: локомоторика, персонално-социјални односи, слух и говор, око-рака координација и праксична активност, за следење на развојот до крајот на втората година и GMDS-ER (1987) која е составена од следните субскали: локомоторика, персонално-социјални односи, слух и говор, око-рака координација, праксична активност и практично резонирање за следење на развојот до крајот на третата година. Генералните развојни постигнувања се претставени преку генерален развоен коефициент (ГПК) кој се добива како просек од сите развојни коефициенти добиени за различните развојни области на одредена календарска возраст (12).

Податоците од истражувањето беа внесени во соодветни матрици (испитаник  $\times$  варијабла) врз кои беше извршена соодветна статистичка обработка и анализа со помош на софтверскиот програм SPSS v.15 (Statistical Package for the Social Sciences), кој е користен за целокупната статистичка анализа и обработка на податоци.

За проверка на првата хипотеза беа користени t-тестот на разлики помеѓу аритметичките средини и непараметрискиот Mann Whitney U тест, додека за втората хипотеза беше употребена еднофакторска еднонасочна АНОВА.

### ***Резултати и дискусија***

Прво со примена на Mann Whitney U тестот, покажавме дека децата родени со висок фактор на ризик имаат статистички значајно пониски генерални развојни постигнувања во однос на контролната група на крајот на 4-от, 12-от и 24-от месец, а со примена на t-тестот истиот резултат го добивме на крајот на 36-от месец.

(corrected GA), 12 months (end of first year), 24 months (end of second year) and 36 months (end of the third year) after birth.

The Griffiths Mental Development Scales is the instrument used for assessment of the dependent variable measure. These scales are used for assessment of the developmental outcome in children aged 0-8 years. GMDS-R (1996) was used for developmental follow-up until the end of the second year, which is consisted of the following subscales: locomotion, personal/social relations, hearing and speech, eye/hand coordination, and performance abilities. We also used GMDS-ER (1987) for developmental follow-up until the end of the third year of life, which consists of the following subscales: locomotion, personal/social relations, hearing and speech, eye/hand coordination, performance abilities, and practical reasoning. The general developmental outcome is represented using a general developmental quotient (GDQ) which is an average value for all the developmental quotients that represent the different areas of development at a specific age (12).

All of the research data was analyzed using appropriate statistical procedures on a data matrix (subject  $\times$  variable) with the SPSS v.15 (Statistical Package for the Social Sciences) software program.

We tested the first hypothesis using both the t-test and the non-parametric Mann Whitney U test, and the second hypothesis using mono-factorial one-way ANOVA.

### ***Results and discussion***

From the Mann Whitney U test, we can see that the high risk infants have significantly lower general developmental outcomes (GDO) than the control group by the end of the 4<sup>th</sup>, 12<sup>th</sup> and 24<sup>th</sup> month, and the same results were found with the t-test at the end of the 36<sup>th</sup> month.

**Табела 1.** Приказ на статистиците од Mann-Whitney U (t) тестот за разлики во аритметичките средини помеѓу контролната група и ризичната група во текот на интервалите на развојно следење до 24 месец (36 месец).

**Table 1.** Test statistics of Mann-Whitney U (t) test for difference in AM between the control group and the risk group in the follow-up time intervals up to the 24<sup>th</sup> (36<sup>th</sup>) month.

Возрасен период/ Age period	Група/ Group	Аритметичка средина/ M	Стандардно отстапување/ SD	Среден ранг/ MR	Скор на M-W U тест/ U	Статистичка значајност/ p
4 месеци months	Контролна Control	93,54	10,26	36,21	255,000	<0,005
	Ризична Risk	84,18	16,11	24,00		
12 месеци months	Контролна Control	97,66	6,21	38,69	183,000	<0,001
	Ризична Risk	82,69	18,09	21,60		
24 месеци months	Контролна Control	99,37	4,35	40,57	128,500	<0,001
	Ризична Risk	79,75	21,49	19,78		
36 месеци months	Контролна Control	100,34	3,37	<b>Јачина на ефект / d</b>	<b>t-тест (Степени на слобода)/ t (df)</b>	<b>Статистичка значајност/ p</b>
	Ризична Risk	79,55	23,55	1,23	4,786 (30)	<0,001

Од слика бр.1 се гледа дека вредностите за ГРК кај испитаниците од контролната група во текот на времето постепено растат, додека за испитаниците од ризичната група опаѓаат, при што може да се каже дека постои евидентна разлика помеѓу генералните развојни постигнувања на двете групи, како во почетниот период на следење, така и во крајниот период.

