

Masteroppgave

OsloMet — Storbyuniversitetet, fakultet for helsevitenskap (HV),
avdeling jordmorfag

**Klinisk verdi av syre-base prøver fra navlesnor hos
nyfødte. Undersøkelse av utfall hos nyfødte med lav pH
sammenlignet med nyfødte med normal pH – en
systematisk litteraturstudie**

Kandidatnavn: 910
Emnekode: MAJO5900 Masteroppgave
Høst 2020, 21 oktober.
Kull 19V
Antall ord: 14 398
Antall studiepoeng: 30 stp

Sammendrag

Hensikt: Undersøke hvilken klinisk verdi syre-base prøver fra navlesnor har for mor og barn. Samt undersøke utfall for nyfødte med lav pH på navlesnorprøve målt på neonatal mortalitet, neonatal morbiditet og nevrologisk utvikling, sammenlignet med nyfødte med normal pH i navlesnorprøve. **Studiedesign:** Systematisk litteraturstudie, med søk i databasene Cinahl og Medline, Mai 2020. Søkene ga totalt 955 treff. 50 artikler ble vurdert som relevante basert på tittel og sammendrag og vurdert i fulltekst mot inklusjons- og eksklusjonskriterier. De inkluderte studiene ble kritisk vurdert med sjekklister. **Resultat:** Totalt 5 artikler ble inkludert. Ingen av studiene sammenlignet utfall hos barn og mor i situasjoner prøven tas, mot at den ikke tas. Studiene viser signifikant sammenheng mellom lav pH i navlesnor og neonatal mortalitet, samt utvikling av respiratorisk distress syndrom, mekoniumaspirasjonsyndrom og encefalopati. De inkluderte studiene viser varierende sammenheng mellom lav pH og kramper og sepsis. Det ble påvist signifikant sammenheng mellom lav pH og intraventrikulær blødning, mens sammenhengen mellom lav pH og nekrotiserende enterokolitt var ikke signifikant. Studien som undersøke nevrologisk utvikling som utfallsmål, viste ingen signifikant sammenheng mellom lav pH og unormal nevrologisk utvikling. **Konklusjon:** Det er for svakt kunnskapsgrunnlag til å konkludere med at syre-baseprøver er nyttig å ta på alle barn. Det trengs større og bedre kohortstudier, samt RCT-studier som undersøker kausalitet, samt utfall i en lavrisikopopulasjon.

Emneord: Navlesnorprøve, Syre-baseprøve fra navlesnor, pH, Metabolsk acidose, Utfall, Neonatal mortalitet, Neonatal morbiditet, Nevrologisk utvikling.

Abstract

Purpose: Examine the clinical value of the acid-base umbilical cord test for mother and child. Also to consider the outcomes for newborns born with low pH on umbilical cord tests, measured on neonatal mortality, neonatal morbidity and neurodevelopment, compared to newborns with a normal pH. **Study design:** Systematic literature study, with searches in the databases Cinahl and Medline, May 2020. The searches provided a total of 955 hits. 50 articles were evaluated as relevant based on title and summary and ranked in full text against inclusion and exclusion criteria. The included studies were critically ranked with a checklist. **Result:** 5 articles were included. None of the presented studies compared outcomes of the child and mother when the test was conducted, in relation to the test not being conducted. The studies saw a significant association between low pH in the umbilical cord and neonatal mortality, development of respiratory distress syndrome, meconium aspiration syndrome and encephalopathy. The studies showed varying association between seizures and sepsis. A significant association between low pH and intraventricular hemorrhage was demonstrated, although the association between low pH and necrotizing enterocolitis was not significant. The one study that examined neurodevelopment, showed no significant association between low pH and abnormal neurodevelopment. **Conclusion:** The research conducted in the examined studies are too weak to conclude that acid-base-samples are useful to test on all children. Larger and better cohort studies are needed, as well as RCT studies that examine causality, and outcomes in a low-risk population.

Keywords: Umbilical cord sample, Umbilical cord blood gas analysis, pH, Metabolic acidosis, Outcome, Neonatal morbidity, Neonatal mortality, Neurodevelopment.

Innholdsfortegnelse

1.0	Innledning.....	6
1.1	Tittel.....	6
1.2	Bakgrunn og valg av tema.....	6
1.3	Formålet med oppgaven.....	7
1.4	Problemstilling.....	8
2.0	Teoretisk rammeverk.....	9
2.1	Teoretisk forankring.....	9
2.2	Begrepsavklaring.....	9
2.3	Oksygenmangel under fødselen.....	11
2.3.1	Asfyksi.....	11
2.3.2	Respiratorisk og metabolsk acidose.....	12
2.3.3	Juridiske aspekter ved fødselsasfyksi.....	12
2.4	Avnavling og syre base prøver fra navlesnor.....	13
2.6	Neonatal mortalitet og morbiditet.....	14
2.6.1	Encefalopati.....	15
2.6.2	Kramper.....	15
2.6.3	Mekonium-aspirasjons-syndrom.....	16
2.6.4	Respiratorisk distressyndrom.....	16
2.6.5	Neonatal sepsis.....	17
2.7	Nevrologisk utvikling.....	17
2.7.1	Cerebral Parese.....	18
2.8	Medikalisering og ulike fødselsparadigmer.....	19
2.9	Kvalitetskrav til fødselsomsorgen.....	20
2.10	Kunnskapsbasert praksis.....	21
3.0	Metode.....	22
3.1	Studiedesign.....	22
3.2	Etisk overveelse.....	23
3.3	Inklusjons- og eksklusjonskriterier.....	24
3.3.1	Tabell over inklusjons og eksklusjonskriterier.....	24
3.3.2	Beskrivelse av inklusjons- og eksklusjonskriterier.....	25

3.4 Søkeprosessen	27
3.5 Seleksjonsprosessen.....	28
3.5.1 Trinn 1- seleksjon etter tittel og abstrakt	28
3.5.2 Trinn 2- vurdering av artikkel i fulltekst	28
3.5.3 Trinn 3- kritisk vurdering av artikler.....	28
3.6 Dataanalyse og -uttrekk	29
4.0 Resultat og analyse	30
4.1 Beskrivelse av inkluderte studier	30
4.1.1 PRISMA 2009 Flow Diagram.....	31
4.1.2 Oppsummering av inkluderte studier	32
4.1.3 Tabell over inkluderte studier	33
4.3 Kritisk vurdering av inkluderte studier	35
4.3.1 Tabell over kritisk vurdering av inkluderte studier	38
4.4 Presentasjon av resultater fra inkluderte studier	39
4.4.1 Neonatal mortalitet	39
4.4.1.2 Beskrivende oppsummering og tabell over neonatal død/ død og encefalopati	39
4.4.2 Neonatal morbiditet	40
4.4.2.1 Beskrivende oppsummering og tabell over encefalopati og kramper	40
4.4.2.2 Beskrivende oppsummering og tabell over mekonium-aspirasjonssyndrom (MAS)	42
4.4.2.3 Beskrivende oppsummering og tabell over nekrotiserende enterekolitt (NEC) og intrakraniell blødning	43
4.4.2.4 Beskrivende oppsummering og tabell over respiratorisk distress syndrom (RDS)	44
4.4.2.5 Beskrivende oppsummering og tabell over neonatal sepsis.....	45
4.4.3 Nevrologisk utvikling	46
4.4.3.1 Beskrivende oppsummering og tabell over nevrologisk utvikling	46
5.0 Diskusjonsdel.....	47
5.1 Diskusjon av funn.....	47
5.1.1 Diskusjon neonatal mortalitet	48
5.1.3 Diskusjon neonatal morbiditet	50
5.1.2 Diskusjon nevrologisk utvikling.....	54
5.2 Styrker og svakheter i studien.....	57
5.4 Resultatenes implikasjon for praksis.....	58
6.0 Konklusjon	60

7.0 Referanseliste	62
<i>Vedlegg 1.0 Søkehistorikk.....</i>	<i>67</i>
1.1 Cinahl.....	67
1.2 Medline.....	68
<i>Vedlegg 2.0 Vurdering av identifiserte artikler i fulltekst</i>	<i>69</i>
<i>Vedlegg 3.0 Kritisk vurdering av inkluderte artikler</i>	<i>112</i>

1.0 Innledning

1.1 Tittel

Klinisk verdi av syre-baseprøver fra navlesnor hos nyfødte. Undersøkelse av utfall hos nyfødte med lav pH sammenlignet med nyfødte med normal pH – en systematisk litteraturstudie.

1.2 Bakgrunn og valg av tema

Syre-baseprøve fra navlesnor er den mest objektive parameteren en har til å vurdere om fosteret har vært utsatt for hypoksi under fødselen (Yli et al., 2014). Alvorlig hypoksi kan medføre perinatal mortalitet og morbiditet på kort og lang sikt. På grunn av denne sammenhengen, kan kunnskap om barnets syre-basestatus ved fødsel, være et verdifullt ledd i vurderingen av det nyfødte barnets tilstand samt barnets risiko for mortalitet og morbiditet (Blix, 2017e). Amerikanske og britiske retningslinjer anbefaler at syre-baseprøver kun tas på indikasjon i tilfeller der det er mistanke om hypoksi, og ikke rutinemessig prøvetaking på alle barn (ACOG, 2019; NICE, 2014). Norsk veileder i fødselshjelp derimot, anbefaler å ta syre-base fra navlesnor ved risiko graviditet og fødsler, som ved preeklampsi, vekstrestriksjon hos fosteret eller kliniske tegn på asfyksi. Samt foreslår at det tas fra alle (Yli et al., 2014). Disse anbefalingene fra 2014 er gjeldende i dag, ettersom de ikke ble revidert i veilederens nye utgave i 2020 (Yli, 2020). På norske fødeavdelinger er rutinene ulike. Mange avdelinger tar rutinemessig prøver av alle barn, mens noen tar på indikasjon (Lundberg, 2013).

Barnets syre-basestatus på fødselstidspunktet kan være verdifull tilleggsinformasjon om det nyfødte barnets tilstand. Dette kan være nødvendig informasjon for barnelegene og er viktig for kvalitetskontroll og kvalitetssikring av fødselshjelpen (ACOG, 2019; Blix, 2017e). Prøven er også viktig i klagesaker for å avklare om en skade skyldes hypoksi under fødsel, samt navlesnorprøvene kan være viktig for forskning og publisering av data innen fødselshjelp (Yli et al., 2014). På den andre siden argumenteres det mot rutinemessig prøvetaking av alle barn, da dette representerer store kostnader og ressurser. Det hevdes at testresultatene har stor feilmargin, er et dårlig mål for kvaliteten på fødselsomsorgen, samt at testen mangler klinisk betydning for friske nyfødte (Wiklund, 2014). Dersom testen mangler klinisk relevans, kan man spørre seg om rutinemessige navlesnorprøver på hele fødepopulasjonen, er en intervensjon som inngår i det som kalles medikalisering av den fysiologiske fødselsprosessen (Blix, 2017c).

En systematisk oversikt fra 2010 viser en sterk sammenheng mellom lav arteriell pH i navlesnor, og neonatal mortalitet og morbiditet, samt utvikling av cerebral parese i barndommen (Malin, Morris, & Khan, 2010). En enkeltstudie fra 2012 har sett at barn som er født med alvorlig metabolsk acidose i navlesnor, men som er friske ved fødsel, ikke har økt risiko for nevrologiske eller atferdsmessige problemer (Hafström, 2012). Oversikten til Malin et al., antyder at styrken av tilknytning til navlesnor pH og utfall ikke er begrenset til en høyrisiko populasjon, men understreker nødvendigheten av mer forskning for å utforske nytteverdien av å utføre denne testen på alle nyfødte (Malin et al., 2010).

1.3 Formålet med oppgaven

Formålet med litteraturstudien er å konkretisere navlesnorprøvens kliniske verdi for mor og barn. Med verdi menes hvilken betydning og hensikt det har å fange opp syre-base-statusen til alle nyfødte, hvorvidt testresultatet har sammenheng med sykdom hos barnet og eventuell behandling av umiddelbare eller langsiktige utfall. Jeg er også interessert i forskning som sier noe om hvilken grad prøvetakingen påvirker mors tilfredshet ved fødsel. Som nevnt innledningsvis foreligger det en systematisk oversikt fra 2010 som undersøker sammenhengen mellom pH verdi og kortsiktige og langsiktige utfall for barnet. Denne omfattende oversikten etterlyser flere langsiktige oppfølgingsstudier av høy kvalitet, av barn født med lav pH. Studien beskriver også at sammenhengen mellom lav navlesnor pH i en lavrisikopopulasjon og utfall for barnet er fremdeles uklar (Malin et al., 2010). Denne oversikten er fra 2010 og det har siden da tilkommet ny forskning omkring temaet (Hafström, 2012). Formålet med denne oppgaven er å sammenfatte oppdatert forskning omkring temaet i en systematisk litteraturstudie. Oppgaven besvares som en monografi.

1.4 Problemstilling

For å besvare oppgaven har jeg delt opp problemstillingen i to hoveddeler:

1. *Hvilken klinisk verdi har syre-baseprøver fra navlesnor for mor og barn?*
2. *Hvordan går det med nyfødte barn med lav pH på navlesnorprøve målt på neonatal mortalitet, neonatal morbiditet og nevrologisk utvikling, sammenlignet med nyfødte med normal pH i navlesnorprøve?*

2.0 Teoretisk rammeverk

2.1 Teoretisk forankring

Det teoretiske rammeverket i denne oppgaven baserer seg på at jeg velger å forholde meg til teori som representasjon. Denne tilnærmingen til teori kan sees på en slags «state of the art-beskrivelse» ved at man tilstreber å skape den mest korrekte representasjonen av virkeligheten, på grunnlag av dagens kunnskapsstatus (Høyer, 2011). Hensikten med dette kapitlet er å gjøre rede for sentrale begreper som går igjen i oppgaven, herunder fosterets fysiologi og hypoksiprosessen. Jeg vil gjøre rede for noen av de sentrale utfallsmålene under neonatal morbiditet og nevrologisk utvikling, samt retningslinjer for fødselsomsorgen.

2.2 Begrepsavklaring

Apgarskår: Et verktøy for å vurdere den fysiske tilstanden til barnet rett etter fødsel. Måles vanligvis etter 1 min, 5 min og 10 min etter fødsel. Metoden omfatter fem parametere herunder hudfarge, hjerterefrekvens, respirasjon, tonus og reaksjon. Hvert enkelt parameter skåres fra 0-2 (Danielsen, 2017). Apgarskår mellom 7-10 ansees som normalt, skår mellom 4-6 er moderat lav og skår fra 0-3 er lav (Yli et al., 2014). Metoden har begrensninger og er blitt kritisert som mangelfull når det gjelder vurdering av fødselsasfyksi og nevrologisk prognose (ACOG, 2019).

Asfyksi: Kritisk oksygenmangel. Fosterets kompensasjonsmekanismer svikter, og også hjertet og hjernen utsettes for oksygenmangel. Det blir en anaerob metabolisme i sentrale organer og energibalansen bryter sammen (Blix, 2017e).

Base deficit: Henviser til den reduserte konsentrasjonen av buffere, primært bikarbonat som er assosiert med metabolsk acidose. Base deficit (BD) kan oversettes som baseunderskudd, mens base excess (BE) er negativt baseoverskudd. Betraktning av BD eller BE er nyttig for tolkning av pH i navlearterien fordi en økning i BD skiller acidosen fra å være metabolsk (lav pH og lav bikarbonatkonsentrasjon) til respiratorisk (lav pH, normal bikarbonatkonsentrasjon). En BD verdi ≥ 12 mmol/l regnes som terskelen for metabolsk acidose, og er sett i sammenheng med økt risiko for moderat eller alvorlige komplikasjoner for barnet (Simhan, 2020).

Hypoksemi: Nedsatt oksygenmetning i blodet. Fosteret kan i denne situasjonen kompensere med økt utnyttelse av oksygenet, mindre aktivitet og redusert vekst. Energibalansen er bevart i kroppens organer (Meberg, 2017).

Hypoksi: Nedsatt oksygentilførsel til de perifere vevene. Det fører til at stresshormoner omprioriterer blodstrømmen og prioriterer hjertet og hjernen. Dette fører igjen til glykogenforbrenning og et anaerobt stoffskifte i perifere vev. Fosteret kan håndtere hypoksi i flere timer, avhengig av graden av hypoksi og fosterets status (Blix, 2017e).

Intrakraniell blødning: På engelsk intraventricular hemorrhage (IVH), er en viktig årsak til hjerneskade hos det nyfødte. Oftest assosiert blant premature, men sees hos også terminfødte. Risikoen for IVH øker ved operative vaginale forløsninger, men sees også som en komplikasjon av hypoksi og hypoksisk-iskemisk encefalopati (HIE) (de Vries, 2020).

Nekrotiserende enterekolitt (NEC): En alvorlig tarmlidelse, med sårddannelser (nekroser) i tynn- og tykktarmen. Årsakene er dels sirkulasjonsforstyrrelser i tarmen, dels infeksjon (Meberg, 2017).

Neonatal perioden: Neonatalperioden defineres som barnets første levemåned (Blix, 2017b).

pH: Kroppens surhetsgrad betegnes med pH-verdi. pH er definert som den negative logaritmen til måltallet for hydrogenionekonsentrasjonen. Dersom det er høy konsentrasjon av H⁺-ioner, vil pH-verdien synke. Dersom det er lav konsentrasjon av H⁺ ioner vil pH-verdien stige (Sand, 2011). Metabolsk acidose defineres ved arteriell pH verdi <7,00 (og BD ≥12) (Yli et al., 2014). En gjennomsnittlig pH i navlesnorarterien antas å være 7,27. Fra 5-persentilen er den gjennomsnittlige verdien på 7,15, og 7,38 på 95-persentilen (Simhan, 2020).

2.3 Oksygenmangel under fødselen

Hypoksi er det vanligste stresset for fosteret under fødselen, og avhengig av grad og varighet, kan det føre til alvorlig metabolsk acidose (ACOG, 2019). Under fødselen vil sammentrekningene i uterus forårsake forbigående redusert perfusjon i placenta, og dermed redusert oksygen- og karbondioksidutveksling for fosteret (Blix, 2017a). I tillegg kan kompresjon av navlesnor, eller svekket maternell oksygenering eller hypotensjon, påvirke fosterets oksygenering negativt. Følgelig resulterer den fysiologiske vaginale fødselsprosessen i intermitterende reduksjon i fosterets oksygenering, noe som viser seg ved at nesten alle nyfødte har en beskjeden grad av acidose ved fødselen (ACOG, 2019). Selvom de fleste fødsler forløper uten komplikasjoner for mor og barn, kan den kompliseres av hendelser eller tilstander, som kan lede til intrauterin asfyksi og potensielt føre til skader hos barnet. Noen barn har en ekstra sårbarhet som medfører dårligere evne til å tåle stresset en fødsel innebærer. Vekstretarderte barn, barn av en mor med preeklampsi, diabetes eller infeksjon er eksempler på risikosvangenskap, der barnet er mer disponert for intrauterin asfyksi (Salvesen, 2017).

2.3.1 Asfyksi

Begrepet asfyksi betyr egentlig «uten puls» - og henspeiler til den sirkulatoriske kollapsen barnet kan utvikle som følge av alvorlig oksygenmangel under fødselen. Oksygenmangelen kan inntreffe akutt, være kronisk eller sees som en kombinasjon av begge deler. I denne sammenhengen har fosteret et anaerobt stoffskifte i sentrale organer og står i fare for å utvikle hjerte- og hjernesvikt. En regner med at fosteret kan tåle inntil 15-20 minutter i denne tilstanden uten å få varig skade. Dette avhenger av fosterets status, for eksempel om det er vekstretardert eller har en infeksjon (Blix, 2017e).

I den asfyktiske prosessen ved akutt total oksygenmangel skjer det en omfordeling av fosterets blod. Organer som hjernen og hjertemuskulaturen prioriteres på bekostning av nyrer, tarm, hud og muskulatur. I løpet av få minutter skjer en overgang til anaerob metabolisme med forverring av fosterets syre-base-status. pH og pO_2 faller, mens pCO_2 og baseunderskuddet øker. Hjertefrekvensen og blodtrykket faller, og fosteret kan ende i en sirkulatorisk kollaps med alvorlig bradykardi eller hjertestans. Hypoksi-iskemi kan føre til multiorgansvikt. Det antas at hjernesvikt inntreffer etter 10-12 minutter i denne tilstanden, og død etter ca 20-30 minutter, dersom den totale oksygenmangelen vedvarer (Meberg, 2017).

2.3.2 Respiratorisk og metabolsk acidose

Ved reduksjon av venøs tilbakestrømning fra vevene, for eksempel ved navlesnorkompresjon, vil blodgjennomstrømningen gjennom placenta bli redusert. Fosteret får dermed en opphopning av karbondioksid, noe som kjennetegnes en respiratorisk acidose. På navlesnorprøven vil det være lav pH og høy pCO₂ i navlearterien, mens laktat og baseunderskudd (base deficit) er normal. Respiratorisk acidose er vanligvis forbigående og ufarlig for fosteret, men kan også være første trinn i en utvikling mot hypoksi og metabolsk acidose (Blix, 2017e). Det antas at en ren respiratorisk acidose ikke er skadelig for fosteret eller assosiert med nevrologisk skade (ACOG, 2019). Vedvarende redusert oksygentilførsel resulterer i glykogenforbrenning og et anaerobt stoffskifte. I forhold til graden og varigheten av dette hypoksiske stresset dannes melkesyre (laktat) i vevene (ACOG, 2019). Barn født med metabolsk acidose vil ha lav pH-verdi og forhøyet base deficit (BD) i navlesnorarterien. I følge *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) og *American Academy of Pediatrics* (AAP), er lav arteriell navlesnor pH <7,00 og/eller en base deficit (BD) ≥ 12 mmol/ den generelt aksepterte grenseverdien for patologisk acidose (ACOG, 2019; Gillam-Krauer, 2012). Også Norsk gynekologisk forening definerer metabolsk acidose som pH <7,00 og BD ≥12 mmol/l (Yli et al., 2014).