Втората општа хипотеза ја докажуваме преку еднофакторската еднонасочна АНОВА извршена врз вредностите на ГРК за трите нивоа на асфиксија во секој период од следењето на испитаниците од ризичната група. Извршена е категоризација на три третмани на ризичната популација, и тоа:

1. недоносени без асфиксија – нема влијание врз факторот асфиксија (I ПГ),
2. недоносени со асфиксија – има влијание врз факторот асфиксија (II ПГ),
3. доносени со НIE-II – има значително влијание врз факторот асфиксија (III ПГ).

Најпрвин преку дескриптивните статистики и Левиновиот тест за хомогеност на варијансата ги проверивме вредностите на завис-

The values of GDQ for the subjects in the control group gradually get higher contrary to the GDQ in the risk group (see Figure 1). Also there is an evident difference between the general developmental outcomes of the two groups during the initial period of follow-up and the final period.

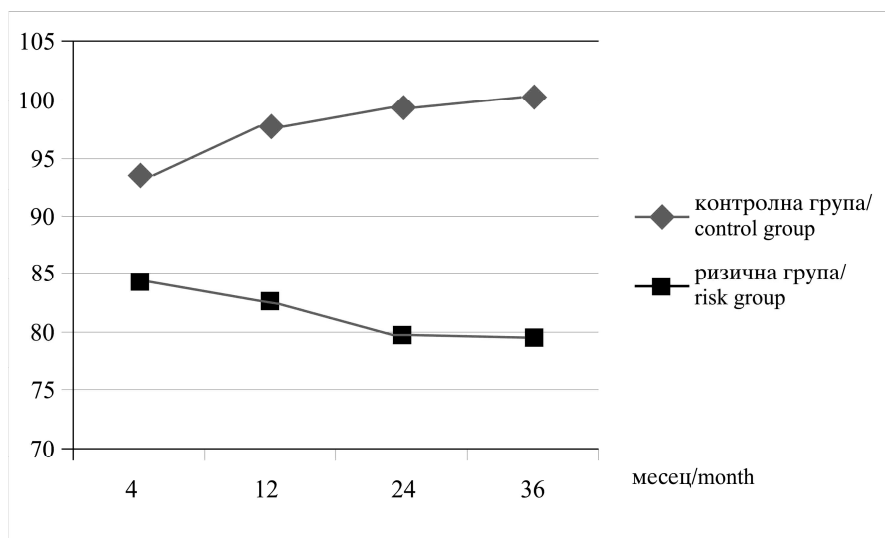
We have tested the second hypothesis using a one-way ANOVA test on the GDQ values of the subjects in the risk group for all of the asphyxia levels and for each monitoring trial. The risk group has been categorized into three levels (treatments):

1. preterm infants without asphyxia – no presence of asphyxia (I SB),
2. preterm infants with asphyxia – presence of asphyxia (II SB),
3. term infants with НIE-II – significant presence of asphyxia (III SB).