2.3.3 Juridiske aspekter ved fødselsasfyksi

Hjerneskadener etter fødselsasfyksi er et av de områdene som hyppigst leder til klagesaker og juridiske søksmål. Det er opprettet internasjonale kriterier som må være tilstede for at en hjerneskada anses for å skyldes hendelser i fødsel. Kriteriene omfatter tidlig innsettende neonatal encefalopati assosiert med metabolsk acidose (pH under 7,0 og baseunderskudd over 12 mmol/l i navlearterien), apgarskår lavere enn 5 ved 5 og 10 minutter, patologisk CTG (cardio-toko-grafi)-mønster, bildediagnostisk (MR) påvisning av hjerneskada få dager etter fødselen, og utvikling av cerebral parese av typen dystoni (tonusvekslingsyndrom) eller spastisk kvadriplegi (lammelse av alle fire ekstremiteter) (Meberg, 2017).

2.4 Avnavling og syre base prøver fra navlesnor

Blodgassanalyse av navlesnorblod umiddelbart etter at barnet er født gir mulighet til å konstatere objektivt den metabolske statusen til det nyfødte barnet, og få informasjon om fosteret har vært utsatt for oksygenmangel under fødselen, samt alvorlighetsgraden av denne (ACOG, 2019). For at blodgassanalysen skal ha noen verdi, er det nødvendig med presis prøvetakingsteknikk. Ifølge veileder i fødselshjelp skal navlesnorprøvene tas med hepariniserede sprøyter før det er gått 30 sekunder etter barnets fødsel. Prøvene skal tas fra både navlearterie og -vene, og analyseres innen 10 minutter (Yli et al., 2014). For å vurdere prøvens resultat er resultatet fra navlearterie å foretrekke fremfor venen, da arteriell pH og BD gir den mest nøyaktige informasjonen om fosterets syre-basestatus og korrelerer best med nyfødt sykdom. Det skal likevel tas prøve av både navlearterie og – vene, i hovedsak for å påse at det foreligger en arteriell test. Verdien i venen skal alltid være 0,02 høyere enn i arterien, og kan slik brukes til å kontrollere at testresultatet er korrekt (ACOG, 2019). I tillegg til å måle pH verdi måler navlesnorprøven PCO_2 , PO_2 , CO_2 , hemoglobin, og oksygeninnholdet i blodet, mens bikarbonatkonsentrasjonen, oksygenmetningen og BD og/eller BE beregnes. De mest verdifulle parameterne for å tolke den nyfødtes tilstand og prognose er pH og BE/BD (Simhan, 2020).

pH har en begrenset verdi i vurderingen av graden av metabolsk acidose. Bestemmelse av base deficit (BD) står sentralt i vurderingen om et foster har utviklet en metabolsk acidose ved fødsel. BD er et parameter som ikke måles direkte i blodprøvene, men kalkuleres av syre-base apparater ut ifra mål pH og pCO_2 . Base deficit og base excess henviser til den reduserte konsentrasjonen av buffere, primært bikarbonat som er assosiert med metabolsk acidose. Base deficit (BD) kan oversettes som baseunderskudd, base excess (BE), negativt baseoverskudd. Betragtning av BD er nyttig for tolkning av pH i navlearterien fordi en økning i BD skiller acidosen fra å være metabolsk (lav pH og lav bikarbonatkonsentrasjon) fra respiratorisk acidose (lav pH, normal bikarbonatkonsentrasjon). Et navlearterieunderskudd på ≥ 12 mmol/l regnes som terskelen for kalle acidosen for metabolsk, og har er sett i sammenheng med økt risiko for moderat eller alvorlig nyfødtkomplisasjon (Simhan, 2020). Metabolsk acidose defineres som $pH < 7,00$ og $BD =$ eller > 12 . Ved $pH < 7,10$ tyder det på en respiratorisk acidose (Yli et al., 2014).

Av hensyn til barnet anbefales sen avnavling. Så lenge det er pulsasjon i navlesnoen blir barnet forsynt med oksygen. Sen avnavling tilfører barnet ekstra blodvolum og stamceller. Blodvolumet hos den nyfødte har betydning hos det nyfødte barnets blodtrykk som igjen kan påvirke blodtilførselen til vitale organer, samt har en gunstig påvirkning på jernstatus. Ifølge veileder i fødselshjelp er det utarbeidet en prosedyre, hvor sen avnavling kan gjøres samtidig som utførelse av syre-baseprøver (Yli et al., 2014). Ifølge et upublisert forslag til ny veileder i fødselshjelp, har vi ikke evidens for å konkludere i hvilken grad blodprøvetaking av navlesnor påvirker placentalt transfusjon, og om dette har noen betydning for barnet (Blix, upublisert ; Boere, 2015).

2.6 Neonatal mortalitet og morbiditet

Norge er et av verdens tryggeste land å føde barn i. Tall fra WHO viser at den neonatale dødelighetsraten er lav i Norge sammenlignet med resten av Europa, og svært lav sammenlignet med verden forøvrig (WHO, 2019). I 2018 døde det i snitt 1,6 nyfødte i løpet av neonatal perioden per 1000 levendefødte, dette gjør Norge til et av landene i verden med lavest neonatal dødelighet (Helsedirektoratet, 2018). Norge er også blant de landene med lavest tall når det gjelder alvorlig skade hos mor og barn i forbindelse med fødsel (FHI, 2018; Regjeringen, 2008-2009). Uansett hvor høy kvaliteten er på fødsel-og svangerskapsomsorgen, er det i enkelte tilfeller ikke mulig å unngå sykdom eller skade, eller at barnet har en tilstand som er uforenelig med liv (Regjeringen, 2008-2009). I forbindelse med fødselen skjer det i løpet av kort tid store fysiologiske endringer i det nyfødte barnets kropp (Danielsen, 2017). De første levedagene er, sammen med livets avslutningsfase, den perioden i menneskets liv som har mest sykkelighet og størst behov for medisinsk behandling. Omtrent 10% av alle levendefødte barn vil trenge innleggelse på neonatalavdeling i løpet av det de første fire leveukene (neonatalperioden). Sykkeligheten hos nyfødte reduseres av forebyggende tiltak som for eksempel god svangerskapsomsorg, behandling av kroniske sykdommer og risikofaktorer hos den gravide, fostermedisinsk diagnostikk og behandling, samt god overvåking under fødselen og rask intervensjon hvis fosteret står i fare (Meberg, 2017). I dette avsnittet vil jeg gjøre rede for ulike sykdommer som kan opptre hos det nyfødte barnet i neonatalperioden.

2.6.1 Encefalopati

The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) beskriver neonatal encefalopati som et klinisk definert syndrom med forstyrret nevrologisk fungering i de første dagene i livet til spedbarnet. Encefalopati er ofte preget av bevissthetsforstyrrelser, irritabilitet, kramper, i noen tilfeller også hypotoni og svake reflekser med manglende respons på smerte og berøring. Noen av barna kan også ha vanskelighet med å starte og opprettholde normal respirasjon (ACOG, 2019). Encefalopati kan klassifiseres i tre grader. Den mest alvorlige formen, grad 3, medfører størst risiko for nevrologiske følgetilstander som cerebral parese, mental retardasjon, epilepsi og sansedefekter (Meberg, 2017).

Dersom encefalopati utvilsomt er hypoksi relatert brukes betegnelsen hypoksisk-iskemisk encefalopati (HIE). Ved alvorlig hypoksi-iskemi svikter hjernecellenes energibalanse. Det utvikles et ødem i hjernecellene og etter hvert inntreffer celledød. Prosessen leder til et «asfyksisyndrom», HIE. Mens neonatal encefalopati en gang automatisk ble tilstrevet hypoksiske hendelser, er det i dag kjent at dette bare er en av mange mulige årsaker til encefalopati hos nyfødte. Også tilstander som perinatalt hjerneslag samt metabolske eller genetiske avvik kan også lede til encefalopati. Hvorvidt en nyfødt encefalopati kan tilskrives hypoksisk hjerneskade er ofte uklart, men viktig å fastslå (Tan, 2019). Dersom skaden kommer av fødselsasfyksi, kan det være aktuelt med avkjølende behandling (terapeutisk hypotermi), som tar sikte på å forebygge varig hjerneskade. (Klingenberg, 2017; Lemyre, 2018). De fleste tilfeller av neonatal encefalopati er sett i sammenheng med risikofaktorer hos mor eller barn. Eksempler på dette er dårlig placentafunksjon, vekstretarderte barn, akutte intrapartum hendelser som placenta abruptio eller uterusruptur samt operativ forløsning (Tan, 2019).

2.6.2 Kramper

Kramper regnes ikke som en sykdom alene, men som et symptom på nevrologisk forstyrrelse og krever øyeblikkelig medisinsk behandling. Kramper hos nyfødte skyldes ofte påvirkning av hjernen etter fødselsasfyksi, men kan også skyldes andre tilstander som blant annet hypoglykemi, hypokalemi, hypomagnesemi eller cerebrale sirkulasjonsforstyrrelser (Greig, 2014). De fleste krampeanfall oppstår i første leveuke, og fortrinnsvis i de aller første levedøgn. Insidensen av kramper første 48 timer varierer fra 0,9-2,8 per 1000 levendefødte i ulike studier (Meberg, 2017). Kramper hos den nyfødte kan utarte seg ulikt og kan være

vanskeligere å gjenkjenne hos nyfødte enn hos større barn eller voksne (Greig, 2014). Kramper kan manifestere seg som korte episoder med rykninger lokalisert til hele eller deler av kroppen, eller som gjentatte eller vedvarende kramper. Ved siden av rykningene i muskelgrupper, kan det være blikkdeviasjon, tygge- eller smattebevegelser, veiving av armene og syklende bevegelser i beina. Behandlingen retter seg mot å behandle årsaken til krampene (Greig, 2014; Meberg, 2017). Kramper på grunn av cerebral skade ved asfyksi eller encefalitt krever ofte behandling med antiepileptika. Vanligvis gir diazepam og fenobarbital intravenøst (Meberg, 2017). Utfallene for barna med som kramper er sannsynlig avhengig av årsaken og type kramper. Det er sett verre prognose for barn med kramper etter alvorlig asfyksi enn barna som kramper på grunn av metabolske årsaker (fks hypokalemi). Ved mistanke om at årsaken er asfyksi er det viktig med bildediagnostiske undersøkelser, spesielt cerebral MR og ultralydundersøkelse. EEG kan være vanskelig å tolke og patologisk i kun 25% av tilfellene. I dag finnes det god teknologi for langtids-EEG-registrering, som gir større sjanse for å fange patologi (Meberg, 2017).

2.6.3 Mekonium-aspirasjons-syndrom

Mekonium-aspirasjons-syndrom (MAS) er definert som åndedrettsnød hos nyfødte som er født med mekonium tilblandet fostervann, hvis symptomer ikke kan forklares på annen måte. MAS kan presentere seg i varierende alvorlighetsgrad, fra mild respiratorisk distress til livstruende respirasjonssvikt (Garcia-Prats, 2020).

2.6.4 Respiratorisk distressyndrom

Respiratorisk distressyndrom (RDS) er den viktigste formen for respirasjonssvikt i nyfødtp perioden. Sentralt står mangel på surfaktant, et overflatareaktivt stoff som medvirker til å holde lungealveolene åpne. Dette medfører økende sammenfall av lungevev (atelektaser) og oksygeneringsproblemer (Meberg, 2017). RDS rammer hovedsakelig premature barn, og insidensen øker med fallende gestasjonsalder. Barn med neonatal infeksjon, barn født av mødre med diabetes, født med keisersnitt og barn som har aspirert mekonium er mer utsatte enn ellers friske barn. Det finnes også barn med medfødt nedsatt surfaktantproduksjon (Martin, 2020).

2.6.5 Neonatal sepsis

Sepsis er en viktig årsak til morbiditet og mortalitet blant nyfødte. Til tross for at insidensen er lav blant premature og terminfødte, er potensialet for alvorlig sykdom og bivirkninger så stor at helsepersonell bør ha en lav terskel for vurdering og behandling for mulig sepsis hos nyfødte. Metabolske faktorer, inkludert hypoksi, acidose, hypotermi er sannsynlige å være risikofaktorer som er assosiert med sepsis, da disse faktorene antas å forstyrre den nyfødtes immunologiske respons. Sepsis kjennetegnes ved at det nyfødte barnet i løpet av de første 28 levedagene får systemiske symptomer på infeksjon og bakterier i blodet (Edwards, 2019).

2.7 Nevrologisk utvikling

Den nevrologiske utviklingen er en kompleks utvikling som omhandler hjernens evne til å utvikle de nevrologiske banene som er ansvarlige for evnen til å blant annet lære, fokusere, utvikle minner, sosiale ferdigheter og motorikk (ACE, 2019). Nevrologiske utviklingslidelser er en gruppe lidelser der utviklingen av sentralnervesystemet forstyrres. Dette kan manifestere seg som nevropsykiatriske problemer, nedsatt motorisk funksjon, læring, språk og non-verbal kommunikasjon. Eksempler på slike lidelser hos barn er ADHD, autisme, lærevansker, intellektuell funksjonshemming (også kjent som mental retardasjon), atferdsforstyrrelser, cerebral parese, nedsatt syn og hørsel. Mens symptomene noen ganger endres eller utvikler seg etterhvert som barnet blir eldre, er noen funksjonshemninger permanente. Det er mange viktige faktorer som bidrar i den nevrologiske utviklingsprosessen hos hvert enkelt barn. Eksempler på medisinske faktorer kan være hypoksi-relaterte hendelser i forbindelse med fødsel, svært lav fødselsvekt, alvorlig intrauterin vekstretardasjon, prenatal eksponering for alkohol eller narkotiske stoffer, eller hjerneskadene fra hodetraume eller hjerneinfarkter. I tillegg til medisinske faktorer kan barnets nevrologiske utvikling påvirkes av sosiokulturelle, genetiske og miljømessige faktorer (ACE, 2019).

2.7.1 Cerebral Parese

Cerebral parese (CP) er den vanligste årsaken til motorisk funksjonshemming hos barn. CP er en samlebetegnelse på en gruppe forstyrrelser i utviklingen av motorisk funksjon, og forstyrrelser i utvikling av bevegelser, kroppsholdning som forårsaker aktivitetsbegrensninger. De motoriske forstyrrelsene ved CP er ofte ledsaget av avvik i kognisjon, atferdsvansker, epilepsi, eller unormal oppfattelse og bearbeidelse av sanseinntrykk eller problemer med kommunikasjon. Årsaken skyldes en skade i den umodne hjernen. Det kan være medfødte misdannelser eller skade under svangerskap og fødsel, eller i løpet av de første leveår (Lofterød, 2006). Insidensen er omtrent 2 per 1000 levendefødte barn (Barkoudah, 2019). Hvilke utslag diagnosen gir, avhenger av skadens størrelse og lokalisasjon, og det er store variasjoner fra person til person (Lofterød, 2006).

Tidligere antok man at de fleste tilfeller av CP var hypoksi relaterte. Nå er det holdepunkter for at dette bare utgjør en liten andel av tilfellene av CP. Perinatale- prenatale- og postnatale årsaker sees i sammenheng med CP. Misdannelser av hjernen kan oppstå tidlig i fosterlivet, når hjernens struktur dannes, samt senere komplikasjoner under graviditeten som medfører svekket med blod- eller surstofftilførsel. Disse skadene kan skyldes komplikasjoner knyttet til graviditeten, infeksjoner, nedsatt blodtilførsel på grunn av dårlig morkakefunksjon eller en blødning/blodpropp i hjernen av ukjent årsak (Barkoudah, 2019). Det er kjent at vekstretarderte og premature barn har økt risiko for CP. Hjerneskaden kan også oppstå som følge av perinatale infeksjoner eller ubehandlet alvorlig hyperbilirubinemi. Skaden kan også inntreffe postnatalt, blant annet ved infeksjoner i sentralnervesystemet for eksempel hjernehinnebetennelse, samt traumer og i sjeldne tilfeller hjerneinfarkt (Barkoudah, 2019).

2.8 Medikalisering og ulike fødselsparadigmer

Det finnes ulike oppfatninger i synet på fødsel og svangerskap. Vanligvis beskrives to ytterpunkter, det biomedisinske- og det humanistiske- perspektivet. I den vestlige verden er det biomedisinske perspektivet på fødselsprosessen mest utbredt, og fødselen blir vanligvis oppfattet som en medisinsk hendelse. I det biomedisinske synet kan man forklare fødsel som en medisinsk tilstand forbundet med risiko. I det humanistiske perspektivet kan man se på fødselen som en naturlig, biologisk hendelse som enhver frisk kvinne kan beherske, og at fødselshjelpere kun skal gripe inn dersom det er nødvendig. Til tross for at det biomedisinske paradigmet er rådende i Norge, finnes og utøves det andre synet (Blix, 2017c).

Medikalisering er et begrep for at moderne medisin har ekspandert og nå tar seg av stadig flere forhold som tidligere ikke ble regnet som medisinske anliggende. Fødsel er et eksempel på dette fenomenet. For få generasjoner siden var fødselen en ikke-medisinsk hendelse. At fødselskomplikasjoner ikke lenger blir regnet som en skjebne, men noe som kan forebygges og behandles må regnes som en gode. I den vestlige verden er det en stadig økende bruk av teknikker for å igangsette, stimulere og regulere og overvåke og gripe inn i den fysiologiske fødselen. Man kan og se på medikalisering som en uhensiktsmessig bruk av inngrep og teknologi. Intervensjoner kan være livreddende og i noen tilfeller hjelpe kvinner gjennom en vaginal fødsel med fysisk og psykisk helse i behold. Det er når unødvendige inngrep tilbys friske kvinner det inngår i det som kalles medikalisering av den fysiologiske fødselsprosessen (Blix, 2017c). Det hevdes at navlesnorprøven mangler klinisk betydning for friske nyfødte (Wiklund, 2014). Dersom testen mangler klinisk relevans, kan man spørre seg om rutinemessige navlesnorprøver på hele fødepopulasjonen, er en intervensjon som inngår i det som kalles medikalisering av den fysiologiske fødselsprosessen (Blix, 2017c).

I The Lancet serien «midwifery» fra 2014, anbefales et skifte i synet på svangerskap og fødsel fra et ensidig fokus på å finne og behandle risiko og sykdom til at alle skal ha tilgang på kvalifisert hjelp, med flerfaglig samarbeid. Tilgjengelighet, kontinuitet, respekt, kommunikasjon og kulturell kompetanse er viktige verdier. Fødselshjelperne skal fremme fysiologiske, biologiske og kulturelle prosesser, og styrke kvinners egne ressurser, og intervensjon skal bare gjøres når det er nødvendig. Med denne modellen kan en kombinerte det beste fra begge paradigmene. Det vil si å sikre rask og effektiv hjelp til den som trenger det samt støtte den fysiologiske fødselsprosessen, uten unødvendige inngrep. Jordmor skal

Ifølge Lancet modellen ha en avventende holdning og bare intervensjon når det er indikasjon for det (Blix, 2017c; Lancet, 2014).

2.9 Kvalitetskrav til fødselsomsorgen

Svangerskap, fødsel og barseltid er fysiologiske livshendelser som innebærer fysiske og psykiske endringer hos kvinnen. Kvinnens opplevelser og erfaringer, hvordan hun opplever og mestrer fødselen og hvordan hun blir møtt og ivaretatt kan ha betydning for henne i lang tid (Blix, 2017d). I følge st. Meld 12 «en gledelig begivenhet» er formålet med fødselsomsorgen å sikre trygge forløp, at mor og barn kommer gjennom fødselen med best mulig helsetilstand, å minimere komplikasjoner og bidra til en god fødselsopplevelse for kvinnen og hennes partner. For de aller fleste er fødsel av et nytt barn et av livets absolutte høydepunkter. De opplevelsene den fødende har i tiden rundt fødselen, vil ha stor betydning for familiens trivsel og mestringsevne. Regjeringen vektlegger sterkt brukermedvirkning ved utvikling av helsetjenesten, og det foreslås at det skal legges til rette for medvirkning fra brukere og pårørende (Regjeringen, 2008-2009). Arbeidet med veilederen Et trygt fødetilbud – kvalitetskrav til fødselsomsorgen gir et faglig grunnlag for videre utvikling av fødetilbudet. I følge disse kvalitetskravene er målsettingen med fødselshjelpen å unngå unødige inngrep under normal graviditet og fødsel, og intervensjon der det er nødvendig i tråd med kunnskapsbasert praksis (Helsedirektoratet, 2010).

2.10 Kunnskapsbasert praksis

Å utøve kunnskapsbasert praksis er å ta faglige avgjørelser basert på systematisk innhentet forskningsbasert kunnskap, erfaringsbasert kunnskap og pasientens ønsker og behov i den konteksten man befinner seg i (Nortvedt, 2012). Formålet med å utøve kunnskapsbasert praksis er å styrke beslutningsgrunnlaget for fagutøvere i helsesektoren, samt bevisstgjøre hvor vi henter kunnskap fra (Reinar, 2017). I forskningsbasert kunnskap handler det om å finne forskning som er rettet mot hvordan vi kan gi best mulig omsorg eller behandling ved en definert tilstand eller situasjon. I denne sammenhengen er vi opptatt av anvendt forskning, som er rettet mot bestemte praktiske mål eller anvendelser. Det er kunnskap som kan være veiviser i praksisnære eller pasientnære situasjoner i utøvelsen av faget (Nortvedt, 2012). Erfaringsbasert kunnskap er kunnskap som opparbeides gjennom klinisk erfaring, for eksempel skjønn, klinisk blikk eller intuisjon. Det er lett å tenke at jo mer klinisk erfaring vi tilegner oss, desto bedre bli vi som fagutøvere. Dette er en sannhet med visse modifikasjoner. Klinisk ekspertise forutsetter at man kan finne, vurdere og bruke forskningsbasert kunnskap i lys av sin erfaring i møte med den individuelle pasient (Nortvedt, 2012). Brukerkunnskap er den kunnskapen og de ressursene kvinnen representerer. Brukerne skal være med i beslutningen om hvilken helsehjelp som gis. Helsepersonell sin rolle er å legge til rette for gode beslutninger i samarbeid med brukerne, ved å legge både egen erfaring og forskningsbasert kunnskap på bordet (Nortvedt, 2012).