First, we assessed the status of the dependent variable for each asphyxia level in each

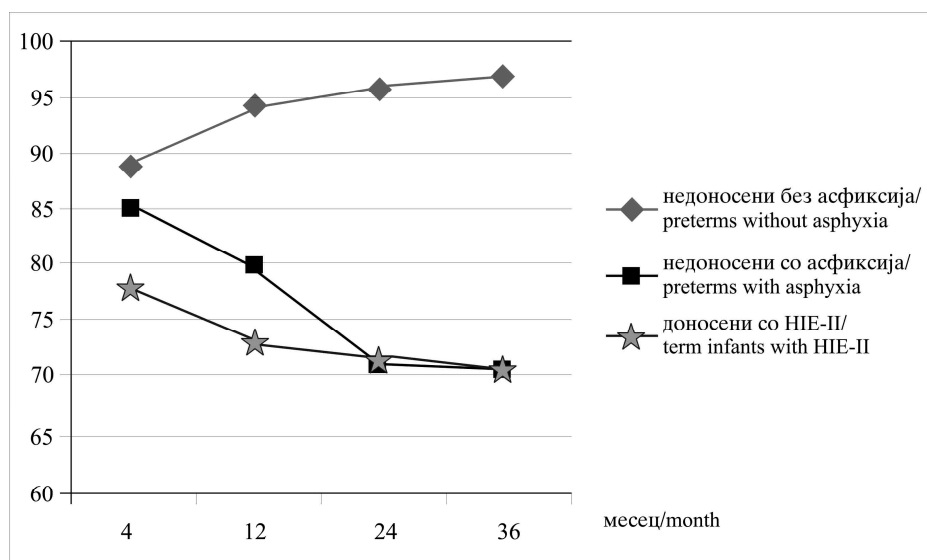
ната варијабла од секое ниво на асфиксијата во секој период од следењето на испитаниците, а потоа извршивме тестирање на разликите помеѓу нивоата (ризичните подгрупи) со F-тест. За секоја статистички значајна вредност на F-тестот направивме анализа за статистичка значајност на разликите помеѓу нивоата на асфиксија со помош на соодветен post hoc тест, од кој се утврдија насоките и значајноста на секоја одделна разлика.

monitoring trial using descriptive statistics and Levene's test of homogeneity of variance. Then we tested for differences between the levels of asphyxia (risk subgroups) using the ANOVA's F-test. Furthermore, we tested for the statistical significance of the differences between the asphyxia levels using an appropriate post hoc test, which showed the direction and significance of each difference.



**Слика бр.1.** ГРК за контролната и ризичната група во текот на развојното следење

**Figure 1.** GDQs of the control and risk group during the developmental follow-up



**Слика бр.2.** Генерални развојни постигнувања на децата со висок фактор на ризик од трите ризични подгрупи (нивоа на асфиксијата) во текот на трите години на животот

**Figure 2.** GDQs of high risk infants from the three subgroups (levels of asphyxia) during the developmental follow-up up to their 3<sup>rd</sup> year of life



Од приложената слика бр. 2 се гледаат разлики во генералните развојни постигнувања помеѓу децата со висок фактор на ризик зависно од делувањето на асфиксијата. Се забележува нејзино изразено дејство на крајот на 24-от месец и на крајот на 36-от месец.

**Табела 2.** Дескриптивни статистики и вредности на Левиновиот тест на хомогеност и F-тестот на АНОВА за ГРК во текот на поединечните интервали на развојно следење кај подгрупите на деца родени со висок фактор на ризик

Возрасен период/ Age period	Подгрупа/ Subgroup	Аритметичка средина/M	Стандардно отстапување /SD	Левинов тест на хомогеност/ L	АНОВА однос/ F
4 месеци/ months	I ПГ/SB	89,00	15,66	0,253	1,159
	II ПГ/SB	85,29	16,44		
	III ПГ/SB	78,26	15,96		
12 месеци/ months	I ПГ/SB	94,34	5,01	8,560*	4,219†
	II ПГ/SB	80,20	20,36		
	III ПГ/SB	73,52	19,07		
24 месеци/ months	I ПГ/SB	95,82	5,86	9,627*	5,501‡
	II ПГ/SB	71,42	24,70		
	III ПГ/SB	72,00	20,31		
36 месеци/ months	I ПГ/SB	96,94	3,73	14,195**	5,304†
	II ПГ/SB	71,02	26,13		
	III ПГ/SB	70,68	24,22		
* ≤ 0,001 ** < 0,001 † < 0,05	‡ ≤ 0,01	Бројот на испитаници во секоја подгрупа / N for all subgroups = 10		Степени на слобода за сите F вредности / df for all F's = 2, 27	

Во втората табела може да се забележи дека F-тестот е статистички значаен на сите развојни периоди освен на 4-от месец од животот, додека во следната табела (види табела бр.3) од пост-тестот може да се заклучи дека недоносените без асфиксија имаат значајно повисоки развојни постигнувања во однос на недоносените со асфиксија и доносените со НИЕ-II во текот на развојното следење, како резултат на влијанието на асфиксијата.

Грифитс развојните скали ни даваат можност за преработка на резултатите со помош на формула и создавање на категории кои се користат и во други тестови, како: Бејлиева скала за развој на новороденчето, Векслерова скала за интелигенција на предучилишни и училишни деца и Британската скала за способноста II. За добивање на категориите се користи аритметичка средина од 100 единици и стандардно отстапување од 15 единици. Отстапувањето поголемо од 2SD од просе-

From the second graphic, we can see the difference in general developmental outcomes between the different high risk subjects due to the level of asphyxia. The effects from asphyxia are most noticeable at the end of the 24<sup>th</sup> and 36<sup>th</sup> month.

**Table 2.** Descriptive statistics and values for Levene's test and ANOVA's F-test for GDQ of the risk subgroups on each developmental follow-up interval

In the second table we can see that there is a statistical significance of the F-test in all of the assessed developmental periods, except for the 4<sup>th</sup> month of life. We also found that the results of the Games-Howell post hoc test show that during the developmental follow-up, the preterm infants without asphyxia have a significantly lower developmental outcome in comparison to both the preterm infants without asphyxia and the term infants with HIE-II, because of the asphyxia (see Table 3).

When we use the Griffiths Mental Developmental Scales, we have the opportunity to transform the results using a formula into categories that can be used with other developmental tests such as the Bailey Scales of Infant Development, Wechsler Preschool and Primary School Scale of Intelligence, and the British Ability Scales II. To transform the result into categories we use the following statistics: AM=100 and SD=15. All the deviations that are >2SD±AM represent the group of children with

кот ја претставува групата на деца со многу ниски развојни постигнувања, кои се со значаен податок за постоење на тешки невро-развојни пречки, како што се ЦП, глувост, слепило, комбинирани пречки и др.

**Табела 3.** Резултати од Games-Howell пост-тестот за разликите во ГРК кај ризичните подгрупи во текот на развојното следење

(I) Фактор на ризик/ (I) Risk factor	(J) Фактор на ризик/ (J) Risk factor	Главна разлика (стандард.грешка) MD(SE)		
		12 месеци/ months	24 месеци/ months	36 месеци/ months
недоносено без асфиксија / preterm without asphyxia	недоносено со асфиксија / preterm with asphyxia	14.14 (6.6312)	24.40 (8.0288)*	25.92 (8.3480)*
	доносено со НИЕ-II/ term with НИЕ-II	20.82 (6.2360)*	23.82 (6.6848)*	26.26 (7.7491)*
недоносено со асфиксија / preterm with asphyxia	недоносено без асфиксија / preterm without asphyxia	-14.14 (6.6312)	-24.40 (8.0288)*	-25.92 (8.3480)*
	доносено со НИЕ-II/ term with НИЕ-II	6.68 (8.8229)	-0.58 (10.1138)	0.34 (11.2671)
доносено со НИЕ-II term with НИЕ-II	недоносено без асфиксија / preterm without asphyxia	-20.82 (6.2360)*	-23.82 (6.6848)*	-26.26 (7.7491)*
	недоносено со асфиксија / preterm with asphyxia	-6.68 (8.8229)	0.58 (10.1138)	-0.34 (11.2671)

\* Главната разлика (I-J) е статистички значајна на ниво 0,05.  
\* The main difference (I-J) is significant at 0,05 level.

a very low developmental outcome, significantly prone towards neuro-developmental difficulties such as CP, deafness, blindness, combined difficulties, etc.