I modellen omslutes kunnskapskildene av en kontekst. Med kontekst menes den settingen der kunnskapsbasert praksis skal settes ut i livet. Konteksten påvirker alle elementene i modellen. Vår erfaringsbaserte kunnskap farges av hvor vi har praktisert, og av hva slags pasienter og kollegaer vi har hatt. Det vil dessuten være slik at den samme forskningsbaserte kunnskapen kan bidra til ulike beslutninger og prioriteringer i ulike praksiser eller kontekster. Å anvende kunnskapsbasert praksis innebærer å sette elementene i modellen sammen i praksis, i møte med individuelle brukere (Nortvedt, 2012).

3.0 Metode

I dette kapitlet vil jeg beskrive systematisk litteraturstudie som metode, samt illustrere hvordan jeg har gått frem i søk- og seleksjonsprosessen for å besvare oppgavens problemstilling. Denne prosessen vil beskrives samt illustreres i tabeller.

3.1 Studiedesign

Jeg vil besvare oppgavens problemstilling gjennom en systematisk litteraturstudie. En litteraturstudie kjennetegnes ved at man gjennom en systematisk tilnærming tilstreber å svare på et identifisert forskningsspørsmål, gjennom å søke, vurdere og analysere relevant litteratur. En omfattende og detaljert litteraturstudie blir referert til som en systematisk oversikt, og det er denne metoden jeg som forfatter har tilstrebet å følge (Aveyard, 2019). En systematisk oversikt er en oversiktsartikkel der forskerne har brukt og beskriver en tydelig og systematisk metode for å finne, kvalitetsvurdere og oppsummere enkeltstudier over samme tema (Nortvedt, 2012). En slik oversikt har til hensikt å svare på forskningsspørsmålet gjennom å identifisere og spore all tilgjengelig litteratur om emne, og kan defineres som et konkret sammendrag av den beste tilgjengelige forskningen innen det definerte emnet (Aveyard, 2019).

Når all litteraturen om et emne sammenslås og sees i lys av, og i sammenheng med annen informasjon, kan dette bidra til ny innsikt. Alle som jobber i helse og omsorgssektoren plikter å holde seg faglig oppdatert. Et viktig prinsipp i kunnskapsbasert praksis er å bruke oppsummert forskning, slik som systematiske oversikter. Mens én enkelt studie kan være misledende (Aveyard, 2019), har en systematisk oversikt til hensikt å gi et balansert bilde av hva forskning har vist om en bestemt problemstilling (Helsebiblioteket, 2016). En god systematisk oversikt gir leserne oversikt over hva som finnes av forskning om et bestemt emne, og informasjonen om kvaliteten på denne forskningen (Nortvedt, 2012).

Ettersom det er ulik praksis for syre-baseprøver fra navlesnor på sykehus i Norge og internasjonalt, er det hensiktsmessig å systematisere forskningen omkring temaet. Dette kan bidra til å gi et balansert bilde av hvilken behandlingsmetode som er best. Systematiske oversikter blir oftest brukt i vurdering av effektspørsmål (Helsebiblioteket, 2016). Jeg vurderer det derfor slik at systematisk litteraturstudie er en godt egnet metode til å besvare oppgavens problemstilling. I starten av denne prosessen gjorde jeg søk i Cochrane library, for

å se etter oppdaterte systematiske oversikter omkring dette temaet. Cochrane library er et eksempel på kilde til systematiske oversikter som har hovedfokus på effektspørsmål (Nortvedt, 2012).

Selvom en systematisk oversikt baserer seg på tidligere forskning, er dette studiedesignet en egen forskning i seg selv og har en spesifikk metode, som kjennetegnes ved at man følger de anerkjente stadiene i forskningsprosessen. Et av kjennetegnene med en systematisk oversikt er at forfatteren følger en streng protokoll for å sikre at gjennomgangsprosessen av litteratur er systematisk, ved å bruke eksplisitte og strenge metoder for å identifisere, kritisk vurdere og syntetisere relevante studier for å svare på forskningsspørsmålet. Først lages en klar problemstilling. Deretter utvikles inklusjons- og eksklusjonskriterier for å vurdere hvilken informasjon som hentes inn og brukes i oversikten, og for å sikre at bare studier som er relevante for forskningsspørsmålet inkluderes. Basert på dette utvikles en omfattende søkestrategi for å finne all relevant litteratur om emnet (Aveyard, 2019). Forfatteren skal så kritisk vurdere de relevante studiene i henhold til forhåndsbestemte kriterier for å vurdere kvaliteten og validiteten av den identifiserte forskningen, dette for å sikre at bare studier av høy kvalitet som er relevante for problemstillingen inkluderes (Aveyard, 2019). Kritisk vurderingsevne gjør det mulig å systematisk vurdere forskningens pålitelighet og relevans. Sjekklistene for kritisk vurdering er tilgjengelig i blant annet *Critical Appraisal Skills Programme (CASP)* (CASP, 2018). Til slutt skal alle funnene fra de inkluderte funnene trekkes sammen og kombineres gjennom en systematisk tilnærming, for eksempel i en metanalyse (Aveyard, 2019). I de neste avsnittene vil jeg belyse hvordan jeg har gått frem i denne prosessen.

3.2 Etisk overveielse

Ettersom dette er en systematisk litteraturstudie som baserer seg på allerede publisert litteratur er det ikke behov for hensyn til spesifikke etiske overveielser. De inkluderte studiene i oppgaven er fagfellevurdert og har tatt hensyn til etiske overveielser.

3.3. Inklusjons- og eksklusjonskriterier

For å avgrense og tydelig definere hvilken forskning jeg som forfatter ser etter, har jeg utviklet inklusjons- og eksklusjonskriterier. Dette for å sikre at kun forskning som svarer direkte på problemstillingen tas med i oversikten (Aveyard, 2019). For å systematisere forskningsspørsmålet har jeg delt opp problemstillingen etter PICO-modellen (Nortvedt, 2012). Dette er illustrert i tabellen under. Tabellen utdypes i avsnittet under.

3.3.1 Tabell over inklusjons og eksklusjonskriterier

	<u>Inklusjonskriterier spørsmål 1</u>	<u>Inklusjonskriterier spørsmål 2</u>	<u>Eksklusjonskriterier</u>
<u>Populasjon</u>	Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	
<u>Eksposisjon</u> (Intervensjon)	Nyfødte som utsettes for syre-base prøver fra navlesnor.	Nyfødte som utsettes for lav pH målt i syre-base prøver fra navlesnor. Herunder pH <7,2, <7,1 eller <7,0.	
<u>Sammenlikning</u>	Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver fra navlesnor.	nyfødte med normal pH målt i navlesnorprøve.	
<u>Utfall</u>	Studier som viser utfall for barnet: (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID). Studier som sier noe om utfall for mor: (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).	Studier som viser utfall for barnet:(Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) Studier som sier noe om utfall for mor: (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).	Studier som ser på testens egenskap / prediktive verdi.
<u>Studiedesign</u>	Kohorter RCT	Kohorter RCT	Kvalitativ forskning. Tverrsnittstudier. Kasus- kontrollstudier.
<u>Annet</u>	Artikler på engelsk, norsk, dansk, svensk.	Artikler på engelsk, norsk, dansk, svensk.	Forskning eldre enn 10 år. Fremmedspråklige artikler.

3.3.2 Beskrivelse av inklusjons- og eksklusjonskriterier

For å besvare problemstillingen har jeg tatt utgangspunkt i alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver fra navlesnor, og de som utsettes for eventuelle unormale verdier, fanget opp i denne prøven. For å besvare på den kliniske nytteverdien av å ta denne testen på alle, ser jeg etter nyfødte fra både høyrisiko- og lavrisikopopulasjoner.

Ettersom problemstillingen er todelt har jeg delt opp eksposisjonen (intervensjonen) og sammenlikningen i to deler. I første del av problemstillingen er eksposisjonen alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver fra navlesnor. Her blir sammenlikningen de nyfødte som ikke utsettes for prøven. I besvarelsen av problemstillingens andre del, er eksposisjonen de barna som utsettes for unormale verdier, målt på navlesnorprøven. Jeg har valgt å ta utgangspunkt i arteriell pH som eksposisjon, da dette anses som den mest pålitelige parameteren en har til å vurdere den nyfødtes tilstand og prognose (Simhan, 2020). I denne sammenhengen vil jeg sammenligne utfallene med barna som ikke utsettes for lav pH-verdi i navlesnor, altså de med normale prøver. Ifølge norske og internasjonale retningslinjer er pH verdi $<7,00$ den generelt aksepterte grenseverdien for patologisk acidose. Ettersom studier også har sett en sammenheng mellom dårlige utfall for barn med pH $<7,1$ og at en normal pH anses for å være $>7,2$ har jeg valgt å inkludere studier som opererer med pH $<7,0$, $<7,1$ og $<7,2$ (Simhan, 2020; Yeh et al., 2012).

Utfallsmålene er de samme i både første og andre del av problemstillingen. Utfallsmålene har jeg delt opp i to hoveddeler, henholdsvis utfall for barnet og mors tilfredshet. Under utfall for barnet vil jeg begrense utfallsmålene til «neurodevelopment» som på norsk kan oversettes som avvik i nevrologisk utvikling, samt neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, encefalopati og cerebral parese. Neonatalperioden defineres som barnets første levemåned (Blix, 2017b). «Bayley Scales of Infant Development» (BSID) er en metode for å vurdere barns kognitive, språklige, sosiale og motoriske utvikling (Richter, 2013). Jeg ønsker å se etter forskning som bruker BSID som verktøy i måling av barnets nevrologiske utvikling, men vil ikke ekskludere forskning som ikke bruker BSID. Ettersom det finnes en systematisk oversikt om temaet fra 2010, har jeg ekskludert forskning som er eldre enn 10 år, da studier eldre enn dette bør være inkludert i Malin et al. Jeg har ekskludert artikler på andre språk enn norsk, svensk, dansk og engelsk. Mors tilfredshet kan fremkomme i forskning som ser om prøvene påvirker for eksempel tilknytning, men jeg ekskluderer ikke andre utfall som kan si noe om mors tilfredshet.

Jeg ønsker data som er målbare og vil derfor ekskludere kvalitativ forskning. Jeg vil og ekskludere forskning som sier noe om testens egenskap, altså hvor god den er. Studier som ser på prøvens sensitivitet og spesifisitet blir derfor ekskludert, da dette faller utenfor oppgavens begrensning.

Ettersom problemstillingen i denne systematiske litteraturstudien er et spørsmål om effekt og prognose skal jeg se etter kohorter. Kohortstudier har gjerne et prospektivt design, da det følges en gruppe mennesker (en kohort) framover i tid (prospektiv). Her observerer forskerne hvilke sykdommer eller problemer som oppstår hos de «eksponerte» og de «ikke-eksponerte». Jeg vil også se etter randomiserte kontrollerte studier (RCT). RCT-studier er studiedesign der deltakerne er tilfeldig fordelt til en intervensjonsgruppe og kontrollgruppe, der det sammenlignes utfall i de ulike gruppene. RCT studier anses som å være gullstandarden for å vurdere effekt av tiltak (Nortvedt, 2012). Andre studiedesign ekskluderes.

3.4 Søkeprosessen

Datamaterialet er samlet inn gjennom systematiske søk i databaser. For at materialet skal være håndterbart i forhold til oppgavens begrensning, har jeg valgt å begrense søket til to databaser, Cinahl og Medline/PubMED. Dette er databaser som dekker en stor bredde forskning innen medisin, sykepleie- og jordmorfag (Nortvedt, 2012). Søkene ble gjort 19 mai 2020 under veiledning fra bibliotekar ved OsloMet.

Ettersom jeg har ønsket å finne all forskning omkring temaet, har jeg i søket kombinert ulike MeSH-emneord sammen med tekstord. Tekstord er ord i tittel, sammendrag eller i fulltekst. Emneord er standardiserte ord som beskriver innholdet i artikler, bøker og andre publikasjoner. Både Medline og Cinahl er databaser som bruker standardiserte emneord. Kombinasjonen av emneord og tekstord gir dermed et større treff (Helsebiblioteket, 2016). For å kombinere søkeord har jeg brukt kombinasjonsordene AND og OR. OR utvider søket ved å gi treff på artikler som inneholder enten det ene eller det andre søkeordet. For eksempel «acid base analysis» OR «blood gas». AND avgrenser søket ved kun å gi treff på artikler der begge søkeordene er med, for eksempel «blood gas analysis» AND «umbilical cord» AND «newborn» (Nortvedt, 2012). Et eksempel fra søkehistorikken som illustrerer kombinasjonen av ulike tekstord og emneord (MH) med AND og OR er: «MH infant, newborn» OR «newborn» AND «MH umbilical cord» AND «MH blood gas analysis» OR «MH hydrogen-ion concentration». Det fantes ingen MeSH-termer for navlesnorprøve, derfor kombinerte jeg blant annet «umbilical cord» med «blood gas analysis».

Jeg har gjort et bredt litteratursøk med få avgrensninger for å dekke mest mulig forskning. Søkeordene i gruppen populasjon og eksposisjon ble kombinert ved «AND». Tidlig i søkeprosessen inkluderte jeg konkrete utfallsmål som «neurodevelopment» og «mothers satisfaction» i søket, men dette ga svært få treff. Derfor har utelatt utfallsmål fra søket. I søket i Medline brukte jeg MeSH-termer og tekstord for «cohort studies» og «randomized controlled trials». Etter søket var gjort, begrenset jeg funnene til artikler som kun var på dansk, engelsk, norsk og svensk (Helsebiblioteket, 2016). Dette søket ga et treff på 462 artikler. I søket i Cinahl brukte jeg ikke MeSH-termer for studiedesign og språk, da det ga svært begrenset med treff. Søket i Cinahl ga et treff på tilsammen 493 artikler. Hele søkehistorikken ligger som vedlegg til oppgaven. Se vedlegg nr 1.0 Søkehistorikk.

3.5 Seleksjonsprosessen

Etter søket i databasene satt jeg igjen med 955 artikler som jeg overførte til et EndNote bibliotek. I tillegg til å bruke dupliseringsverktøyet i EndNote, så jeg manuelt gjennom alle artiklene for å kontrollere at alle dupliserte artikler ble identifisert. Noen av artiklene måtte jeg slette manuelt, da programmet ikke fanget opp alle duplikatene. Jeg gikk manuelt gjennom alle dupliserte artikler og kontrollerte at de hadde likt DOI- eller volum nummer. Etter duplisering satt jeg igjen med 857 artikler, som jeg tok med videre i første trinn av seleksjonsprosessen.

3.5.1 Trinn 1- seleksjon etter tittel og abstrakt

Som første ledd i seleksjonsprosessen identifiserte jeg relevante artikler basert på tittel og abstrakt. Artiklene med tittel jeg anså som relevant, eller der jeg var i tvil om dens relevans, leste jeg abstraktet. De artiklene jeg anså som svært treffende så jeg gjennom referanselisten, for å identifisere flere aktuelle artikler. Noen av artiklene jeg identifiserte som relevante i trinn 1 hadde ikke abstrakt. Disse har jeg tatt med videre i trinn 2. De artiklene anså som relevante til å svare på problemstillingen lagret jeg i en egen mappe i EndNote biblioteket og tok med videre i trinn 2 av seleksjonsprosessen. Totalt ble 857 artikler screenet etter tittel og abstrakt.

3.5.2 Trinn 2- vurdering av artikkel i fulltekst

I trinn 1 identifiserte jeg 50 artikler som potensielt relevante. En av artiklene hadde jeg funnet i en av de andre studienes referanseliste. Jeg lastet disse ned i fulltekst for å lese hele artikkelen, og vurdere de opp mot mine inklusjons- og eksklusjonskriterier. Artiklene som møtte inklusjonskriteriene, ble inkludert i oversikten. Arbeidet med å vurdere artiklene opp mot inklusjons- og eksklusjonskriterier ligger vedlagt i oppgaven. Se vedlegg 2.0.

3.5.3 Trinn 3- kritisk vurdering av artikler

Et svært viktig trinn i arbeidet med en systematisk oversikt er å kritisk vurdere artiklene og vurdere risiko for systematiske skjevheter (bias) i hver enkelt studie. Jeg har gjort en kritisk vurdering av alle de identifiserte artiklene. I dette arbeidet har jeg benyttet meg av sjekkliste for kohortstudier fra nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (Kunnskapssenteret, 2015). Denne sjekklisten er inspirert av «*12 questions to help you make sense of cohort study*» fra

Critical Appraisal Skills Programme (CASP, 2018). Dette arbeidet ligger vedlagt i oppgaven, se vedlegg 3.0.

3.6 Dataanalyse og -uttrekk

Fra inkluderte studier har jeg trukket ut og illustrert informasjon om studienes metode, deltakere, tiltak, samt kvalitet på studien. Jeg har trukket ut resultatene i henhold til elementene i PICO skjemaet, som illustrerer de utfallsmålene jeg har valgt ut til å besvare problemstillingene (Helsebiblioteket, 2016). Til slutt er funnene fra de inkluderte studiene som er identifisert og innarbeidet i oversikten trukket sammen gjennom en systematisk tilnærming. Sammenstilling av resultatene fra inkluderte studier fremkommer i en beskrivende oppsummering, samt tabeller (Helsebiblioteket, 2016). Jeg planla ikke å gjøre en metaanalyse av resultater, om studiene tillot det, ettersom dette krever software som ikke var tilgjengelig for meg.

4.0 Resultat og analyse

I dette kapitlet vil jeg redegjøre for resultatene fra inkluderte studier. Informasjon om studienes studiedesign, deltakere, tiltak og kvalitet er trukket ut og illustrert i dette kapitlet. Jeg har trukket ut resultatene i henhold til inklusjons- og eksklusjonskriterier som fremkommer i PICO skjemaet, som illustrerer de utfallsmålene jeg har valgt ut til å besvare oppgavens problemstillinger (Helsebiblioteket, 2016).

4.1 Beskrivelse av inkluderte studier

Etter søk i databasene Medline og Cinahl fikk jeg et treff på tilsammen 955 artikler. 50 artikler ble identifisert som potensielt relevante på bakgrunn av tittel og abstrakt. Etter å ha lest disse i fulltekst og vurdert dem nøye opp mot inklusjons- og eksklusjonskriterier, satt jeg igjen med 5 studier, og totalt 401 287 nyfødte. I søket fant jeg ingen RCT studier som besvarer spørsmål 1 eller 2. Jeg har inkludert fem kohortstudier som alle besvarer spørsmål 2 i problemstillingen.

På neste side har jeg illustrert seleksjonsprosessen i et flytskjema, hvor jeg tydeliggjør hvor mange treff det var etter søk i de ulike databasene, samt illustrert antall studier jeg har plukket ut for videre kvalitetsvurdering, samt begrunnelse for ekskludering av studier (PRISMA, 2009).



4.1.1 PRISMA 2009 Flow Diagram

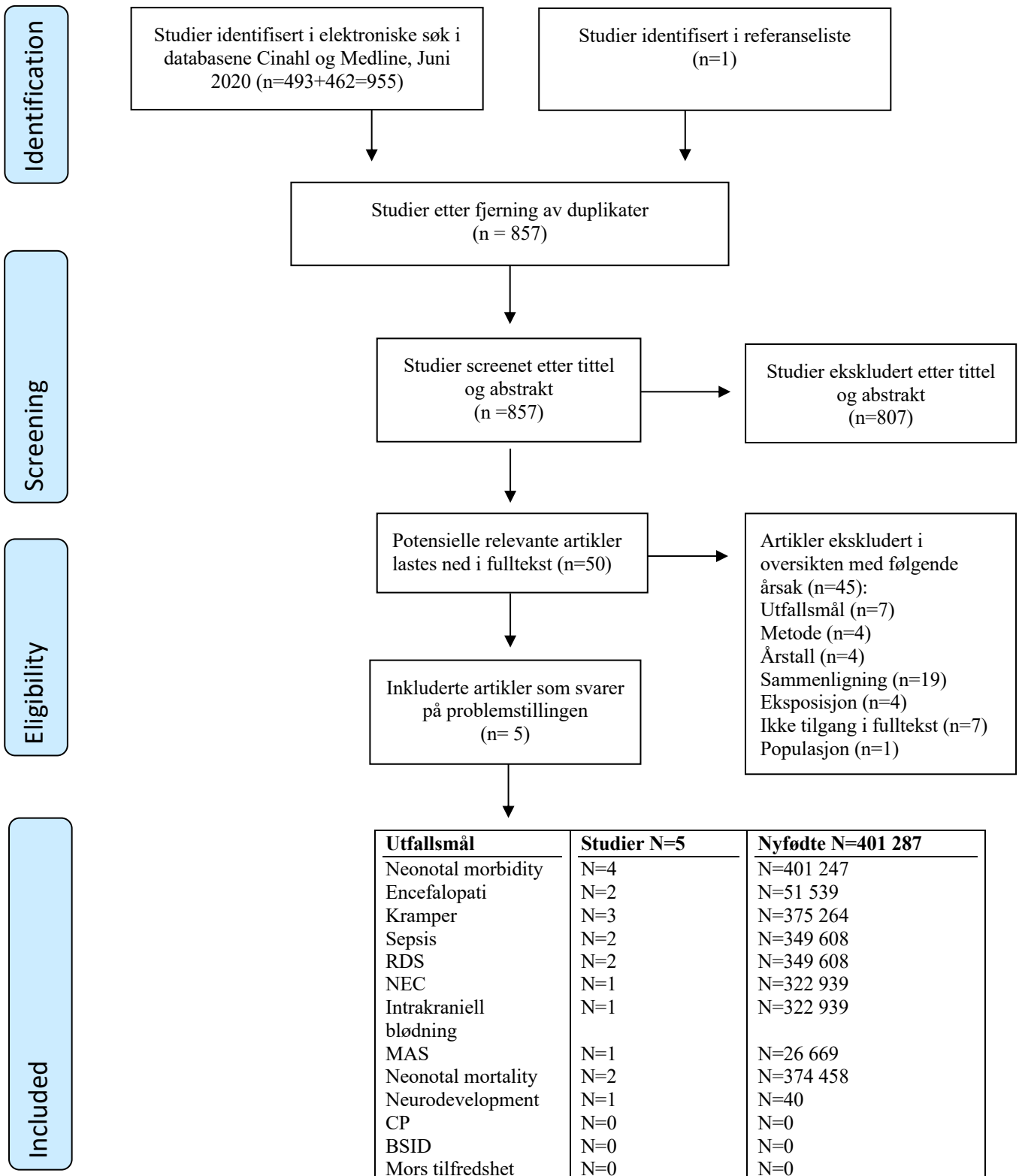


Fig 1. Flytskjema over seleksjonsprosessen (PRISMA, 2009).