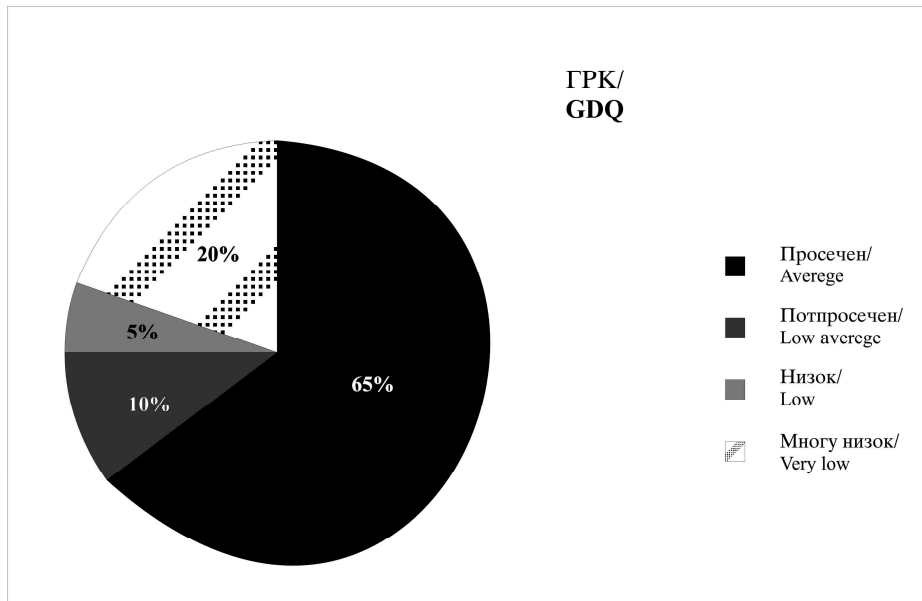
**Table 3.** Results from the Games-Howell post-test of differences in GDQ of the risk subgroups during the developmental follow-up

Од слика бр.3 се забележува дека 20% од недоносените без асфиксија имаат генерални развојни постигнувања кои се  $> 2SD$  под просекот. Тоа укажува на значаен податок за постоење на тешки пречки во развојот кај овие деца.

Од слика бр.4 се гледа дека 40% од недоносените со асфиксија на крајот на 36-от месец имаат генерални развојни постигнувања кои се  $>2SD$  под просекот, што претставува значаен податок за тешки пречки во развојот.

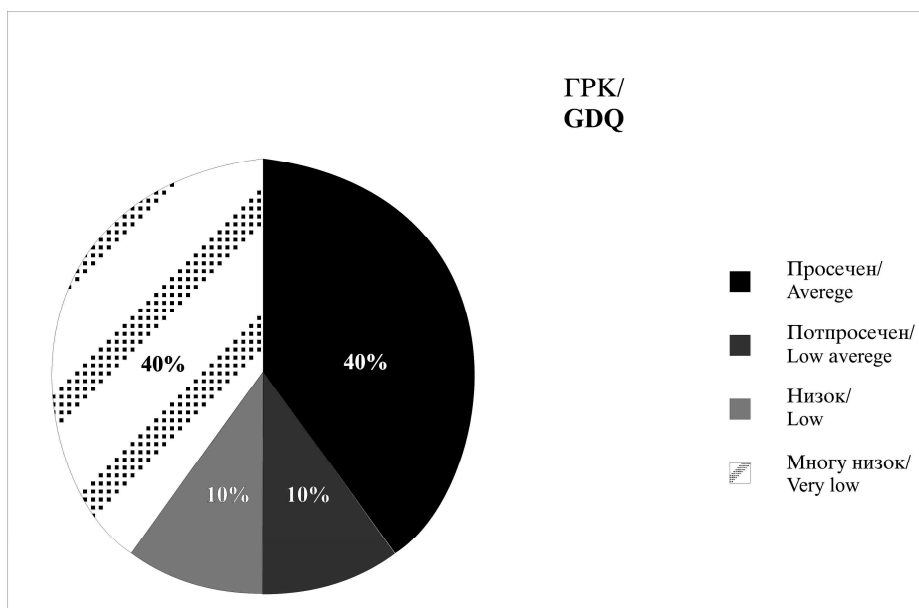
In the third figure we can see that 20% of the preterm infants without asphyxia have a general developmental outcome  $>2SD$  below the average, which is indicative of the risk of severe developmental difficulties in these children.

At the end of the 36<sup>th</sup> month of their life 40% of the preterm infants without asphyxia have a general developmental outcome  $>2SD$  lower than the average (see figure 4). This finding is also indicative of the risk of severe developmental difficulties in their later life.



**Слика бр. 3.** Категоризација на генералните развојни постигнувања кај недоносените без асфиксија на крајот од 36-от месец

**Figure 3.** Descriptive development categorization of GDQ in premature infants without asphyxia at the end of the 36<sup>th</sup> month

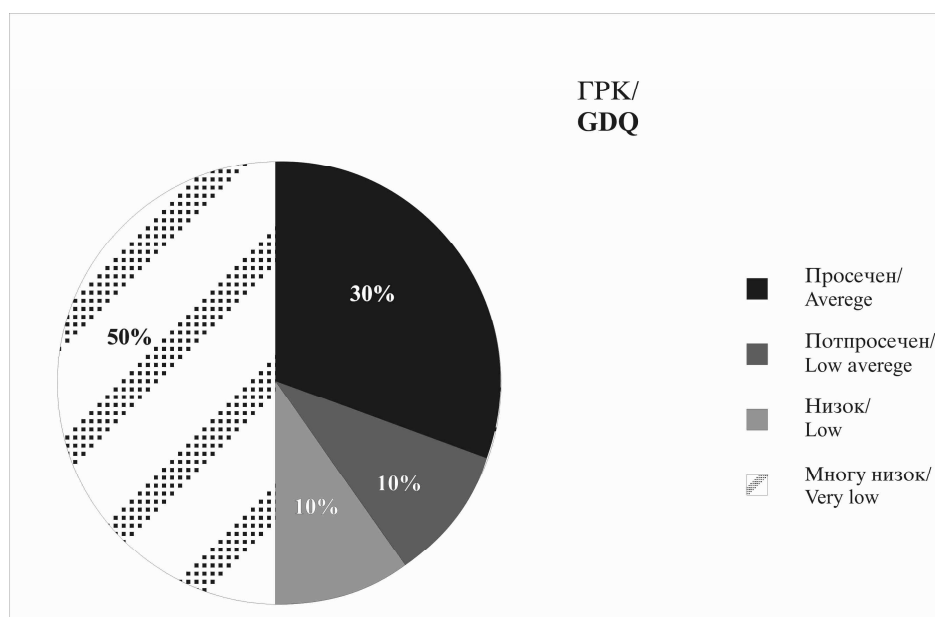


**Слика бр. 4.** Категоризација на генерални развојни постигнувања кај недоносени со асфиксија на крајот на 36-от месец

**Figure 4.** Descriptive development categorization of GDQ in premature infants with asphyxia at the end of the 36<sup>th</sup> month

Од приложениот графикон се забележува дека 50% од доносените со НИЕ-II имаат генерални развојни постигнувања на крајот на 36-от месец кои се  $>2SD$  од просекот што претставува значаен податок за постоење на тешки пречки во развојот кај овие деца.

In the fifth graphic we can see that at the end of the 36<sup>th</sup> month of their life, 50% of the term infants with HIE-II have a general developmental outcome  $>2SD$  below the average, and we can conclude that this is significantly indicative for later severe difficulties in their development.