4.1.2 Oppsummering av inkluderte studier

Ahamadpour-Kacho et al., fra 2015 er en iransk studie. Studien inkluderte 120 nyfødte barn, født til termin, forløst med sectio fra en høyrisiko-mor. Studien sammenlignet utfallene kramper og hypoksisk iskemisk encefalopati (HIE) for barn med pH under 7,2 og over 7,2 (Ahmadpour-Kacho et al., 2015).

Kayani et al., 2013, er en engelsk studie. Dette var den eneste av de inkluderte studiene som så på pH verdi i navlesnor og barnets nevrologisk utvikling. I denne studien var det inkludert 40 nyfødte, alle med en gestasjonsalder over 34 uker, og uten kliniske tegn på asfyksi. De sammenlignet utfallene for barn med pH lavere eller lik 7,0 og over 7,0 (Kayani et al., 2014).

Morgan et al., er en amerikansk studie fra 2015. Denne studien inkluderte 322 939 nyfødte barn, med gestasjonsalder >35 uker, født i hodeleie, uten medfødte misdannelser. Denne studien så på utfall som neonatal mortalitet, samt neonatal morbiditet målt på intrakraniell blødning, kramper, nekrotiserende enterekolitt (NEC), respiratorisk distress syndrom (RDS) og sepsis. Morgan et al., sammenlikner utfall mellom barn født med arteriell pH lavere enn 7,0 og 7,0 og høyere. (Morgan, Casey, Bloom, McIntire, & Leveno, 2015).

Sabol et al., 2016 fra USA. Sammenlignet pH verdi i navlesnor og utfall blant barn født med en apgarskår høyere enn 7 etter 5 minutter. Utfallene var neonatal morbiditet målt på mekonium- aspirasjons-syndrom (MAS), respiratorisk distress syndrom (RDS) og sepsis. Denne studien inkluderte 26 669 nyfødte, og hadde en pH grenseverdi på pH over og under 7,0 samt over og under 7,1 (Sabol & Caughey, 2016).

Yeh et al., er en engelsk studie fra 2012. I denne studien ble pH verdi i navlesnor og utfall for barnet sammenlignet på tvers av hele pH scalaen. For å bruke resultatene i denne besvarelsen har jeg satt en cut-off på pH over og under 7,0 samt over og under 7,1. Utfallene er målt på encefalopati med kramper og/eller død innen 4 uker, encefalopati med kramper innen 24 timer, samt encefalopati med kramper. Studien inkluderte 51 519 nyfødte barn, med gestasjonsalder over 37 uker, uten medfødte misdannelser (Yeh et al., 2012).

4.1.3 Tabell over inkluderte studier

Forfatter, årstall, sted. (Metodisk kvalitet)	Studiedesign, studiens hensikt	Populasjon (n=antall, inklusjonskriterier, tidsperiode, relevante demografiske data)	Ekspisjjon (pH-verdi)	Utfallsmål
Ahamadpour -Kacho et al., 2015, Iran. (Middels kvalitet).	Kohortstudie, Sammenligner lav pH og normal pH verdi i navlesnor og ser på utfall hos barnet.	N= 120. Inklusjonskriteriene var barn til termin, forløst med sectio, av en høy-risiko-mor, med gyldig NS-prøve. Barn med prenatal infeksjon eller medfødte misdannelser ble ekskludert. Fødslene fant sted mellom nov 2011 og jun 2012. Demografiske data, barn ^b: <i>Vekt, i gjennomsnitt, lav pH:</i> NR. <i>Vekt, i gjennomsnitt, normal pH:</i> 3204g (Ingen signifikant forskjell i vekt mellom gruppene p=0,622). <i>GA, gjennomsnittlig antall uker+dager, lav pH:</i> 39+1. <i>GA, gjennomsnittlig antall uker+dager, normal pH:</i> 38+1. Demografiske data, mor ^b: <i>Maternell alder, gjennomsnittlig antall år lav pH:</i> 28,8. <i>Maternell alder, gjennomsnittlig antall år, normal pH:</i> 25. <i>Fødsningsmetode:</i> Alle er forløst med sectio. <i>BMI:</i> NR. <i>Komplikasjoner i fødsel/svangerskap:</i> Høy-risiko-mor, definert etter <i>neonatal resuscitation program</i> (NPR) (Kattwinkel, 2011.) Fremkommer ikke hvilke komplikasjoner mødrene har vært utsatt for.	pH >7,2 pH <7,2	Hypoksisk iskemisk encefalopati (HIE) Kramper
Kayani et al., 2013. England. (Middels-/ mangelfull kvalitet).	Kohortstudie. Undersøker langsiktige utfall av barn med navlesnor- pH <7,0, uten andre tegn på asfyksi.	N=40. Inklusjonskriteriene var alle barn, GA >34, uten kliniske tegn på asfyksi. Fødslene fant sted mellom jun 2004-jan 2009. Demografiske data, barn ^b: <i>GA, gjennomsnittlig antall dager, lav pH:</i> 278. <i>GA, gjennomsnittlig antall dager, normal pH:</i> 280. <i>Gjennomsnittlig vekt for barn med lav pH:</i> 3125g. <i>Gjennomsnittlig vekt for barn med normal pH:</i> 3714g. <i>Fødselsvekt under 10 persentilen, lav pH:</i> 35% ^a <i>Fødselsvekt under 10 persentilen, normal pH:</i> 5% ^a <i>Forløst med sectio, gjennomsnittlig forskjell mellom gruppene:</i> 0. Demografiske data, mor: <i>BMI, alder:</i> NR. <i>Komplikasjoner i svangerskap/fødsel=</i> NR (Tilfeller med placenta abruptio, alvorlig antepartum-blødning, patologisk ctg forårsakende umiddelbar forløsning ble regnet som «evidence of asphyxia» og ble ekskludert).	pH ≤ 7,0 pH >7,0	Neurodevelopment ved 2-års alder. Målt med ASQ-score: Grovmotorikk Finmotorikk Kommunikasjon Problemløsning Sosiale ferdigheter
Morgan et al, 2015, USA. (Middels kvalitet).	Kohortstudie. Ser på forekomst av acidose, obstetriske komplikasjoner og utfall for barna.	N=322 939. Inklusjonskriteriene var barn med GA >35, i hodeleie, uten medfødte misdannelser, samt gyldig NS-prøve. Tvillinger ble ekskludert. NS-prøvene ble rutinemessig tatt på alle barn. Fødslene fant sted mellom jan 1988-des 2013. Demografiske data, barn: <i>Vekt:</i> NR. Demografiske data, mor ^a: <i>Alder under 15 år lav pH:</i> 1,1% <i>Alder under 15 år normal pH:</i> 0,5% <i>Alder mellom 15-35 år lav pH:</i> 89,9% <i>Alder mellom 15-35 år normal pH:</i> 94,1% <i>Alder over 35 år lav pH:</i> 9% <i>Alder over 35 år normal pH:</i> 5,4% <i>Paritet:</i> Nullipara lav pH: 9% Nullipara normal pH: 5%. <i>Multipara lav pH:</i> 91%, Multipara normal pH: 95% <i>Forløsningsmetode, BMI:</i> NR.	pH <7,0 pH ≥ 7,0	Intrakraniell blødning Kramper Nekrotiserende enterekolitt (NEC) Neonatal død Respiratorisk distress syndrom (RDS) Sepsis

Forfatter, årstall, sted. (Metodisk kvalitet)	Studiedesign, studiens hensikt	Populasjon (n=antall, inklusjonskriterier, tidsperiode, relevante demografiske data)	Eksposisjon (pH-verdi)	Utfallsmål
Sabol et al, 2016, USA. (Middels kvalitet)	Kohortstudie. Sammenligner pH verdi i navlesnor og utfall, blant barn født med 5 min Apgar score <7.	N=26 669 nyfødte. Inklusjonskriteriene barn til termin, uten medfødte misdannelser, samt apgar score >7 etter 5 min. Tvillinger ble ekskludert. NS-prøvene ble rutinemessig tatt av alle barn. Fødsleene fant sted mellom 1990-2009. Demografiske data, mor ^a: (Demografiske data gjelder pH lavere/høyere enn 7,1) <i>Paritet: Nullipara:</i> lav pH: 3,1%, normal pH:96,9%. <i>Multipara:</i> lav pH: 3,8%, normal pH: 96,2%. <i>Alder under 35 år:</i> lav pH: 3,2%, normal pH: 96,8%. <i>Alder over 35 år:</i> lav pH: 4,3%, normal pH: 95,7%. <i>GDM:</i> lav pH: 3,4%, normal pH: 96,6%. <i>Ingen GDM,</i> lav pH: 4%, normal pH: 96%. <i>PE:</i> lav pH: 3,4%, normal pH: 96,6%. <i>Ingen PE:</i> lav pH: 3,4%, normal pH: 94,6%. <i>Kronisk HT:</i> lav pH 3,4%, normal pH: 96,6% <i>Ingen kronisk HT:</i> lav pH 3,8%, normal pH: 96,2% <i>Offentlig forsikring:</i> lav pH: 3,4%, normal pH: 96,6% <i>Privat forsikring:</i> lav pH: 3,1%, normal pH: 96,9% <i>Rase, «hvit»:</i> lav pH:4,0%, normal pH: 96,0% <i>Rase, «svart»:</i> lav pH: 3,6%, normal pH: 96,4% Demografiske data, barn ^a: (Demografiske data gjelder pH < 7,1 og < 7,0). <i>Vekt, GA:</i> NR. <i>Forsløringsmetode: Sectio,</i> <7,1: 5,8%, <7,0: 1,0%. <i>Operativ forløsning:</i> <7,1: 4,3%, <7,0: 0,5%. <i>Vaginal fødsel:</i> <7,1: 2,8%, <7,0: 0,3%.	pH ≤ 7,0 pH >7,0 og pH ≤ 7,1 pH >7,1	Mekonium-aspirasjonsyndrom (MAS) Respiratorisk distress syndrom (RDS) Sepsis
Yeh et al, 2012, England. (Middels kvalitet)	Kohortstudie. Sammenligner pH verdi i navlesnor, på tvers av hele pH scalaen, og ser på utfall for barnet.	N=51 519. Inklusjonskriteriene var levendefødte barn, Gestasjonsalder (GA) >37, uten medfødte misdannelser, med gyldig navlesnorprøve (NS-prøve). Tvillinger ble ekskludert. Det ble tatt rutinemessige NS-prøver i tilfeller der kvinnen hadde vært tilkoblet kontinuerlig fosterovervåkning, mekonium-tilblandet fostervann, eller anenatale komplikasjoner. Fødsleene fant sted mellom 1991-2009. Demografiske data, barn: NR (Not reported). Demografiske data, mor: NR.	pH >7,00 pH ≤7,00 Og pH ≤ 7,10 pH >7,10	Encefalopati med kramper og/eller død <4 uker, encefalopati med kramper <24 t, encefalopati med kramper

^a Data er presentert i %; ^b Data er presentert i gjennomsnitt; N=antall; NR=Not reported; GDM=Gestasjonsdiabetes mellitus; PE=Preeklampsi; NS-prøver= Navlesnorprøver; GA=Gestasjonsalder i uker+dager, hvis ikke annet oppgitt; BMI=Body mass index; HT=hyttertensjon

4.3 Kritisk vurdering av inkluderte studier

Som nevnt i metodekapittelet er det gjort en kritisk vurdering av de inkluderte studienes metodiske kvalitet. I arbeidet med dette har jeg benyttet meg av sjekkliste for kvalitetsvurdering av kohortstudier fra nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (Kunnskapssenteret, 2015). En utfyllende beskrivelse av begrunnelse for valgt kvalitetsnivå ligger vedlagt i oppgaven. Se vedlegg 3.0

Ahmadpour-Kacho et al (2015): Studien har tatt hensyn til flere viktige demografiske karakteristikk herunder barnets vekt, gestasjonsalder og forløsningsmetode. Alle barna er født av en mor som er definert som høy-risiko. Det kommer ikke frem hvilke risiko-faktorer som var tilstede, noe jeg anser som en svakhet med studien. Forskerne kunne også oppgitt mors BMI, samt det var en signifikant forskjell i maternell alder, noe de kunne tatt høyde for. Det som også trekker studiens metodiske kvalitet ned er en relativt liten populasjon, kun 120 deltakere. Studien er prospektiv, den beskriver en pålitelig prøvetaking samt innhenting av informasjon om utfall på barnet, noe jeg anser som styrker ved studien. Det kommer uklart frem om noen har falt fra. Det fremkommer heller ikke om forskeren har vært blindet. Dette er faktorer jeg mener er mindre viktig, ettersom at utfall som kramper og hypoksisk iskemisk encefalopati gjerne ikke fortolkes. På bakgrunn av dette vurderer jeg studien til å være av middels kvalitet (Ahmadpour-Kacho et al., 2015).

Kayani et al., (2014): De inkluderte barna er valgt fra samme fødepopulasjon. Det var ingen signifikant forskjell i gestasjonsalder eller forløsningsmetode. Gruppene var ulike i vekt, men dette har de tatt høyde ved å justere justert p-verdi etter vekt, noe som er en styrke med studien. Fremkommer at forskerne har notert flere viktige karakteristikk under maternell demografi som alder, paritet og obstetrisk sykehistorie på den inkluderte populasjonen, men det er ikke presentert i studien, så her er forskjellene uklare. Ved vurdering av barnets nevrologisk utvikling har de brukt ASQ, er et standardisert screeningsverktøy til dette formålet. Skjemaet er fylt ut av barnets foreldre, men svarene ble konvertert til standardiserte bestått/ikke-bestått score. Jeg vurderer dette som en pålitelig innhenting av informasjon om barnets nevrologiske status. Det som trekker studien vesentlig ned er antallet deltakere (N=40). Det var 20 barn i kasegruppen og 20 barn i kontrollgruppen. Jeg vurderer det slik at utfallsmål som nevrologisk utvikling er relativt sjeldent, og det kan tenkes at studiens konklusjon kunne vært annerledes dersom de hadde inkludert flere barn. ASQ er et verktøy som kan brukes fra barnet er 1 mnd til 5 ½ år (ASQ, 2020). Jeg har derfor vurdert det som

uklart om oppfølgingstiden har vært lang nok, ettersom de har undersøkt barnet ved 2 års alder, og det er uvisst om resultatene i studien kunne vært annerledes dersom de hadde fulgt barna frem til 5 års alder. Derfor vurderer jeg kvaliteten på studien som middels/mangelfull (Kayani et al., 2014).

Morgan et al., (2015): Dette er en studie med mange styrker. Det var signifikante forskjeller mellom gruppene når det kom til alder og paritet, men dette har de justert resultatene etter. Den store populasjonen som er inkludert i studien trekker kvaliteten vesentlig opp. Totalt var 322 939 nyfødte inkludert, 1265 nyfødte i eksposisjonsgruppen og 321 674 i kontrollgruppen. Studien har til hensikt å estimere metabolsk acidose og vurdere dets tilknytning til obstetriske komplikasjoner, så vel som å vurdere dets tilknytning til neonatal mortalitet og morbiditet. I forhold til denne oppgavens problemstilling er det en svakhet at studien ikke har med informasjon om vekt og gestasjonsalder (GA) på barna, spesielt når de har inkludert barn med GA fra 35 uker og over. De kunne også tatt høyde for flere faktorer hos mor, som for eksempel BMI og vurdert disse som mulige forvekslingsfaktorer. Det kommer uklart frem om studien prospektiv eller retrospektiv. De gjør heller ikke rede for om forskerne har vært blindet. Ettersom utfall som kramper, død og sepsis er resultater som vanligvis ikke feiltolkes, vurderer jeg dette som en mindre alvorlig svakhet. På bakgrunn av dette vurderer jeg denne artikkelen av høy/middels kvalitet (Morgan et al., 2015).

Sabol et al (2016): Denne studien har med mye informasjon om maternell demografi. Savner likevel flere demografiske data som mors BMI, samt flere data om barnet som vekt og gestasjonsalder. Jeg vurderer det slik at vekt på barnet er en viktigere faktor enn rase, forsikringstype eller paritet, og vurderer det som en svakhet at dette ikke er tatt høyde for. I denne studien er det flere områder som kommer uklart frem. Dette gjelder blant annet frafallsanalyse, beskrivelse av prøvetakingen, eller om forskerne var blindet. Jeg vurderer dette som mindre relevante faktorer da det trolig ikke ville endret studiens konklusjon. En vesentlig styrke med studien er at det er et stort antall deltakere som er inkludert, 26 669 nyfødte. Derfor vurderer jeg artikkelen som middels kvalitet (Sabol & Caughey, 2016).

Yeh et al (2012): Dette er en studie med mange styrker. Det er en svært stor fødepopulasjon, 51 519 nyfødte. En svakhet at 123 155 barn møtte inklusjonskriteriene, men de hadde en prøvetakings rate på 52,4%. Studien har ikke tatt hensyn til mulige forvekslingsfaktorer, konfundere, som kan påvirke utfallet. Eksempler på dette kan være barnets vekt, mors alder

eller BMI, eller eventuelle risikofaktorer i svangerskapet og under fødselen. Selvom studien undersøker om pH inntraff samtidig som neonatal mortalitet og en rekke utfall under neonatal morbiditet som kramper og encefalopati, er det ikke tilstrekkelig bevis for at hypoksien er årsaken til utfallene. Det kan være en tredje faktor, konfundere som også inntraff samtidig (Fekjær, 2018). De har heller ikke demografiske data som viser om barna som falt fra studien skiller seg ut i forhold til de inkluderte barna. De gjør heller ikke rede for om forskerne var blindet, men jeg vurderer det som lite sannsynlig at dette ville endret studiens konklusjon. På bakgrunn av dette vurderer jeg studiens metodiske kvalitet som middels (Yeh et al., 2012).

4.3.1 Tabell over kritisk vurdering av inkluderte studier

Artikkel	Var gruppene (de eksponerte og ikke-eksponerte i kohorten) sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?	Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon?	Ble den ikke-eksponerte gruppen valgt fra den samme befolkningsgruppen/populasjonen som de eksponerte?	Var studien prospektiv?	Ble eksposisjonen og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene?	Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp?	Er det utført en frafallsanalyse som redegjør for om de som har falt fra skiller seg fra dem som er	Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall?	Er det tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer (konfundere) i studiens design/og eller analyse?	Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for hvem som var eksponert og hvem som ikke var eksponert?	Samlet vurdering
Ahmadpour-Kacho, 2015	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Uklart	Ja	Uklart	Uklart	Middels kvalitet
Kayani et al, 2014.	Uklart	Ja	Ja	Ja	Uklart	Nei	Ja	Ja	Uklart	Ja	Middels / mangelfull kvalitet
Morgan et al, 2015.	Uklart	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Uklart	Middels kvalitet
Sabol et al, 2016.	Uklart	Ja	Ja	Nei	Uklart	Ja	Uklart	Ja	Uklart	Uklart	Middels kvalitet
Yeh et al, 2012.	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Uklart	Uklart	Middels kvalitet

4.4 Presentasjon av resultater fra inkluderte studier

4.4.1 Neonatal mortalitet

4.4.1.2 Beskrivende oppsummering og tabell over neonatal død/ død og encefalopati

To studier undersøkte hvordan det gikk med nyfødte barn med lav pH, målt på neonatal død sammenlignet med barn med normal pH (Morgan et al., 2015; Yeh et al., 2012). Studien til Morgan et al., hadde inkludert 322 939 nyfødte, hvorav 1256 barn var eksponert for lav pH, mens 321 674 barn hadde normal pH. I denne studien satte forfatterene grenseverdien for pH på 7,0. Jeg har vurdert studien til å være av middels kvalitet. Studien viser en signifikant sammenheng mellom pH <7,00 og neonatal mortalitet ($P < 0,001$) (Morgan et al., 2015). Yeh et al., hadde i sin studie inkludert 51 519 nyfødte. Denne studien sammenlignet pH verdi i navlesnor på tvers av hele pH scalaen. For å besvare problemstillingen har jeg satt en cut-off på pH verdi over og under 7,0 samt over og under 7,10. Jeg har vurdert studien til å være av middels kvalitet. Studien viser en signifikant økt risiko for død hos nyfødte med navlesnor pH $\leq 7,0$ (RR: 18,20 KI: 10,50-31,70). Når det gjelder pH verdi $\leq 7,10$ fremkommer det ikke effektstørrelser som beregner hvor stor ulikhet det er mellom gruppene, men vi ser også her en liten, men økt prosentandel av død av barna i gruppen med lav pH (0,94%), enn gruppen med normal pH, (0,22%) (Yeh et al., 2012).

Forfatter, år	Utfallsmål	pH <7.0 n/N (%)	pH \geq 7,0 n/N (%)	P Verdi/ RR (95% KI)
Morgan et al., 2015.	Neonatal død	26/1265 (2,06) (20/1000) ^b	52/321674 (0,016) (0,2/1000) ^b	<,001/ RR:127 (95% KI: 80-243)
Forfatter, år	Utfallsmål	pH \leq 7.0 n/N (%)	pH >7.0 n/N (%)	RR (95% KI)
Yeh et al., 2012.	Encefalopati med kramper/ og eller død	33/1120 (2,95)	119/50399 (0,24)	RR:18,20 (95% KI: 10,50-31,70)*
Forfatter, år	Utfallsmål	pH \leq 7.10 n/N (%)	pH >7.10 n/N (%)	RR (95% KI)
Yeh et al., 2012.	Encefalopati med kramper/ og eller død	52/5555 (0,94)	100/45964 (0,22)	NR

Resultatene er presentert som N=antall (%); ^b-Resultatene er presentert som antall per 1000;

P=0,05; RR, relativ risiko; 95% Konfidensintervall (KI); N=antall; NR=Not reported;

*-RR, relativ risiko; 95% konfidensintervall (KI) gjelder pH $\leq 7,0$

4.4.2 Neonatal morbiditet

4.4.2.1 Beskrivende oppsummering og tabell over encefalopati og kramper

Tre av de inkluderte studiene har sett på lav pH-verdi og utfallsmål som kramper og/eller encefalopati (Ahmadpour-Kacho et al., 2015; Morgan et al., 2015; Yeh et al., 2012).

Ahamadpour-Kacho et al., sin studie hadde inkludert 120 barn, hvorav 60 av barna var eksponert for en lav pH verdi under 7,2, og 60 barn med normal pH, definert som over 7,2.

Jeg har vurdert denne studiens kvalitet som middels. Denne studien viser en signifikant sammenheng mellom hypoksisk iskemisk encefalopati (HIE) og lav arteriell pH i navlesnor ($p=0.002$). Studien finner ingen signifikant sammenheng mellom kramper og lav arteriell pH ($p=0.495$) (Ahmadpour-Kacho et al., 2015). Morgan et al., som referert til ovenfor, viste derimot en signifikant sammenheng mellom pH lavere enn 7,0 og kramper ($P=<.001$) (Morgan et al., 2015). Yeh et al, viser også en signifikant sammenheng mellom pH lik eller lavere 7,0 og encefalopati og kramper både innen 24 timer etter fødsel RR: 30,94 (95% KI: 11,6-85,69, samt utover 24 timer RR: 16,86 (95% KI: 8,45-32,49). Når det gjelder pH høyere og lavere enn 7,1 finnes det ikke effektstørrelser som måler hvor stor ulikhet det er mellom gruppene, men vi ser også at det er en større andel av barna med pH lik eller lavere 7,1 som får encefalopati og kramper sammenlignet med barna med pH høyere enn 7,1 (Yeh et al., 2012). Tabellen er illustrert på neste side.

Forfatter, år	Utfallsmål	pH <7,2 n/N (%)	pH >7,2 n/N (%)	p-verdi / RR (95% KI)
Ahamadpour-Kacho et al., 2015.	Hypoksisk iskemisk encefalopati (HIE)	17/60 (28,3)	4/60 (6,7)	0,002/ NR
Ahamadpour-Kacho et al., 2015.	Kramper	2/60 (3,3)	0/60 (0)	0,466/ NR
Forfatter, år	Utfallsmål	pH <7,0 n/N (%)	pH ≥ 7,0 n/N (%)	p-verdi / RR (95% KI)
Morgan et al., 2015.	Kramper	70/1265 (6)	297/321674 (0,1)	<,001 / RR: 60 (95% KI: 47-77)
Forfatter, år	Utfallsmål	pH ≤7,0 n/N (%)	pH >7,0 n/N (%)	RR (95% KI)
Yeh et al, 2012.	Encefalopati med kramper <24 t	14/1120 (1,25)	45/50399 (0,09)	RR: 30,94 (95% KI: 11,6-85,69)*
Yeh et al., 2012.	Encefalopati med kramper	21/1120 (1,88)	95/50399 (0,19)	RR: 16,86 (95% KI: 8,45-32,49)*
Forfatter, år	Utfallsmål	pH ≤7,1 n/N (%)	pH >7,1 n/N (%)	RR (95% KI)
Yeh et al, 2012.	Encefalopati med kramper <24 t	24/5555 (0,43)	35/45964 (0,08)	NR
Yeh et al, 2012,	Encefalopati med kramper	38/5555 (0,68)	78/45964 (0,17)	NR

Data er presentert i n/N (%); N=antall; P=0,05; RR, relativ risiko; 95% konfidensintervall (KI); NR=Not reported: *- RR, relativ risiko; 95% konfidensintervall (KI) gjelder pH ≤7,0

4.4.2.2 Beskrivende oppsummering og tabell over mekonium-aspirasjonssyndrom (MAS)
 Sabol et al., så også på om det var noen forskjell i mekonium-aspirasjonssyndrom (MAS) hos nyfødte med lav pH sammenliknet med nyfødte med normal pH. Studien viser en signifikant sammenheng mellom MAS ved pH ≤ 7.1 ($P < .005$). Denne sammenhengen var ikke signifikant ved sammenligningen av barn med pH under og over 7,0 ($P = .699$) (Sabol & Caughey, 2016).

Forfatter, år	Utfallsmål	pH $\leq 7,0$ (%)	pH $> 7,0$ (%)	P Verdi / RR (95% KI)
Sabol et al., 2016.	MAS	(1,9)	(0,7)	,699 / RR: NR (95% KI: 0,20-1072)*
Forfatter, år	Utfallsmål	pH $\leq 7,1$ (%)	pH $> 7,1$ (%)	P Verdi / RR (95% KI)
Sabol et al., 2016.	MAS	(1,7)	(0,7)	,005/ NR (95% KI: 1,30-4,53)**

Data er presentert i (%); N=antall; Nr=Not reported

$P = 0,05$; RR, relativ risiko; 95% konfidensintervall (KI). *- Gjelder pH $\leq 7,0$; **- Gjelder pH $\leq 7,1$.

4.4.2.3 Beskrivende oppsummering og tabell over nektrotiserende enterekolitt (NEC) og intrakraniell blødning

Morgan et al., ser også på utfallet for barna som var eksponert for lav arteriell pH verdi, sammenliknet med barn med normale pH verdier, målt på intrakraniell blødning og nekrotiserende enterekolitt (NEC). Studien viser en signifikant sammenheng mellom pH <7,00 og intrakraniell blødning (P=<,001). Det var ingen signifikant sammenheng mellom lav pH og NEC (P=1,0) (Morgan et al., 2015).

Forfatter, år	Utfallsmål	pH <7,0 n/N (%)	pH ≥ 7,0 n/N (%)	p-verdi /RR (95% KI)
Morgan., et al 2015.	NEC	0/1265 (0)	17/321674 (0,01)	1,0 / RR: NR 95% KI: NR

Data er presentert i n/N(%); N=antall; Nr=Not reported.
P=0,05; RR, relativ risiko; 95% konfidensintervall (KI).

Forfatter, år	Utfallsmål	pH <7,0 n/N (%)	pH ≥ 7,0 n/N (%)	p-verdi /RR (95% KI)
Morgan., et al 2015.	Intrakraniell blødning	19/1265 (2)	141/321674(0,01)	<,001 / RR: 34 (95% KI: 21-55)

Data er presentert i n/N(%); N=antall; Nr=Not reported.
P=0,05; RR, relativ risiko; 95% konfidensintervall (KI).

4.4.2.4 Beskrivende oppsummering og tabell over respiratorisk distress syndrom (RDS)

To studier som allerede er referert til ovenfor så på hvordan det gikk med nyfødte som var eksponert for lav arteriell pH verdi, målt på respiratorisk distress syndrom (RDS), sammenliknet med barn med normale pH verdier (Morgan et al., 2015; Sabol & Caughey, 2016). Sabol hadde i sin studie en grenseverdi for pH på 7,0 og 7,1. De inkluderte 26 669 nyfødte, hvorav 133 av barna var eksponert for en pH lavere enn 7,0 og 906 nyfødte med en pH lavere enn 7,1. Sabol viser en signifikant sammenheng med lav pH verdi, både under 7,0 ($P < .001$) og under 7,1 ($P < .001$) (Sabol & Caughey, 2016). Også Morgan et al, viser signifikant sammenheng med lav pH under 7,0 og RDS ($P < .001$) (Morgan et al., 2015). Dette er studier som etter min vurdering har middels kvalitet.

Forfatter, år	Utfallsmål	pH ≤7,0 (%)	pH >7,0 (%)	P-verdi / RR (95% KI)
Morgan et al., 2015.	RDS	172/1265 (14) ^b	1159/321674 (0,4) ^b	<,001 / RR: 38 (95% KI: 33-44)
Forfatter, år	Utfallsmål	pH ≤7,0 (%)	pH >7,0 (%)	P-verdi / RR (95% KI)
Sabol et al., 2016.	RDS	(7,6) ^a	(1,1) ^a	<,001* / RR: NR (95% KI: 2,93-14,28)**
Forfatter, år	Utfallsmål	pH ≤7,1 (%)	pH >7,1 (%)	P Verdi / RR (95% KI)
Sabol et al., 2016.	RDS	(4,7) ^a	(1,0) ^a	<,001*/ RR: Nr (95% KI: 3,10-6,84)***

^aData er presentert i %; ^bData er presentert i n/N(%); N=antall; Nr=Not reported
 $P=0,05$; $P=0,001^*$; RR, Relativ risiko; 95% Konfidensintervall (KI); Gjelder $pH \leq 7,0^{**}$ Gjelder $pH \leq 7,1^{***}$

4.4.2.5 Beskrivende oppsummering og tabell over neonatal sepsis

De samme studiene presentert i avsnittet over undersøker også sammenhengen mellom lav arteriell pH og neonatal sepsis (Morgan et al., 2015; Sabol & Caughey, 2016). Morgan et al, viser en signifikant sammenheng mellom lav pH under 7,0 og neonatal sepsis ($P < .001$) (Morgan et al., 2015). Sabol et al., derimot viser ingen signifikant sammenheng mellom pH under 7,1 og neonatal sepsis ($P = .328$). I Sabol sin studie var det ingen av barna i gruppen med lav pH med sepsis. Derimot var det 0.2% av barna i gruppen med normal pH som utviklet sepsis, men denne sammenhengen var heller ikke signifikant ($P = \text{Nr}$) (Sabol & Caughey, 2016).

Forfatter, år	Utfallsmål	pH <7,0 n/N (%)	pH ≥ 7,0 n/N (%)	P Verdi / RR (95% KI)
Morgan et al., 2015.	Sepsis	10/1265 (0,8) ^b	451/321674 (0,1) ^b	<.001 / RR:6 (95% KI: 3-19)
Forfatter, år	Utfallsmål	pH <7,0 n/N (%)	pH >7,0 n/N (%)	P Verdi / RR (95% KI)
Sabol et al., 2016.	Sepsis	0	-/- (0,2) ^b	NR
Forfatter, år	Utfallsmål	pH ≤7,1 (%)	pH >7,1 (%)	P Verdi / RR (95% KI)
Sabol et al., 2016.	Sepsis	0,4) ^a	(0,2) ^a	,328 / RR:NR (95% KI: 0,60-4,65)*

^aData er presentert i %; ^bData er presentert i n/N(%); N=antall; NR=Not reported
 $P = 0,05$; RR, Relativ risiko; 95% Konfidensintervall (KI); *-Gjelder pH ≤7,1

4.4.3 Nevrologisk utvikling

4.4.3.1 Beskrivende oppsummering og tabell over nevrologisk utvikling

En studie forsket på hvordan det gikk barna med lav pH, målt på nevrologisk utvikling, sammenliknet med barn med normal pH (Kayani et al., 2014). Denne studien inkluderte totalt 40 nyfødte, hvorav 20 av de nyfødte var eksponert for en lav pH og 20 barn med normal pH verdi i navlesnor. Kayani et al., hadde en pH verdi på 7,0 som grenseverdi. Jeg har vurdert studien til å være av middels kvalitet. Studien viser ingen signifikant sammenheng mellom lav pH og nevrologisk utvikling ved 2 års alder, målt ved Ages and Stages Questionnaire (ASQ) (Kayani et al., 2014). ASQ er et foreldre-tilpasset spørreskjema som kan brukes som et verktøy for å vurdere barns nevrologiske utvikling. Spørreskjemaet er ment for barn mellom 2-66 mnd alder, og består av 5 hovedområder, herunder sosiale ferdigheter, problemløsning, kommunikasjon, finmotorikk og grovmotorikk. Studier har vist at ASQ er et presist, kostnadseffektivt og foreldrevennlig instrument for screening og vurdering av barns nevrologiske utvikling. Det har utstrakt bruk i USA og er oversatt på mange språk, deriblant norsk (Singh, 2017). Ifølge resultatene til Kayani et al., var grovmotorikk det domene barna som var eksponert for lav pH kom dårligst ut, sammenliknet med barn med normale pH verdi. Det var en signifikant forskjell i vekt på de inkluderte barna. Da p-verdien ble justert i forhold til vekt, var heller ikke dette domenet signifikant assosiert med lav pH ($P=0,312$) (Kayani et al., 2014).

Forfatter, år	Utfallsmål (basert på ASQ-score)	Unormal pH ≤ 7.00	Normal pH > 7.00	p-verdi (justert p-verdi*) / 95% KI
Kayani et al., 2013.	Unormal generelt ^a	2/20 (10)	1 (5)	1(1*) / (95% KI: -11,1 - 23,5)
	Kommunikasjon ^b	56 (11,5)	58,8 (3,2)	0,330 (0,749*) / (95% KI: -8,5 - 3,0)
	Grovmotorikk ^b	52,3 (7,3)	57,3 (5,0)	0,019 (0,312*) / (95% KI: -9,1 - -0,9)
	Finmotorikk ^b	49,5 (5,8)	51 (9,8)	0,488 (1,000*) / (95% KI: -5,9 - 2,9)
	Problemløsning ^b	50,0 (9,5)	51,5 (9,7)	0,609 (0,620*) / (95% KI: -7,5 - 4,5)
	Sosiale ferdigheter ^b	53 (10,2)	55,8 (8,0)	0,186 (0,875*) / (95% KI: -6,9 - 1,4)

^aResultatene er presentert som N=antall (%);

^bResultatene er presentert som gjennomsnittlig score (SD-standardavvik);

$P=0,05$; (Justert p-verdi etter fødselsvekt under 10th percentilen*); 95% konfidensintervall (KI).

ASQ-score; Maksimal score per domene er 60 poeng. Cut-off for normal verdi er score under: 36,5 for kommunikasjon, 36 for grovmotorikk, 36,4 for finmotorikk, 32,9 for problemløsning og 35,6 for sosiale ferdigheter.

5.0 Diskusjonsdel

I dette kapitlet vil jeg diskutere denne studiens funn opp mot annen forskning, norske og internasjonale retningslinjer, samt kliniske oppslagsverk og pensumlitteratur. Jeg vil diskutere styrker og svakheter med studien, samt resultatenes implikasjon for praksis.

5.1 Diskusjon av funn

I forbindelse med litteratursøket fikk jeg et treff på totalt 955 artikler. Fem av studiene ble inkludert i oversikten. På grunn av mangel på studier som møtte inklusjonskriteriene kan jeg ikke besvare problemstilling nummer 1 direkte. Ingen av de inkluderte studiene sammenligner utfall for mor eller barn i situasjoner navlesnorprøven tas, mot at den ikke tas. Jeg vil bruke de inkluderte studiene til å besvare problemstillingen indirekte, da disse besvarer problemstillingens andre del (spørsmål 2), nemlig *«hvordan går det med nyfødte barn med lav pH på navlesnorprøve målt på neonatal mortalitet, neonatal morbiditet og neurologisk utvikling, sammenlignet med nyfødte med normal pH i navlesnorprøve?»*. En signifikant sammenheng mellom lav pH og mortalitet, morbiditet og neurologisk utvikling, kan tale for testens nytteverdi. Jeg har kun inkludert enkeltstudier, så resultatene må fortolkes med forsiktighet.

De inkluderte studiene viser en signifikant sammenheng eller en assosiasjon mellom lav pH og neonatal mortalitet (Morgan et al., 2015; Yeh et al., 2012). Studiene viste varierende sammenheng mellom lav arteriell pH og utfallsmål som går under neonatal morbiditet, herunder encefalopati, intraventrikulær blødning, kramper, mekonium- aspirasjonssyndrom (MAS), nekrotiserende enterekolitt, respiratorisk distress syndrom (RDS) og sepsis. Her var noen av resultatene signifikant assosiert med lav pH og neonatal morbiditet, mens andre studier viste ikke denne sammenheng (Ahmadpour-Kacho et al., 2015; Morgan et al., 2015; Sabol & Caughey, 2016; Yeh et al., 2012). Kun én av de inkluderte studiene så pH verdi og neurologisk utvikling. Denne studien viste ikke en signifikant sammenheng mellom lav pH og økt risiko for nedsatt neurologisk utvikling (Kayani et al., 2014). I de neste avsnittene vil jeg nærmere diskutere hvert enkelt funn opp mot retningslinjer, pensumlitteratur og kliniske oppslagsverk, samt funn i tidligere forskning.

5.1.1 Diskusjon neonatal mortalitet

De to inkluderte studiene som så på sammenhengen mellom lav pH i navlesnor og neonatal mortalitet viste begge en signifikant sammenheng mellom lav pH henholdsvis $\text{pH} \leq 7,0$ og $< 7,0$ og neonatal mortalitet (Morgan et al., 2015; Yeh et al., 2012). Yeh et al., viste også en noe økt andel mortalitet blant barn født med $\text{pH} \leq 7,1$ sammenlignet med barna med normal pH (Yeh et al., 2012). Disse funnene samstemmer med resultatene i den omfattende systematiske oversikten til Malin et al fra 2010., som viser at barn født med lav pH i navlesnor har signifikant større sjanse for mortalitet, sammenlignet med barn med normale pH verdier. Også en eldre systematisk oversikt fra 1999 viser en sterk assosiasjon mellom lav pH og neonatal mortalitet. Denne oversikten viser også at lav apgarskår og encefalopati grad II og III kan predikere neonatal død, vel så godt som resultatet på navlesnorprøvene (van de Riet et al., 1999).

Funnene som er beskrevet ovenfor samstemmer med både norske og internasjonale retningslinjer om at barn som har kliniske tegn på asfyksi, skal tas navlesnorprøve av (NICE, 2017; Yli, 2014). Lav pH kan være en indikasjon på asfyksi som henspiller på den multiorgansvikten barnet kan utvikle som følge av alvorlig oksygenmangel under fødselen. I denne prosessen kan det i løpet av få minutter skje en overgang til anaerob metabolisme med forverring av fosterets syre-base-status, hvor pH og pO_2 faller, mens pCO_2 og baseunderskuddet øker. Dette kan være årsak til død eller hjerneskade med alvorlige følgetilstander (Klingenberg, 2020). Et paradoks er at i akutte situasjoner hvor det er sannsynlig at fødselsasfyksi er tilstede, kan den bli glemt, eller at andre livreddende tiltak prioriteres på bekostning av syre-baseprøvene. I følge en svensk studie er selektiv syre-baseprøvetaking assosiert med signifikant større sjanse for manglende prøver i høyrisikosituasjoner. Mens når det innføres retningslinjer for å rutinemessig ta navlesnorprøver på alle barn, er det større sjanse for at prøvene også tas i høyrisikosituasjoner (Ahlberg, 2017). Også en studie av White et al., fra 2010 viser at universell prøvetaking av navlesnorprøver var assosiert med signifikant forbedrede resultater i alle markører for metabolsk acidose (pH, BE og laktatverdier). Dette tyder på at rutinemessige navlesnorprøver potensielt kan forbedre perinatal omsorg (White, 2010).

I motsetning til flere internasjonale retningslinjer, foreslår norske retningslinjer at navlesnorprøven rutinemessig skal tas på alle barn (Yli et al., 2014). Malin et al., har i sin

studie skilt mellom en høyrisiko populasjon og en lavrisiko/uselektert eller ikke rapportert populasjon. Det var ikke mulig i Malin et al., å bruke en ren lavrisikopopulasjon som komparator fordi bare én inkludert studie oppfylte kriteriene for denne definisjonen. Resultatene fra Malin et al., viser at blant høyrisikopopulasjonen, var sammenhengen mellom lav pH og neonatal mortalitet signifikant. I den uselekterte populasjonen ble det også funnet en sterk tilknytning mellom lav pH og neonatal mortalitet. Ettersom ingen av de ovennevnte studiene ser på sammenhengen mellom lav arteriell pH og neonatal mortalitet i en ren lavrisikopopulasjon, er det uklart hvorvidt disse resultatene kan overføres til denne gruppen (Malin et al., 2010). Mer forskning er nødvendig for å undersøke denne sammenhengen. Samlet gir de ovennevnte studiene et noe svakt kunnskapsgrunnlag, til å konkludere med at rutinemessige navlesnorprøver på hele fødepopulasjonen er av klinisk relevans. Et viktig poeng er at de inkluderte studiene ikke kan påvise kausalitet. Begrepet kausalitet eller årsakssammenheng, henviser til at selv om to fenomener korrelerer betyr det ikke nødvendigvis at det foreligger kausalitet, da det kan være andre bakenforliggende faktorer som forklarer begge fenomenene (Fekjær, 2018). Det er tenkelig at de inkluderte barna fra en høyrisikogruppe, kan ha andre faktorer tilstede som kan påvirke mortalitetsraten, i like stor grad som pH verdien. Både Yeh og Morgan har noe manglende beskrivelse av eventuelle bakenforliggende faktorer, såkalte konfundere, noe som gjør at jeg har vurdert studiene til å være av middels kvalitet (Morgan et al., 2015; Yeh et al., 2012).

Norge er et av verdens tryggeste land å føde barn i (Helsedirektoratet, 2010). Dette vises blant annet ved at vi er et av landene i verden med lavest neonatal dødelighet (Helsedirektoratet, 2018). Selv om vi har en god og trygg fødselsomsorg kan man alltid utvikle helsetjeneste til å bli bedre, samt ta lærdom av feil og skader. En av nytteverdiene med navlesnorprøvene er at de er viktige for kvalitetskontroll og kvalitetssikring av fødselshjelpen som gis, samt viktige i forskning og publisering av data. Det kan tenkes at ved navlesnorprøvene kan man lære mer om hypoksiprosessen, og bidra til at man kan ta lærdom av feil og skader som skjer. Data fra navlesnorprøvene er også nyttige for forskning og publisering av data, noe som igjen kan bidra til forbedring av fødselsomsorgen over tid (Yli et al., 2014).