**Слика бр. 5.** Категоризација на генерални развојни постигнувања кај доносени со НИЕ-II на крајот на 36-от месец

**Figure 5.** Descriptive development categorization of GDQ in term infants with HIE-II at the end of the 36<sup>th</sup> month

### Дискусија

Од целокупната АНОВА-анализа на ГРК на ризичните подгрупи за сите временски периоди на следење можеме да заклучиме дека асфиксијата прави разлика во генералните развојни постигнувања помеѓу децата родени со висок фактор на ризик во текот на првите три години на животот, и тоа со статистичка значајност на крајот на 12-от, 24-от и 36-от месец. Истата не покажа дека прави статистички значајни разлики само на крајот на 4-от месец. Со овој наод се докажува дека раниот развоен период е особено погоден за потврдување на влијанието на асфиксијата врз развојните постигнувања.

Под влијание на асфиксијата се зголемува процентот на деца со генерални развојни постигнувања кои се  $> 2SD$  под просекот, што е значаен податок за постоење на тешки пречки во развојот. Процентот на деца со податок за постоење на тешки пречки во развојот е сепак поголем кај доносените. Овој наод се надоврзува на претходно споменатите релевантни студии на Левен, Диксон и сор., Бигам и сор., како и низата студии од 2004–2008 година. Во истражувањата во периодот 2004–2008 год. кај децата со НИЕ-II и НИЕ-III се наведува дека 30–50% се со тешки пречки во развојот. Диксон и сор.

### Discussion

From the ANOVA analysis of the GDQ for each risk-subgroup in all monitoring trials, we can conclude with statistical significance that asphyxia is responsible for the differences in the general developmental outcome in high-risk children during their first three years of life, except at the end of their 4<sup>th</sup> month. This finding confirms that the effects of asphyxia on the developmental outcome can be assessed in the early developmental period.

Furthermore, asphyxia leads to a higher percentage of children with a general developmental outcome  $>2SD$  below the average that later suffer from severe developmental difficulties. The percent of children with severe developmental difficulties is higher in term infants. This finding relates to the previously mentioned relevant studies of Levene, Dixon et al, Begum et al., and the series of studies between 2004 and 2008. Research done during 2004-2008 with infants with HIE-II and HIE-III showed that 30-50% of the infants had severe developmental difficulties. et al. (2002) conducted a longitu-

(2002) спровеле лонгитудинална студија на невроразвојниот исход кај 276 термински деца со НИЕ. Резултатите покажале развојни постигнувања поголеми од 2SD под просекот кај 25% од децата со НИЕ-II (1, 11, 8, 9).

### Заклучок

Од претходно претставените резултати може да се донесат следниве заклучоци:

1. Децата со висок фактор на ризик покажуваат значително пониски генерални развојни постигнувања во текот на првите три години од животот во однос на контролната група;
2. Асфиксијата прави разлика во генералните развојни постигнувања помеѓу децата родени со висок фактор на ризик во текот на првите три години на животот;
3. Асфиксијата го зголемува ризикот за појава на пречки во психомоторниот развој кај децата родени со висок фактор на ризик.

Наведените резултати и заклучоци ги потврдуваат поставените хипотези и јасно говорат дека децата со висок фактор на ризик имаат значително пониски развојни постигнувања во раниот развоен период во однос на контролната група. Притоа, заклучокот кој се однесува на нашата прва хипотеза оди во прилог на сите релевантни студии спомнати во теоретскиот дел, а на ова се надоврзува и третиот заклучок, кој го потврдува фактот дека асфиксијата (НИЕ) го зголемува ризикот од појава на пречки во психомоторниот развој на високо ризичните новородени. Втората хипотеза е во согласност со наодите на студијата на Диксон и сор. (2002).

Сепак, како и секое истражување треба да се имаат предвид и недостатоците кои може да се јават во текот на реализацијата. Заради предвидување на невроразвојниот исход, како и давање одговор на прашањето на родителите: „како ќе се развива моето дете?“, потребна е точна евиденција за перинаталниот и раниот натален период, како и точен податок за постоењето на фактори на ризик. Малиот број на опфатени пациенти во конкретното истражување се должи токму на недостатокот од специфично мислење за евидентирање на асфиксијата, односно НИЕ. Потребно е задолжително евидентирање на асфиксија-

dinal study of developmental outcome in 276 term infants with HIE. Results showed that 25% of the infants with HIE-II had developmental outcome >2SD below AM (1, 11, 8, 9).