5.1.3 Diskusjon neonatal morbiditet

Fire av de inkluderte studiene i oversikten så på utfallsmål som går under neonatal morbiditet. Her menes neonatal morbiditet som encefalopati, intraventrikulær blødning, kramper, mekonium-aspirasjonssyndrom (MAS), nekrotiserende enterokolitt (NEC), respiratorisk distress syndrom (RDS) og sepsis. Assosiasjonen mellom pH verdien og de ulike utfallene varierer. Alle de fire studiene viste en signifikant sammenheng mellom lav pH verdi i navlesnor og noen av utfallsmålene, mens noen utfallsmål var ikke signifikant assosiert med lav pH verdi (Ahmadpour-Kacho et al., 2015; Morgan et al., 2015; Sabol & Caughey, 2016; Yeh et al., 2012). Dette blir nærmere beskrevet i avsnittene under.

Resultatene viser at barn født med en lav pH i navlesnor, har en signifikant større sjanse for encefalopati (Ahmadpour-Kacho et al., 2015; Yeh et al., 2012). Yeh et al., viser også at barn med lav pH er assosiert med økt sjanse for kramper i tillegg til encefalopati (Yeh et al., 2012). Morgan et al., viser om en signifikant sammenheng mellom lav pH og kramper (Morgan et al., 2015). Disse funnene støttes av den systematiske oversikten til Malin et al., som også viser en signifikant sammenheng mellom neonatal morbiditet, målt på hypoksisk-iskemisk encefalopati, og en assosiasjon mellom lav pH og kramper (Malin et al., 2010). Samtidig som at sammenhengen mellom lav pH og kramper og encefalopati er sterk, viser Yeh et al., at den absolutte risikoen for de ovennevnte utfallene er lav, og de fleste nyfødte som får encefalopati og kramper har normale pH verdier (Yeh et al., 2012). Dette samstemmer med funnene til Morgan et al., som viser at selv om barna med lav pH i navlesnor hadde en økt risiko for kramper, er kramper en relativt sjelden komplikasjon som opptrer i omtrent 2 av 1000 tilfeller. Samt at 80% av barna som får kramper i neonatal perioden er født med en normal pH verdi i navlesnor (Morgan et al., 2015). Ahmadpour-Kacho et al., viser imidlertid ingen signifikant sammenheng med lav pH og kramper (Ahmadpour-Kacho et al., 2015). Ahmadpour-Kacho et al., har en liten studiepopulasjon (120 deltakere). Det at disse resultatene om kramper skiller seg fra de andre inkluderte studiene samt den systematiske oversikten til Malin et al., kan ha sammenheng med at kramper er en relativt sjelden komplikasjon blant nyfødte med normal og unormal pH verdi (Morgan et al., 2015). Yeh et al., viser at desto lavere pH verdien er, desto større andel av barna får kramper og encefalopati (Yeh et al., 2012). Ettersom studien til Ahmadpour-Kacho et al., har en høyere grenseverdi på pH (7,2) kan dette forklare at studiene får ulike resultater (Ahmadpour-Kacho et al., 2015).

Både Morgan et al., og Yeh et al., er store kohortstudier som undersøker store fødepopulasjoner. Dette er en styrke ved studiene som øker troverdigheten til resultatene. I likhet med de andre inkluderte studiene i denne litteraturstudien, mangler det også her hensyn til mulige forvekslingsfaktorer. Studiene er derfor vurdert til å være av middels kvalitet. Studiene har ikke sett på viktige faktorer som for eksempel vekt, gestasjonsalder, mors BMI, eller andre risikofaktorer i fødsel eller svangerskapet. Dette er faktorer som tenkelig kan påvirke utfall som kramper og encefalopati blant nyfødte, i tillegg til pH verdien (Tan, 2019). Det er også kjent at kramper kan være endel av sykdomsbildet hypoksisk-iskemisk encefalopati (HIE). Selv om resultatene i de ovennevnte studiene viser at lav pH er assosiert med encefalopati og kramper, kan man også stille spørsmål til hvorvidt krampene skyldes den lave pH verdien, eller skyldes encefalopati (Meberg, 2017). Ettersom de nevnte studiene undersøker sammenhengen i en udefinert- eller høyrisikopopulasjon, er overførbareheten til en lavrisikopopulasjon usikker (Ahmadpour-Kacho et al., 2015; Morgan et al., 2015; Yeh et al., 2012).

Resultatene fra de inkluderte studiene tyder på at arteriell pH kan være et nyttig verktøy for å tidlig identifisere nyfødte med høy risiko for å utvikle respiratorisk distress syndrom (RDS). (Morgan et al., 2015; Sabol & Caughey, 2016). To studier som ble identifisert i søket, men ekskludert fra denne systematiske litteraturstudien da de ikke møtte inklusjonskriteriene, viser lignende resultater (De Bernardo, 2020; Victory, 2003). Victory et al., finner en signifikant sammenheng mellom lav pH (og høy BD) og utviklingen av RDS blant premature barn (Victory, 2003). Det er viktig å påpeke av premature barn fra før av har en økt risiko for å utvikle RDS på grunn av umodenhet i alle organsystemer, spesielt i lunger (Meberg, 2017). Til tross for dette viser studien at jo mer alvorlig acidosen er, desto større andel av barna utvikler RDS, noe som kan tyde på at syre-base statusen ved fødsel er en viktig faktor for å indikere barnets risiko for dette utfallet (Victory, 2003).

I likhet med studien til Sabol et al., undersøkte også Bernardo et al., en lavrisikopopulasjon. Begge disse studiene viser at lav pH selv for barn som tilsynelatende ser friske ut, med normal apgarskår, representerer en risikofaktor for RDS-debut (De Bernardo, 2020; Sabol & Caughey, 2016). Det argumenteres for at rutinemessige navlesnorprøver på friske barn bør avvikles, da det er uenighet rundt hvilken klinisk verdi syre-baseprøver på friske barn har (Wiklund, 2014). Dersom navlesnorprøven mangler klinisk relevans for lavrisikobarn, kan man spørre seg om rutinemessige navlesnorprøver på hele fødepopulasjonen, er en

intervensjon som inngår i det som kalles medikalisering av den fysiologiske fødselsprosessen (Blix, 2017c). Funnene til Sabol et al., og Bernardo et al., viser at nyfødte kan være acidotiske til tross for en normal apgarskår, og at disse barna har en signifikant større risiko for uheldige utfall som RDS sammenliknet med de ikke-acidotiske barn. Dette funnet peker på at navlesnorprøven selv på lavrisikobarn, gir verdifull tilleggsinformasjon om barnets kliniske tilstand (De Bernardo, 2020; Sabol & Caughey, 2016). Også basert på funnene til Malin rettferdiggjøres økt overvåkning av nyfødte født med lav arteriell navlesnor pH, uavhengig av klinisk tilstand, ettersom sjansen for komplikasjoner har vist seg å være høyere i denne gruppe (Malin et al., 2010).

Det er flere utfallsmål under neonatal morbiditet hvor de ulike studiene viser varierende resultater. Morgan et al, viser en signifikant sammenheng mellom lav pH under 7,0 og neonatal sepsis (Morgan et al., 2015). Sabol derimot viser ingen signifikant sammenheng mellom pH under 7,1 og neonatal sepsis (Sabol & Caughey, 2016). Hypoksi er en av mange risikofaktorer som antas å svekke den nyfødtes immunologiske respons og gjøre barnet mer utsatt for infeksjoner. Disse inkluderte studiene har ikke tatt høyde for andre risikofaktorer som for eksempel lav fødselsvekt, hypotermi eller metabolske faktorer, som også kan være risikofaktorer for utvikling av sepsis (Edwards, 2019). Man kan og spørre om resultatene varierer på grunn av ulik grenseverdi for pH. På en annen side viser Sabol & Caughy (2016) en signifikant økt risiko for mekonium-aspirasjonsyndrom (MAS) ved $\text{pH} \leq 7,1$. Denne sammenheng var ikke signifikant ved sammenlikningen av barn med pH under 7,0 (Sabol & Caughey, 2016).

På lik linje med oversikten til Malin et al., finner en av de inkluderte studiene i denne litteraturstudien en signifikant sammenheng mellom lav pH og intraventrikulær blødning (Malin et al., 2010; Morgan et al., 2015). De fleste av de inkluderte studiene i oversikten til Malin et al., var begrenset til premature barn eller barn med fødselsvekt under 2000g. Selvom intraventrikulær blødning kan opptre blant barn til termin, er det fortrinnsvis assosiert med premature barn. Denne sammenhengens overførbarhet til en lavrisikopopulasjon er derfor uklar (Malin et al., 2010). Det var ingen signifikant sammenheng mellom lav pH og NEC (Morgan et al., 2015).

Til tross for svakheter med de inkluderte studiene, foreligger det en sammenheng mellom lav pH og en rekke utfall under neonatal morbiditet (Ahmadpour-Kacho et al., 2015; Morgan et

al., 2015; Sabol & Caughey, 2016; Yeh et al., 2012). Disse funnene støttes av Malin et al., en systematisk oversikt av høy metodisk kvalitet. Samlet sett kan man si at resultatene tyder på at nyfødte har større sjanse for morbiditet i neonatalperioden ved lav pH i navlesnorprøven, og slik rettferdiggjøre økt observasjon og overvåkning av disse nyfødte (Malin et al., 2010). Som tidligere nevnt i diskusjonsdelen, går det igjen i alle de inkluderte studiene at de ikke kan påvise kausalitet. At det er statistisk sammenheng, er ikke tilstrekkelig bevis for at det ene forårsaker det andre (Fekjær, 2018). Selvom flere av studiene kan bevise at lav pH inntraff samtidig som neonatal mortalitet og en rekke utfall under neonatal morbiditet som encefalopati, intraventrikulær blødning, kramper, RDS og sepsis, er det ikke tilstrekkelig bevis for at hypoksien er årsaken til utfallene. Eksempelvis har barn med lav fødselsvekt økt risiko for sykdom og død i forbindelse med fødsel og utvikling av visse sykdommer senere i livet. Forhold hos mor som alder, BMI, levevaner under svangerskapet, eller eventuelle komplikasjoner og sykdom hos mor som infeksjoner, preeklampsi eller svangerskapsdiabetes kan i stor grad påvirke fosteret, og øke risikoen for uheldige konsekvenser for barnet på kort og lang sikt (Salvesen, 2017). Flertallet av de inkluderte studiene har ekskludert barn med medfødte misdannelser, flerlingsvangerskap eller barn født i seteleie, men mangler likevel hensyn til flere sentrale konfundere. Derfor er det behov for at fremtidig forskning ser på navlesnor pH og utfall for barnet på tvers av bestemte populasjoner, for å undersøke nytteverdien av å teste på alle nyfødte.

5.1.2 Diskusjon nevrologisk utvikling

Kayani et al., var den eneste av de identifiserte studiene i denne oversikten som så på lav arteriell pH i navlesnor, og langsiktig nevrologisk utvikling som utfallsmål for barna. Denne studien viste ingen signifikant sammenheng mellom lav pH, på barn uten kliniske tegn på asfyksi, og unormal nevrologisk utvikling ved 2 års alder. I denne studien ble den nevrologiske utviklingen hovedsakelig målt etter kommunikasjon, evne til problemløsning, sosiale ferdigheter og motorikk (Kayani et al., 2014). I likhet med Kayani et al., undersøker også Hafström et al., barn som tilsynelatende er friske ved fødsel, i den art at de ikke har behov for innleggelse eller behandling på nyfødtintensiv i neonatalperioden. Resultatene til Hafström et al., viser at disse barna, selvom de er født med en alvorlig metabolsk acidose, ikke har økt risiko for nevrologiske eller atferdsproblemer, i den art at de trenger henvisning eller pedagogisk støtte i en alder av 6,5 år (Hafström, 2012). Videre indikerer resultatene i denne studien at acidose påvist med lav pH i navlesnorprøven, ikke er assosiert med nedsatt nevrologisk utvikling, med mindre acidosen kombineres med encefalopati (Hafström, 2012). Lignende resultater er også sett i en eldre systematisk oversikt fra 1999 (van de Riet et al., 1999). Denne studien finner en svak assosiasjon mellom lav pH og cerebral parese (CP), men viser at det er sjelden en sammenheng mellom lav pH ved fødsel og utvikling av CP. Også denne studien viser at encefalopati er en sterkere prediktor for utvikling av CP enn lav pH i seg selv (van de Riet et al., 1999). I følge en enkeltstudie av Lee et al., var lav pH et relativt hyppig funn, mens hypoksisk-iskemisk-relatert CP var et sjeldent funn, som bare ble sett hos 1 av de 7111 tilfellene av barn født med lav pH, definert som $<7,1$. Resultatene i denne studien viser at de fleste nyfødte som får nedsatt nevrologisk utvikling har normale pH prøver (Lee, 2020). Dette bekreftes i dagens retningslinjer, som sier at hypoksi-relatert CP kun utgjør et fåtall av alle tilfellene med CP (Barkoudah, 2019).

De ovennevnte studiene strider mot funnene i den systematiske oversikten av Malin et al., som derimot viser at nyfødte som er født med lav pH i navlesnor har en signifikant større sjanse for utvikling av cerebral parese i barndommen (Malin et al., 2010). De ovennevnte enkeltstudiene til Lee et al., Kayani et al., og Hafström et al., er nyere forskning. Man kan derfor spørre seg om det i løpet av denne tidsperioden har blitt bedre fødselshjelp, bedre fosterovervåkning og færre fødselsskader, og dermed færre tilfeller av asfyksi relaterte tilfeller med cerebral parese (Lee, 2020) (Hafström, 2012; Kayani et al., 2014). Studiene til Hafström et al., og Kayani et al., skiller seg fra de andre ovennevnte studiene da disse studiene måler utfall på barn i en lavrisikopopulasjon. De har inkludert som tilsynelatende er

friske ved fødselen, med lav pH på navlesnorprøve som eneste kliniske tegn på asfyksi. Ettersom disse studiene antyder at nevrologiske utviklingsproblemer ikke oppstår ene og alene på grunn av lav pH ved fødsel, taler det mot den kliniske nytteverdien av syre-baseprøver fra navlesnor på lavrisikobarn (Hafström, 2012; Kayani et al., 2014).

Kayani et al., er en studie jeg har vurdert til å være av middels/mangelfull kvalitet ettersom de undersøker en liten populasjon (Kayani et al., 2014). På bakgrunn av dette gir ikke denne studien et godt nok kunnskapsgrunnlag til å si at denne sammenhengen ikke eksisterer, eller at denne enkeltstudien kan motstride Malin et al., sine funn. Også enkeltstudien til Lee et al., har en høy andel høyrisikobarn inkludert i sin studie (Lee, 2020). Overførbarheten av disse funnene til en lavrisikopopulasjon kan derfor være begrenset. Malin et al., er en studie som etter min vurdering har høy metodisk kvalitet. Selv om oversikten til Malin et al., finner en signifikant sammenheng mellom lav pH verdi på syre-baseprøven og cerebral parese, konkluderer de med at det foreligger en usikkerhet knyttet til nødvendigheten av langsiktig oppfølging av barn født med lav arteriell pH. Den observerte assosiasjonen Malin et al., viser mellom lav pH og cerebral parese var i et begrenset antall primærstudier, og til tross for at assosiasjonen var statistisk signifikant, var den kun moderat sterk og basert på studier av varierende kvalitet (Malin et al., 2010). På bakgrunn av funnene jeg har gjort i denne systematiske litteraturstudien er det også i dag behov for flere høykvalitets-studier som undersøker denne sammenhengen.

pH verdien som fremkommer på syre-baseprøven er likevel verdifull ettersom den kan påvirke behandling for å forebygge eventuelle hjerneskader. Terapeutisk hypotermi har vist seg være en effektiv metode for å forhindre varig hjerneskade. I Norge er pH <7,00 i navlearterieblod et av «inngangskriteriene» for denne behandlingen (Klingenberg, 2017). Hjerneskader i kjølevannet av fødselsasfyksi er et av de områdene som hyppigst leder til klagesaker og juridiske søksmål (Meberg, 2017). Det er ofte omstridte medisinske-juridiske debatter om hvorvidt en hypoksiassosiert nevrologisk skade oppstod under fødsel, og i så fall om den kunne forhindres. For at cerebral parese skal være forenelig med en asfyktisk hendelse i fødsel, er verdiene BD >12 mmol/L og pH <7,00 mål på navlesnorprøven et av flere kriterier som skal være tilstede (Ross, 2019). Ettersom verdiene i navlesnorprøvene er en grunnleggende del av utredningen av årsakene til CP-skade, kan navlesnorprøven være viktig i juridiske saker for å avklare om skaden skyldes hendelser i fødsel. På samme måte kan prøven sikre at jordmor eller andre fødselshjelpere har ryggen fri, i tilfeller det har blitt gitt

forsvarlig fødselshjelp og skaden ikke skyldes fødeselsasfyksi (Barkoudah, 2019; Meberg, 2017).

Selvom den omfattende oversikten til Malin et al., viser en klar assosiasjon mellom lav pH og utvikling av cerebral parese, kan heller ikke denne studien påvise årsakssammenheng. Heller ikke den systematiske oversikten til van Riet eller de ovennevnte enkeltstudiene kan påvise kausalitet (Hafström, 2012; Kayani et al., 2014; Lee, 2020; van de Riet et al., 1999). pH verdien gjenspeiler det nyfødte barnets tilstand, som påvirkes av genetiske, prenatale og perinatale faktorer (van de Riet et al., 1999). Selvom studiene undersøker assosiasjonen mellom pH verdien i navlesnorprøven og langsiktige utfall for barnet fremkommer ikke årsaken. Det er kjent at barn med ekstra sårbarhet tåler fødselen dårlig. Dette er viktig å ta høyde for i forskning, ettersom for eksempel vekstretarderte og premature barn har høyere risiko for utvikling av CP (Lofterød, 2006). Dette tydeliggjøres i studien til Lee et al., som illustrerer at det finnes mange andre faktorer disponerer for utvikling av CP, og at de fleste nyfødte som får nevrologisk utviklingsforstyrrelser har normale pH verdier i navlesnor (Lee, 2020). Det er kjent at hjerneskade kan oppstå i forbindelse med dannelsen av hjernens struktur tidlig i fosterlivet, eller andre komplikasjoner prenatalt, perinatalt og postnatalt (Lofterød, 2006). Tidligere antok man at de fleste tilfeller av CP oppstod ved kompliserte fødsler på grunn av fødeselsasfyksi. I dag er det holdepunkter for at dette er en relativt sjeldnere årsak (Barkoudah, 2019).

Det fremkommer i veileder i fødselshjelp at et viktig holdepunkt som taler for verdien av navlesnorprøver er at den kan bidra til å gi realistisk rådgivning til barnets foreldre (Yli et al., 2014). På bakgrunn de inkluderte studien i denne oversikten, samt tidligere forskning, kan man stille seg kritisk til dette argumentet, ettersom det er vanskelig å konkludere med pH kan predikere langsiktige nevrologiske utfall. På bakgrunn av den ovennevnte forskningen kan man si at de fleste barna med lav pH ikke får nedsatt nevrologisk utvikling (Hafström, 2012; Kayani et al., 2014; Lee, 2020; van de Riet et al., 1999). Informasjon om at de fleste barn som med unormale verdier i navlesnorprøven, ikke får cerebral parese eller andre nevrologiske utviklingsavvik, kan være en trygghet for foreldre. Det kan tenkes at dette kan forhindre unødig bekymring som kan være en stor følelsesmessig påkjennelse og muligens også forstyrre tilknytning mellom foreldre og barn.

5.2 Styrker og svakheter i studien

En av flere styrker med denne systematiske litteraturstudien er at jeg har brukt en systematisk og eksplisitt metode for systematiske oversikter. Jeg har hatt klare inklusjons- og eksklusjonskriterier og selektert studiene på en systematisk måte. Søkene er gjort sammen med universitetsbibliotekar. Alle de inkluderte studiene er kritisk vurdert etter nasjonale sjekklister. Jeg har og fått veiledning av universitetslærer som har mye erfaring i systematisk oversikt som metode.

Denne studien har flere svakheter. Det at jeg har vært alene i denne prosessen kan sees på som en svakhet, da søk- og seleksjonsprosessen, og den kritiske vurderingen vanligvis skal gjøres av to forskere. En annen mulig svakhet ved denne studien er at jeg kun har brukt publisert data. Jeg må med dette ta forbehold om at det kan foreligge publikasjons bias. Årsaken til dette er at det er vist at resultater fra studier som viser klare fordeler med en intervensjon, har en tendens til å oftere publiseres enn forskningen som ikke gjør det (Aveyard, 2019). Av de inkluderte studiene er det svært mange forskjellige utfallsmål, for eksempel under neonatal morbiditet. Dette gjør at jeg får ikke sammenlignet resultatene i like stor grad. På grunn av oppgavens begrensning har jeg kun gjort søk i to databaser. Det kan tenkes at det er mye annen relevant forskning i forhold til oppgavens problemstilling, men som ikke har kommet frem i mine søk. Totalt syv av artiklene jeg identifiserte som relevante i seleksjonsprosessen var ikke mulig å laste ned i fulltekst. En annen mulig svakhet med studien er at jeg på grunn av oppgavens begrensning kun har forholdt meg til navlesnorprøvens pH verdi, og ikke tatt stilling til viktigheten av andre parametere som fremkommer i navlesnorprøven.

Som tidligere nevnt i diskusjonsdelen går det igjen i alle de inkluderte studiene at de ikke kan påvise kausalitet. Det er en svakhet at jeg ikke har RCT studier inkludert, da de gjerne i større grad enn kohorter kan påvise kausalitet. Det er svært varierende beskrivelse av den inkluderte populasjonen i de ulike studiene. De fleste inkluderte studier har barn til termin, uten medfødte misdannelser, mens andre studier har ikke spesifisert dette. Kun et fåtall av studiene har tatt høyde for risikofaktorer hos mor, komplikasjoner i svangerskapet, vekt hos barnet og gestasjonsalder. Dette samt varierende størrelser i populasjonene er årsakene til at ingen av de inkluderte studiene er vurdert som høy metodisk kvalitet. På bakgrunn av dette kan man si at de inkluderte studiene har et noe svakt kunnskapsgrunnlag.

5.4 Resultatene implikasjon for praksis

Et av de siste stegene i kunnskapsbasert praksis er å vurdere resultatene implikasjon for praksis, og om kunnskapen kan settes ut i livet. En av styrkene med kohortstudier er at forskningen foregår i en naturlig setting. Dette bidrar til å styrke graden av ekstern validitet, altså at de er generaliserbare til den virkelige verden (Nortvedt, 2012). Ingen av de inkluderte studiene er norske. To er engelske, to er amerikanske og en er fra Iran. Engelsk og norsk fødselshjelp har mange fellestrekk. Jeg som forfatter er mindre kjent med fødselshjelpen som gis i USA og Iran. Også de amerikanske og den iranske studien beskriver at prøvetakingen av navlesnorprøvene gjøres under samme retningslinjer som norske praksis. Det er derfor tenkelig at selv om det kan være ulikheter i fødselshjelpen i Norge og Iran, samt Norge og USA, er resultatene overførbare og relevante for norsk praksis.

I henhold til kvalitetskravene til fødselsomsorgen, som fremkommer i et «trygt fødetilbud» samt Lancet modellen, skal man unngå unødige inngrep under normal graviditet og fødsel, og bare intervenere der det er nødvendig, og i tråd med kunnskapsbasert praksis (Helsedirektoratet, 2010; Lancet, 2014). Resultatene fra denne studien gir ikke tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag for å si at navlesnorprøven er en nødvendig intervensjon på alle barn. Det trengs mer forskning til, større kohortstudier av høy kvalitet, samt RCT studier. Ettersom denne litteraturstudien ikke følger alle kravene til en systematisk oversikt, er det også behov for en oppdatert og mer omfattende systematisk oversikt, som sammenstiller kunnskap over nytteverdien av syre-baseprøver på alle nyfødte. Dette ville vært et viktig bidrag for å arbeide kunnskapsbasert (Nortvedt, 2012).

Denne systematiske litteraturstudien har også identifisert flere kunnskapshull der det er behov for mer forskning. Det mangler forskning som ser på direkte konsekvenser av at navlesnorprøven tas. Ingen av studiene sammenligner utfall for barnet i situasjoner der prøven tas, mot at den ikke tas. Jeg har heller ikke identifisert studier som ser på mors tilfredshet i forhold til at prøvene tas, eller om syre-baseprøvene kan være en forstyrrende intervensjon. I følge st. Meld 12 «en gledelig begivenhet» vektlegger regjeringen sterkt brukervedvirkning ved utvikling av helsetjenesten, og det foreslås at det skal legges til rette for medvirkning fra brukere og pårørende (Regjeringen, 2008-2009). Helsepersonell sin rolle er å legge til rette for gode beslutninger i samarbeid med brukerne, ved å legge både egen erfaring og forskningsbasert kunnskap på bordet (Nortvedt, 2012). Derfor er det behov for forskning som undersøker mors opplevelse med prøvetakingen.

Likevel gir funnene en indikasjon på at syre-baseprøven har en verdi. Resultatene som fremkommer i denne systematiske litteraturstudien bekrefter norske og internasjonale retningslinjer om at syre-baseprøven er viktig å ta i høyrisikosituasjoner, der det er mistanke om asfyksi ((Yeh et al., 2012; Yli et al., 2014). Likeså viser funnene i denne litteraturstudien at prøvene kan fange opp nyfødte med en ekstra sårbarhet, og som kan ha behov for mer overvåkning og oppfølging i neonatalperioden (Morgan et al., 2015; Sabol & Caughey, 2016). Denne kunnskapen kan være veiviser i praksisnære eller pasientnære situasjoner i utøvelsen av jordmorfaget, men må ses i lys av erfaringer om navlesnorprøver fra jordmødre, barne- og fødselsleger, og fødekvinnen (Nortvedt, 2012). Ettersom dette fremkommer i enkeltstudier med middels kvalitet, samt studiene ikke kan bevise årsakssammenheng mellom pH verdien og utfallet for barna, må resultatene tolkes med forsiktighet.

6.0 Konklusjon

Ingen av de fem inkluderte studiene i denne systematiske litteraturstudien svarte direkte på spørsmål 1 i problemstillingen, «Hvilken klinisk verdi har syre-base prøver fra navlesnor for mor og barn?». De inkluderte studiene sammenligner utfall for nyfødte født med lav pH i navlesnor, mot de født med normale pH verdier, og svarer dermed indirekte på problemstilling 1, samt direkte på spørsmål 2 i problemstillingen, nemlig «hvordan går det med nyfødte barn med lav pH på navlesnorprøve målt på neonatal mortalitet, neonatal morbiditet og nevrologisk utvikling, sammenlignet med nyfødte med normal pH i navlesnorprøve?». I henhold til studienes resultat er det en signifikant sammenheng mellom lav pH og neonatal mortalitet. Studiene viste varierende sammenheng mellom lav arteriell pH og utfallsmål som går under neonatal morbiditet, herunder encefalopati, intraventrikulær blødning, kramper, mekonium- aspirasjonssyndrom (MAS), nekrotiserende enterekolitt, respiratorisk distress syndrom (RDS) og sepsis. Her var noen av resultatene signifikant assosiert med lav pH og neonatal morbiditet, mens andre studier viste ikke denne sammenhengen. Det var ingen signifikant sammenheng mellom lav pH og nedsatt nevrologisk utvikling for barn ved 2 års alder.

En signifikant sammenheng mellom lav pH og mortalitet og morbiditet i neonatalperiode kan tale for testens nytteverdi. Det er likevel et for svakt kunnskapsgrunnlag til å konkludere med at syre-base prøver er nyttig å ta på alle barn. To av de inkluderte studiene har undersøkt sammenhengen mellom pH verdi og utfall i en lavrisikopopulasjon. De resterende studiene undersøker en udefinert- eller høyriskopopulasjon. Overførbarheten av disse resultatene til en lavrisikopopulasjon er derfor uklar. Etersom jeg kun har inkludert enkeltstudier og alle vurdert til å være av middels kvalitet, må resultatene fortolkes med forsiktighet. Ingen av de inkluderte studiene har tatt tilfredsstillende nok hensyn til mulige konfundere. Dette viser at det i fremtiden er behov for større og bedre kohortstudier, samt RCT studier, som tar hensyn til flere bakenforliggende faktorer hos mor og barn. Det er også behov for en større og mer omfattende systematisk oversikt omkring temaet, ettersom min litteraturstudie kun inneholder søk i to databaser og ikke følger alle kravene til en systematisk oversikt. Fremtidig forskning bør rettes mot utfall mot barn i en ren lavrisikopopulasjon, for å undersøke nytteverdien av at navlesnorprøven tas også i denne gruppen. Det er også behov for flere studier med langsiktig oppfølging av de inkluderte deltakerne, for å vurdere nevrologiske utfall for barna med lav pH i navlesnor. Denne systematiske litteraturstudien har også avdekket flere kunnskapshull. Det

er ikke identifisert forskning som sammenligner utfall for barnet i situasjoner der prøven tas, mot at den ikke tas. Det er heller ikke identifisert studier som undersøker mors tilfredshet med prøvetakingen eller om det foreligger eventuelle ulemper med at prøvene tas. Forskning som undersøker disse faktorene kan bidra til å fylle kunnskapshullet om hvorvidt syre-baseprøvene bør tas på alle barn eller ikke. En ny oppdatert systematisk oversikt over nytteverdien av navelstrengsprøve til alle vil være et viktig bidrag for å arbeide kunnskapsbasert, men denne forskningen må også ses i lys av erfaringer om syre-baseprøvene fra jordmødre, barneleger og fødekvinner.

7.0 Referanseliste

- ACE. 2019. Health: Neurodevelopmental Disorders. In U. S. E. P. Agency (Ed.), 3 utg ed. United States Environmental Protection Agency (EPA): America's Children and the Environment (ACE).
- ACOG, A. 2019. *Neonatal Encephalopathy and Neurologic Outcome, Second Edition* Washington, DC The American College of Obstetricians and Gynecologists, American Academy of Pediatrics
- Ahlberg, M. E., C. Johansson, S. Cnattingius, S. Stephansson, O. . 2017. A policy of routine umbilical cord blood gas analysis decreased missing samples from high-risk births. *Acta Paediatrica. Nurturing the Child* 106(1): 43-48.
- Ahmadpour-Kacho, M., Zahedpasha, Y., Hagshenas, M., Rad, Z. A., Nasser, B. S., & Bijani, A. 2015. Short Term Outcome of Neonates Born With Abnormal Umbilical Cord Arterial Blood Gases. *Iranian Journal of Pediatrics*, 25(3): 1-6.
- ASQ. 2020. ASQ-3. Brookes publishing co: ASQ. Ages & Stages Questionnaires.
- Aveyard, H. 2019. *Doing a literature review in health and social care. A practical guide.* London: Open University Press. MC Graw Hill Education.
- Barkoudah, E. G., L. . 2019. Cerebral palsy: Epidemiology, etiology, and prevention. *UpToDate.*
- Blix, E. 2017a. Fødselens dynamikk. In A. T. Brunstad, E. (Ed.), *Jordmorboka. Ansvar, funksjon og arbeidsområde.* , 2 utg. ed.: 435-441. Oslo: Cappelen Damm Akademisk.
- Blix, E. 2017b. Perinatal epidemiologi. In A. T. Brunstad, E. (Ed.), *Jordmorboka. Ansvar, funksjon og arbeidsområde.* , 2 utg. ed.: 83-89. Oslo: Cappelen Damm Akademisk.
- Blix, E. 2017c. Ulike syn på svangerskap og fødsel. In A. T. Brunstad, E. (Ed.), *Jordmorboka. Ansvar, funksjon og arbeidsområde:* 51-55. Oslo: Cappelen Damm akademisk, 2017.
- Blix, E. 2017d. Å fremme normal fødsel. In A. T. Brunstad, E. (Ed.), *Jordmorboka. Ansvar, funksjon og arbeidsområde.* , 2 utg. ed.: 424-432. Oslo: Cappelen Damm Akademisk.
- Blix, E. N., B. Overrein, H. Kessler, J. Myklestad, K. Nistov, T.L. Jettestad, M. . upublisert Fosterovervåking under fødsel, avnavling og syre-baseprøver fra navlesnor.
- Blix, E. Ø., P. Tegnander, E. . 2017e. Metoder for fosterovervåking under fødselen. In A. B. o. E. Tegnander (Ed.), *Jordmorboka. Ansvar, funksjon og arbeidsområde:* 507-520. Oslo: Cappelen Damm akademisk, 2017.
- Boere, I. R., A.A.W. Wallace, E. Harkel, A.D.J.T. Haak, M.C. Morley, C.J. Hooper, S.B. te Pas, A.B. . 2015. Umbilical blood flow patterns directly after birth before delayed cord clamping. *ADC Fetal & Neonatal edition*, 100(2).

- CASP. 2018. Critical Appraisal Skills Programme (CASP) Cohort study Checklist. .
- Danielsen, K. E. 2017. Det friske nyfødte barnet. In A. T. Brunstad, E. (Ed.), *Jordmorboka. Ansvar, funksjon og arbeidsområde.* , Vol. 2 utg. : 635-655. Oslo: Cappelen Damm Akademisk.
- De Bernardo, G. D. S., R. Giordano, M. Sordino, D. Buonocore, G. Perrone, S. . 2020. Predict respiratory distress syndrome by umbilical cord blood gas analysis in newborns with reassuring Apgar score. *Italian Journal of Pediatrics*, 46(20).
- de Vries, L. S. L., L.M. . 2020. Germinal matrix hemorrhage and intraventricular hemorrhage (GMH-IVH) in the newborn: Pathogenesis, clinical presentation, and diagnosis. *UpToDate*.
- Edwards, M. S. 2019. Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants: UpToDate.
- Fekjær, S. B. 2018. *Statistikk i praksis* (1 utg ed.). Oslo: Gyldendal Akademisk.
- FHI. 2018. Helse under svangerskap, fødsel og i nyfødtp perioden, *Folkehelse rapporten, Helse under svangerskap og fødsel.* : Folkehelseinstituttet.
- Garcia-Prats, J. A. 2020. Clinical features and diagnosis of meconium aspiration syndrome. *UpToDate*.
- Gillam-Krauker, M. C., B.S. . 2012. Neonatal Hypoxia and Seizures. *Pediatrics in Review*, 33(9).
- Greig, C. 2014. Trauma during birth, haemorrhages and convulsions. In J. R. Marshall, M. (Ed.), *Myles Textbook for Midwives*, 16 utg. ed.: 629-643. Scotland: Churchill Livingstone Elsevier.
- Hafström, M. E., S. Blad, S. Norén, H. Renman, C. Rosén, K-G. Kjellmer, I. . 2012. Developmental Outcome at 6.5 Years After Acidosis in Term Newborns: A Population-Based Study. *PEDIATRICS* 129(6).
- Helsebiblioteket. 2016. Kunnskapsbasert praksis In M. Holtermann (Ed.), Vol. 2016.
- Helsedirektoratet. 2010. Et trygt fødetilbud - Kvalitetskrav til fødselsomsorgen.
- Helsedirektoratet. 2018. Fødsel - dødelighet i nyfødtp perioden, *Nasjonalt kvalitetsindikatorsystem: Kvalitetsindikatorbeskrivelse* Helsedirektoratet.
- Høyer, K. 2011. Hva er teori, og hvordan forholder teori sig til metode? In S. K. Vallgård, L. (Ed.), *Forskningsmetoder i folkesundhetsvidenskap*: Munksgaard Danmark.
- Kattwinkel, J. 2011. . *Textbook of Neonatal Resuscitation* (6 utg ed.). USA: American Academy of Pediatrics og American Heart Association.

- Kayani, S. I., Joo Tan, M., Shaw, N. J., Dewhurst, C., Titman, A., Lancaster, G., & Alfirevic, Z. 2014. Two-year outcomes for infants with low cord pH at birth. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 27(10): 1010-1014.
- Klingenberg, C. G., H.J. Selberg, T. Yli, B. Solevåg, A.L. . 2020. Perinatal asfyksi og resuscitering av nyfødte, *Veileder i fødselshjelp* Legeforeningen.
- Klingenberg, C. S., R. Moster, D. Tølløfsrud, P.A. Stiris, T. . 2017. Terapeutisk hypotermi ved perinatal asfyksi. *legeforeningen*.
- Kunnskapssenteret. 2015. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. In N. k. f. helsetjenesten (Ed.), 4 reviderte utg ed. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten.
- Lancet, T. 2014. Midwifery. *The Lancet*.
- Lee, J. H. J., J. Park, H. Kim, S-Y. Kwon, D.y. Choi, S-J. Oh, S-y. Roh, C-R. . 2020. Umbilical cord arterial blood gas analysis in term singleton pregnancies: a retrospective analysis over 11 years. *Obstetrics & Gynecology science*, 63(3).
- Lemyre, B. C., V. . 2018. Hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy . *Pediatrics Child Health*, 23(4): 285–291.
- Lofterød, B. A., G.L. Raftemo, A.E.R. Solheim, S.O. Aarli, Å. . 2006. Cerebral parese. In N. barnelegeforening (Ed.), *Pediatriveiledere*. Helsebiblioteket.
- Lundberg, C. Ø., Pål. Klingenberg, Claus. . 2013. Avnavling ved fødsel – praksis ved norske fødeinstitusjoner. *Tidsskriftet den norske legeforening*, 133(22).
- Malin, G. L., Morris, R. K., & Khan, K. S. 2010. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ: British Medical Journal (Overseas & Retired Doctors Edition)*, 340(7756): c1471-c1471.
- Martin, R. 2020. Overview of neonatal respiratory distress: Disorders og transition: UpToDate.
- Meberg, A. D., R. . 2017. Det syke nyfødte barnet In A. T. Brunstad, E. (Ed.), *Jordmorboka. Ansvar funksjon og arbeidsområde* 656-694. Oslo: Cappelen Damm Akademisk.
- Morgan, J. L., Casey, B. M., Bloom, S. L., McIntire, D. D., & Leveno, K. J. 2015. Metabolic Acidemia in Live Births at 35 Weeks of Gestation or Greater. *Obstetrics & Gynecology*, 126(2): 279-283.
- NICE. 2014. Intrapartum Care
- Care of Healthy Women and Their Babies During Childbirth: NICE National institute for Health and Care Excellence.

- NICE. 2017. Intrapartum care for healthy women and babies Vol. 2014: NICE guideline - National Institute for Health and Care Excellence.
- Nortvedt, M. W. J., G. Graverholt, B. Nordheim, L.V. Reinart, L.M. . 2012. *Jobb kunnskapsbasert! En arbeidsbok* (2 utg ed.). Oslo: Akribes.
- PRISMA. 2009. PRISMA 2009 Checklist. **PRISMA TRANSPARENT REPORTING of SYSTEMATIC REVIEWS and META-ANALYSES.**
- Regjeringen. 2008-2009. St.meld. nr. 12 - en gledelig begivenhet - Om en sammenhengende svangerskaps-, fødsels-, og barselomsorg. In H.-o. omsorgsdepartementer (Ed.).
- Reinart, L. M. B., E. . 2017. Kunnskapsbasert praksis. In A. T. Brunstad, E. (Ed.), *Jordmorboka. Ansvar, funksjon og arbeidsområde.* , 2 utg. ed.: 66-78. Oslo: Cappelen Damm Akademisk.
- Richter, J. V., L. . 2013. Måleegenskaper ved den norske versjonen av Bayley Scales of Infant and Toddler Development (BSID, BSID-II, BSID-III). *PsykTestBarn*, 3.
- Ross, M. G. 2019. Threshold of metabolic acidosis associated with newborn cerebral palsy: medical legal implications. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 220(4): 348-353.
- Sabol, B. A., & Caughey, A. B. 2016. Acidemia in neonates with a 5-minute Apgar score of 7 or greater - What are the outcomes? *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 215(4): 486.e481-486.
- Salvesen, K. J o. D., R. . 2017. Fødsler som krever ekstra oppfølging. In A. T. Brunstad, E. (Ed.), *Jordmorboka. Ansvar, funksjon og arbeidsområde.* , Vol. 2 utg.: 536-563. Oslo: Cappelen Damm Akademisk.
- Sand, O. S., Ø.V. Haug, E. Bjålie, J.G. Toverud, K.C. . 2011. *Menneskekroppen. Fysiologi og anatomi.* (4 utg. ed.). Oslo: Gyldendal Akademisk.
- Simhan, H. 2020. Umbilical cord blood acid-base analysis at delivery. In C. J. B. Lockwood, V.A. (Ed.), *UpToDate.*
- Singh, A. Y., C.J. Blanchard, S.B. . 2017. Ages and Stages Questionnaire: a global screening scale. *Boletin Medico del Hospital Infantil de México.* , 74(1): 5-12.
- Tan, S. W., Y. . 2019. Etiology and pathogenesis of neonatal encephalopathy. *UpToDate.*
- van de Riet, J. E., Vandenbussche, F. P. H. A., van de Riet, J. E., Vandenbussche, F. P., Le Cessie, S., & Keirse, M. J. 1999. Newborn assessment and long-term adverse outcome: a systematic review. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 180(4): 1024-1029.

- Victory, R. P., D. da Silva, O. Natale, R. Richardson, B. . 2003. Umbilical cord pH and base excess values in relation to neonatal morbidity for infants delivered preterm. *AJOG. American Journal of Obstetric and Gynecology*, 189(3): 803-807.
- White, C. R. H. D., D.A. Henderson, J.J. Kohan, R. Newnham, J.P. Pennell, C.E. . 2010. Benefits of introducing universal umbilical cord blood gas and lactate analysis into an obstetric unit. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 50: 318-328.
- WHO. 2019. Neonatal mortality. Global Health Observatory (GHO) data: World Health Organization.
- Wiklund, I. A., M. Dahlström, A. Weichselbraun, M. Sjörs, G. . 2014. Routine testing of umbilical cord blood after normal delivery should be discontinued. *Sexual & Reproductive Healthcare*, 5(4): 165-166.
- Yeh, P., Emary, K., Impey, L., Yeh, P., Emary, K., & Impey, L. 2012. The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: analysis of 51,519 consecutive validated samples. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 119(7): 824-831.
- Yli, B. M., Kessler, J., Eikeland, T., Henriksen, T., Hjelle, S., Blix, E., Jettestad, M., Nygaard, B., & Nistov, L. T. 2014. Veileder i fødselshjelp
Fosterovervåkning under fødsel, avnavling og syre-baseprøver fra navlesnor: Legeforeningen, norsk gynekologisk forening.
- Yli, B. M. K., J. Eikeland, T. Henriksen, T. Hjelle, S. Blix, E. Jettestad, M. Nygaard, B. Nistov, L.T. . 2014. Veileder i fødselshjelp kap 26. Fosterovervåkning under fødsel, avnavling og syre-baseprøver fra navlesnor. *Legeforeningen, Norsk gynekologisk forening*
- Yli, B. M. K., J. Eikeland, T. Henriksen, T. Hjelle, S. Blix, E. Jettestad, M. Nygaard, B. Nistov, L.T. . 2020. Fosterovervåkning under fødsel, avnavling og syre-baseprøver fra navlesnor (2014), *Veileder i fødselshjelp*

Vedlegg 1.0 Søkehistorikk

1.1 Cinahl

Søket ble gjort 19 mai, under veiledning fra bibliotekar fra OsloMet. Søkeordene i «population» og «Intervention» ble kombinert med «AND». Søket ga totalt 493 treff.