### Conclusion

Keeping these previously stated results in mind, we have concluded the following:

1. During the first three years of life, high risk infants have a significantly lower general developmental outcome in comparison to the control group
2. Asphyxia is responsible for the difference in the general developmental outcome in high risk infants during their first 3 years of life
3. Asphyxia leads to a higher risk of difficulties in the psychomotor development of high risk infants

In comparison to the control subjects, we can clearly state that high risk children have a significantly lower developmental outcome during their early development. Furthermore, the conclusion regarding our first hypothesis confers all of the relevant studies discussed in the theoretical segment, and the third conclusion only adds to this with the fact that asphyxia (HIE) heightens the risk of difficulties in psychomotor development of the high risk infants. The second hypothesis relates to the findings of Dixon et al (2002).

Nevertheless, as in every other research we have to bear in mind the weaknesses that we might face during its realization. We need accurate data concerning the perinatal and early natal life period as well as the risk factors so that we can predict the neuro-developmental outcome of infants and answer the parent's question: "How will my child develop?" The lack of specific opinions about the assessment of asphyxia (HIE) leads to the small number of assessed patients in this study. We need a compulsory assessment of asphyxia and its stadiums because this is influencing the prognosis of the neuro-developmental outcome.

та/НПЕ, како и нејзините стадиуми, бидејќи од тоа зависи прогнозата на невноразвојниот исход. Многу значајно е токму тоа што врз овие податоци се создава концептот за развојно следење, типот на рана интервенција, планот за рана стимулација во зависност од очекувањата и степенот и видот на настанато оштетување.

На крај може слободно да се тврди дека асфиксијата доведува до значителни разлики во развојниот исход на децата родени со висок фактор на ризик, односно до значително влошување на истиот уште во првите години од нивниот живот. Заради оваа причина од специфичен интерес е нејзино мониторирање уште во најраниот развоен период поради преземање соодветни превентивни мерки. Резултатите ја покажуваат потребата од континуирано индивидуално развојно следење.

### *Литература / References*

1. Levene I M, et al. Fetal and Neonatal Neurology and Neurosurgery. New York: Churchill Livingstone, 1988.
2. Perinatal morbidity: Report of the health care committee expert panel on perinatal morbidity. National health and medical research council. Australian government publishing service, 1995. <http://www.cs.nsw.gov.au/rpa/neonatal/html/docs/asphyxia.rtf> Accessed November 16, 2008.
3. Robertson MTC, Perlman M. Follow-up of the term infant after hypoxic-ischemic encephalopathy. Paediatric child health. 2006; 11(5): 278-282.
4. Badawi N. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case control study. BMJ.1998; 317:1549-1553.
5. Badawi N. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy:the Western Australian case control study. BMJ.1998; 317:1554-1558.
6. Barkovich AJ, Sargent SK. Profound asphyxia in premature infants: imaging findings. American Journal of Neuroradiology. 16-9:1837-1846.
7. Simon NP. Long term neurodevelopmental outcome of asphyxiated newborns. Clinical Perinatology. September 1999; 26-3:767-78.
8. Begum HA et al. Long term outcome of birth asphyxiated infants. Mymensingh Med. J. 2006 Jan; 15-1:61-5.
9. Zanelli SA. Hypoxic Ischemic Encephalopathy. E-medicine. <http://www.medscape.com> Accessed November 19, 2009.
10. Wrihr LL, Mererstin BG, Hirtz D. Acute perinatal asphyxia in term infants. In: Finer R. Long-term follow-up of term neonates with perinatal asphyxia. BMJ. 1997; 12:51-53.
11. Dixon G.et al. Early Developmental Outcomes After Newborn Encephalopathy. Pediatrics. 2002; 1099-1:26-33.
12. Griffiths R. The abilities of young children: A comprehensive system of mental measurement for the first eight years of life. London, England: Child development research centre, 1970.