Population	Intervention/exposure	Comparison	Outcome
(MH "Infant, Newborn") OR (MH "Infant, Newborn, Diseases") OR "newborn" OR (MH "Infant Mortality") OR (MH "Infant, Large for Gestational Age") OR (MH "Infant, Low Birth Weight") OR (MH "Infant, Small for Gestational Age") OR (MH "Infant, Very Low Birth Weight") OR (MH "Infant, Postmature") OR (MH "Infant, Premature") OR (MH "Infant") OR (MH "Infant, High Risk") OR (MH "Infant, Hospitalized") "OR" (MH "Infant") OR "infant" OR (MH "Infant, Premature") OR (MH "Infant, High Risk") OR (MH "Infant, Postmature") OR (MH "Infant, Newborn, Diseases") OR (MH "Infant Mortality") OR (MH "Infant, Low Birth Weight") OR (MH "Mother-Infant Relations")	(MH "Umbilical Cord") OR "umbilical cord" OR (MH "Fetal Blood") OR (MH "Umbilical Veins") OR (MH "Umbilical Arteries") "AND" (MH "Blood Gas Analysis") OR "Blood Gas Analysis" "OR" (MH "Hydrogen-Ion Concentration") "OR" (MH "Acid-Base Equilibrium") "OR" (MH "Acid-Base Imbalance") "OR" (MH "Acidosis") OR (MH "Alkalosis, Respiratory") OR (MH "Acidosis, Respiratory") OR (MH "Alkalosis") "OR" "ph"		

1.2 Medline

Søket ble gjort 19 mai, under veiledning fra bibliotekar fra OsloMet. Søkeordene i «population» og «Intervention» ble kombinert med «AND». Søket ga totalt 462 treff.

Population	Intervention/exposure	Comparison	Outcome
infant, newborn/ or infant, low birth weight/ or infant, small for gestational age/ or infant, very low birth weight/ or infant, postmature/ or infant, premature/ or infant, extremely premature/ “OR” Newborn*.mp. “OR” Premature*.mp.	umbilical cord/ or umbilical arteries/ or umbilical veins/ “OR” umbilical cord*.mp. “AND” Blood Gas Analysis/ Hydrogen-ion concentration/ or acid- base equilibrium/ acid-base imbalance/ or acidosis/ or alkalosis/ “OR” ph.mp. blood gas analysis.mp. acid base.mp. acid base.mp. acidemia.mp.		

Vedlegg 2.0 Vurdering av identifiserte artikler i fulltekst

Artikkel: Dani, 2013.
Short term outcome of term newborns with unexpected umbilical cord arterial pH between 7.000 and 7.100 Ekskluderes.

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	X		
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.	X		
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver		X	Møter ikke inklusjonskriteriene. Sammenligningen er symptomatiske og asymptomatiske barn.
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).	X		
Studiedesign Kohort eller RCT			
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi		X	

Artikkel: *Risk factors of incomplete Apgar score and umbilical cord blood gas analysis; a retrospective observational study. Van Tetering, 2017. (EKSKLUDERES)*

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.			
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.			
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver			
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).			
Studiedesign Kohort eller RCT		<u>X</u> <u>Tverrsnittstudie</u>	
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi. Artikler eldre enn 10 år.			

Artikkel: Umbilical cord arterial base deficit and arterial pH as predictors of adverse outcomes among term neonates, Knutzen 2018. Ekskluderes

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	X		
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor/ Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.	<u>X</u>		
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver		<u>X</u>	Sammenlignet ikke på pH verdi og utfall for barnet.
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).	<u>X</u>		
Studiedesign Kohort eller RCT	<u>X</u>		
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi. Artikler eldre enn 10 år.		<u>X</u>	

Artikkel: Short term outcomes of neonates born with abnormal umbilical cord arterial blood gases. Ahmadpour-Kacho, 2015. Inkluderes

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	X		
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.	<u>X</u>		
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver	<u>X</u>		<u>Sammenligner utfall ved normal og unormal pH verdi.</u>
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).	<u>X</u>		
Studiedesign Kohort eller RCT	<u>X</u>		<u>Kohort</u>
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi		<u>X</u>	

Artikkel: Predict respiratory distress syndrome by umbilical cord blood gas analysis in newborns with reassuring Apgar score. Bernardo, 2020. Ekskluderes

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	X		
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.	<u>X</u>		
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver		<u>X</u>	
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).	<u>X</u>		<u>Ser og på prediktive verdi..</u>
Studiedesign Kohort eller RCT	<u>X</u>		
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi Eldre enn 10 år.		<u>X</u>	

Artikkel: The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: Analys of 51 519 consecutive validated samples. Yeh, 2012. Inkluderes

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	X		
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor/ Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.	X		
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver	X		<u>Sammenligner pH verdi med utfall.</u>
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) / <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).	X		<u>Encephalopaty og seizures</u>
Studiedesign Kohort eller RCT	X		
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi/sensitivitet/spesifisitet. Studier eldre enn 10 år.		X	

Artikkel: Severe umbilical cord acidemia and neurological outcome in Preterm and Full-term neonates, Lavrijsen, 2005. Ekskluderes

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.			
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.			
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver			
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).			
Studiedesign Kohort eller RCT			
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi Studier eldre enn 10 år	<u>X</u> (2005)		

Artikkel: Correlation between Umbilical cord pH and Apgar score in high-risk pregnancy.
Ahmadpour-Kacho, 2010. Ekskluderes

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	X		
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.	X		
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver			
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).		X	
Studiedesign Kohort eller RCT		X Cross-sectional	
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi Studier eldre enn 10 år.			

Artikkel: Factors associated with neonatal hypoxic ischemic encephalopathy in infants with an umbilical artery pH less than 7.00. Barrois, 2018. Ekskluderes

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	X		
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.	X		
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver			
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).		X	
Studiedesign Kohort eller RCT		X Case control study	
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi			

Artikkel: Umbilical cord pH and base excess values in relation to adverse outcome events for infants delivering at term. Victory, 2004. Ekskluderes.

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.			
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.			
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver			
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).			
Studiedesign Kohort eller RCT			
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi Studier eldre enn 10 år.	X 2004		

Artikkel: Umbilical artery pH at birth and neurobehavioral outcome in early preterm infants: a cohort study. Bhavna, 2014. Ekskluderes.

Populasjon Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	JA X	NEI	Annet Early preterm.
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.	X		
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver	<u>X</u>		Sammenligner: pH less than 7.2 (cases) or more than 7.2 (controls) 7.2.
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).		<u>X</u>	<u>HIE</u> <u>Seizures</u> <u>Mortality</u> Ser på premature barn mellom 28-34 GA, og måler utfallene når barnet er 34 uker post konsepsjonell alder... nyfødtpperioden strekker seg gjerne 4 uker? 34 uker PKA kan være lenger enn 4 uker.
Studiedesign Kohort eller RCT	X		
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi Studier eldre enn 10 år		X	

Artikkel: The association between cord pH at birth and intellectual function in childhood.
Svirko, 2007. Ekskluderes.

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	X		
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.	<u>X</u>		
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver			
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).	<u>X</u>		
Studiedesign Kohort eller RCT	<u>X</u>		
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi	<u>X</u> <u>2007</u>		

Artikkel: The correlation of seizures in newborn infants with significant acidosis at birth with umbilical artery cord gas values. Williams, 2002. Ekskluderes.

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.			
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.			
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver			
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).			
Studiedesign Kohort eller RCT			
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi. Studier eldre en 10 år.	<u>X</u> <u>2002.</u>		

Artikkel: Acidemia in neonates with a 5-minute apgar score of 7 or greater – what are the outcomes? Sabol, 2016. Inkluderes.

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	X		
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.	X		
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver	<u>X</u>		Sammenligner utfall mellom acidemiske og ikke acidemiske nyfødte med apgar >7 etter 5 min.
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).	X		
Studiedesign Kohort eller RCT	X		
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi. Studier eldre en 10 år.		X	

Artikkel: Umbilical cord blood acid-base analysis and the development of significant hyperbilirubinemia in near-term and term newborns: a cohort study. Zanardo, 2017.
Ekskluderes.

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	X		
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.	<u>X</u>		
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver			<u>X Får ikke hentet ut resultatene.</u>
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).	<u>X</u>		<u>Høy bilirubin</u>
Studiedesign Kohort eller RCT	<u>X</u>		
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi. Studier eldre en 10 år.		X	

Artikkel: Umbilical cord blood pH in intrapartum hyoxia. Perveen, 2015. Ekskluderes.

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	X		
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.	<u>X</u>		
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver		<u>X</u>	<u>Kasus og kontroll gruppe stemmer ikke med inklusjonskriterer.</u>
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).			<u>Utfallsmålene er apgarscore, overflyttelse til NICU, og død.</u>
Studiedesign Kohort eller RCT	<u>??.</u>		<u>analytical study, prospektiv</u>
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi. Studier eldre en 10 år.		X	

Artikkel: A policy of routine umbilical cord blood gas analysis decreased missing samples from high-risk births. Ahlberg, 2016. Ekskluderer.

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	X		
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.			
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver			
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).		X	<u>Sammenligner rutinemessige vs selektiv prøvetaking. Viser at selektiv praktisering øker sjansen for å miste prøven på barn i risikozonen.</u>
Studiedesign Kohort eller RCT	<u>X</u>		
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi. Studier eldre en 10 år.		<u>X</u>	

Artikkel: Umbilical cord oxygen content and neonatal morbidity at term. Raghuraman, 2018. Ekskluderes

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	X		
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.	X		<u>Ser på ua PO2..</u> <u>Ikke pH eller BE.</u>
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver		<u>X</u>	<u>Møter ikke</u> <u>inklusionskriteriene.</u>
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).	X		(ser på UA po2) Utfallsmålene er relevante.
Studiedesign Kohort eller RCT	<u>X</u>	<u>?</u>	<u>Secondary analysis</u> <u>of cohort</u>
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi. Studier eldre en 10 år.			

Artikkel: Neurologic injury in academic term infants. Cahill, 2017.
 Ekskluderes

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.			
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.			
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver			
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).	<u>X</u>		<u>Ser på om NS prøven kan indikere risiko for hjerneskade</u>
Studiedesign Kohort eller RCT		<u>X</u>	<u>Case control</u>
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi. Studier eldre en 10 år.			

Artikkel: Factors affecting the differentiation of the apgar score and the biochemical correlation of fetal well-being – A prospective observational clinical study. Kostro, 2018.
Ekskluderes

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	X		
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.	<u>X</u>		
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver		<u>X</u>	<u>Sammenligner apgar score med ns prøver</u>
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).		<u>X</u>	<u>Usikker på om den møter inklusjonskriteriene.</u>
Studiedesign Kohort eller RCT	X		<u>prospektiv observational clinical study</u>
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi. Studier eldre en 10 år.		<u>X</u>	

Artikkel: Arteriovenous differences in cord blood gas analysis and the prediction of adverse neonatal outcome. Knutzen, 2018. Ekskluderes.

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	X		
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.	X		Ser ikke på pH, men forskjell i H ⁺ ioner ble brukt i stede for pH.
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver		X	
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).	X		Utfallsmål: encefalopati, apgar <7, nevrologiske utfall.
Studiedesign Kohort eller RCT	X		
Eksklusjonskriterer: Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi. Studier eldre en 10 år.			?

Artikkel: Umbilical cord blood gas analysis, obstetric performance and perinatal outcome. Ferreira, 2018. Ekskluderes

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	X		
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.	X		<u>Ser på pH og BD.</u>
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver <u>Sammenligner utfall pH.</u>		<u>X</u>	<u>Sammenligner årsaken til at NS prøven tas.</u>
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).	X		<u>Utfallsmål: lav apgar, akutt hypoksi, HIE, neonatal convulsion, RDS, MAS, neonatal bradykardi og spesis.</u>
Studiedesign Kohort eller RCT	X		
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi. Studier eldre en 10 år.		X	

Artikkel: Umbilical arterial profiles as predictors of severity of hypoxic ischemic encephalopathy after perinatal asphyxia. Bhat, 2020. Ekskluderes

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	X		
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.	X		
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver		X	Sammenlignet nyfødte med og uten symptomer på HIE.
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).	X		Ser om verdiene i NS har sammenheng med HIE.
Studiedesign Kohort eller RCT	X		Prospektiv observasjonsstudie
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi. Studier eldre en 10 år.			Ser på om pH, BD og laktar best predikerer HIE.

Artikkel: Impact of metabolic acidemia at birth on neonatal outcomes in infants born before 34 weeks gestation. Morgan, 2017. Inkluderer

Populasjon Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	JA X	NEI	Annet Premature GA < 34
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.	X		
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver	X		<u>Sammenligner nyfødte med/uten acidose.</u>
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).	X		<u>Neonatal morbiditet og mortalitet.</u>
Studiedesign Kohort eller RCT	X		
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi. Studier eldre en 10 år.		X	

Artikkel:

Association between umbilical cord artery pCO₂ and the apgar score; elevated levels of pCO₂ may be beneficial for neonatal vitality after moderate acidemia. Kro, 2012.

Ekskluderes.

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	X		
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.	X		
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver			
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).		<u>X</u>	<u>Apgar score</u>
Studiedesign Kohort eller RCT			
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi. Studier eldre en 10 år.			

Artikkel: Incidence and short term outcomes of neonates with hypoxic ischemic encephalopathy in a Peri Urban teaching hospital, Uganda: a prospective cohort study. Namusoke, 2018. Ekskluderes

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.			
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.		<u>X</u>	<u>Studien ser på utfall etter barn som er eksponert for HIE.</u>
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver		<u>X</u>	
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).	<u>X</u>		<u>Utfallsmålene er etter barn som har vært eksponert for HIE.</u>
Studiedesign Kohort eller RCT	<u>X</u>		<u>Kohort</u>
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi. Studier eldre en 10 år.		<u>X</u>	

Artikkel: Compariosn of psychomotor outcome in patients with perinatal asphyxia with versus without therapeutic hypothermia at 4 years using the ages and stages Questionnaire screening tool. Zonnenberg, 2015. Ekskluderes.

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.			
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.		X	<u>Eksposisjonen er «hypothermia treatment».</u>
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver			
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).			
Studiedesign Kohort eller RCT	X		
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi. Studier eldre en 10 år.		<u>X</u>	

Artikkel: Birth asphyxia measures by the pH value of the umbilical cord blood may predict an increased risk of attention deficit hyperactivity disorder. Mikkelsen, 2017. Ekskluderes.

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	X		
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.	X		
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver			<u>X</u>
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).	X		
Studiedesign Kohort eller RCT	X		
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi. Studier eldre en 10 år.		X	

Artikkel: Hypoxia with acidosis in extremely preterm born infants was not associated with an increased risk of death or impaired neurodevelopmental outcome at 6.5 years. Zaigham, 2019. Ekskluderes

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	X		
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.	X		
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver			<u>X</u>
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).		<u>X</u>	<u>Utfallsmål er etter 6,5 år.</u> <u>Men hva med neurodevelopment?</u>
Studiedesign Kohort eller RCT			<u>Prospektiv study??</u>
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi. Studier eldre en 10 år.		X	

Artikkel: Benefits of introducing universal umbilical cord blood gas and lactate analysis into an obstetric unit. White, 2010. Ekskluderes.

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	X		
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.	X		
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver		<u>X</u>	<u>Sammenligner universal/selektiv prøvetaking.</u>
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).	X		<u>HIE, neonatal death.</u>
Studiedesign Kohort eller RCT			<u>Observasjonsstudie?</u>
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi. Studier eldre en 10 år.		<u>X</u>	

Artikkel: Umbilical cord blood acid-base analysis and the development of significant hyperbilirubinemia in near-term and term newborns: a cohort study. Zanardo, 2017.
Ekskluderes

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	X		
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.	X		
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver	X	X	
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).	X		<u>Neonotal mortality:</u>
Studiedesign Kohort eller RCT	X		
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi. Studier eldre en 10 år.		<u>X</u>	

Artikkel: Evaluation of selection criteria for validating paired umbilical cord blood gas samples: and observational study. White, 2012. **Ekskluderes.**

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	X		
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.		X	
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver			
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).		X	
Studiedesign Kohort eller RCT	X		
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi. Studier eldre en 10 år.			

Artikkel: The impact of introducing universal umbilical cord blood gas analysis and lactate measurement at delivery. White, 2014. Ekskluderes

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	X		
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.	X		<u>Laktat i tillegg til syre-base.</u>
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver		<u>X</u>	<u>Sammenligner det å innføre universal laktatanalyse og blodgass-analyse.</u>
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).		<u>X</u>	<u>Ikke relevante utfallsmål</u>
Studiedesign Kohort eller RCT	X		<u>Prospektiv observasjonsstudie</u>
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi. Studier eldre en 10 år.		<u>X</u>	

Artikkel: Metabolic Acidemia in Live Births at 35 Weeks of Gestation or Greater. Morgan, 2015. Inkluderer

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	X		
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.	X		
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver	X De definerer acidose som ph <7 OG BD >12.		<u>Sammenligner barn med og uten acidose påvist i ns prøve.</u>
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).	X		<u>Main outcome er seizures. Ser også på RDS, hypoglykemi, sepsis, hjerneblødning, neonatal død.</u>
Studiedesign Kohort eller RCT			??
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi. Studier eldre en 10 år.		<u>X</u>	

Artikkel: Asphyxia, Neurologic Morbidity, and Perinatal Mortality in Early- Term and Postterm Birth. Seikku, 2020. Ekskluderer

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	X		
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.		<u>X</u>	<u>Eksposisjonen er gestasjonsalder</u>
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver		<u>x</u>	<u>Sammenligner gestasjonsalder og utfall.</u>
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).			«The main outcomes included early asphyxia-related morbidity, long-term neurologic morbidity, and perinatal mortality. Neonatal asphyxia parameters assessed were Apgar score <4 at 1 and 5 minutes, umbilical artery pH below 7.00 and 7.10, and meconium aspiration syndrome (MAS)»
Studiedesign Kohort eller RCT			<u>Populasjonsstudie</u>
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi. Studier eldre en 10 år.			

Artikkel: Umbilical Cord Venous Lactate for Predicting Arterial Lactic Acidemia and Neonatal Morbidity at Term. Tuuli, 2016. Ekskluderes

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	X		
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.	X		
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver		<u>X</u>	<u>Sammenligner venøs laktar med arteriell laktat.</u>
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).	X		<u>Men sammenligningen er ikke relevant.</u>
Studiedesign Kohort eller RCT	X		<u>Kohort</u>
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi. Studier eldre en 10 år.			

Artikkel: The comparison of umbilical cord arterial blood lactate and pH values for predicting short-term neonatal outcomes. Einikyte, 2017. Ekskluderes.

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	X		
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.	X		
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver		<u>X</u>	<u>Sammenligner barn med og uten symptom på asfyski.</u>
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).		<u>X</u>	Neonatal morbidity was counted if at least one of the following conditions was noted after birth: Apgar score at 1 min was 6 or lower, resuscitation performed, chest compressions, requirement of admission to neonatal intensive care unit.
Studiedesign Kohort eller RCT	X		<u>kohort</u>
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi. Studier eldre en 10 år.			<u>????</u> <u>Testens egenskap?</u>

Artikkel: Artikkel: pH, base deficit or lactate. Which is better for predicting neonatal morbidity? Gamboa, 2017. Ekskluderes.

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	X		
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.	X		<u>I lavrisiko fødsler ble kun ns prøve kun tatt fra arterie</u>
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver		<u>X</u>	<u>Sammenlikner alvorlig lav pH og moderat lav pH. Ser ikke på normal pH.</u>
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).	X		<u>Neurologic morbidity: encefalopati, behov for hypoterm-terapi, kramper, Systemic morbidity: intubering, MAS,</u>
Studiedesign Kohort eller RCT	X		<u>Kohort</u>
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi. Studier eldre en 10 år.		<u>X</u>	

Artikkel: Artikkel: The significance of base deficit in academic term neonates. Knutzen 2015. Ekskluderes

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	X		
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.	X		<u>Kun tatt ved risikofødsler.</u>
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver		<u>X</u>	<u>Sammenligner moderat lav pH med alvorlig lav pH.</u>
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).	X		<u>Encefalopati, død, Apgar <7 etter 5 min, NICU. «and composite outcomes of neurologic and systemic involvement».</u>
Studiedesign Kohort eller RCT	X		<u>Kohort</u>
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi. Studier eldre en 10 år.		<u>X</u>	

Artikkel: Umbilical Cord Arterial Lactate Compared With pH for Predicting Neonatal Morbidity at Term. Tuuli, 2014. Ekskluderes

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	X		
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.	X		
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver		<u>X</u>	<u>Sammenligner barn med og uten neonatal morbiditet.</u>
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).	X		<u>Utfallsmål:</u> <u>neonatal morbiditet (død, intubering, mekanisk ventiliering, encefalopati, MAS, HIE, behov for hypotemi-behandling.</u>
Studiedesign Kohort eller RCT	X		<u>Kohort</u>
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi. Studier eldre en 10 år.	X		<u>I tabellene viser prøvenes sensitivitet og spesifisitet.</u>

Artikkel: Outcomes of extremely low birthweight infants with acidosis at birth. Randolph, 2014. Inkluderer. ekskluderes.

Populasjon Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	JA X	NEI	Annet ELBW barn med gyldig prøve fra navlesnor.
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.	X		
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver		X	<u>Sammenligner utfallene på barn med og uten acidose, (diagnostisert pH og BE.</u>
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).	X		<u>Primary outcome: Død, neurodevelopment, ved bruk av BSID, cp. (NDI=neurodevelopment impairment ble målt ved 18-22 mnd alder).</u> <u>Secondary outcome:</u>
Studiedesign Kohort eller RCT	X		<u>Kohort.</u>
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi. Studier eldre en 10 år.			

Artikkel: Two-year outcomes for infants with low cord pH at birth. Kayani 2014. Inkluderes

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.	X		
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.	X		
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver	X		<u>pH < 7 og >7.</u>
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).	X		<u>Neurodevelopment etter 2 år.</u>
Studiedesign Kohort eller RCT	X		
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi. Studier eldre en 10 år.		<u>X</u>	

Artikkel: Umbilical arterial pH in patients with cerebral palsy. Matsuda, 2014. Ekskluderes

Populasjon	JA	NEI	Annet
Alle nyfødte som utsettes for syre-base prøver.		X	Populasjonen er spedbarn med CP vurdert som forårsaket ifbm fødsel.
Eksposisjon Syre-base prøver fra navlesnor / Avvikende blodgassverdier diagnostisert i en syre-base prøve fra navlesnor.	X		<u>De ser tilbake på pH verdi i navlesnor.</u>
Sammenlikning Nyfødte som ikke utsettes for syre-base prøver			
Utfallsmål <i>Studier som viser utfall for barnet:</i> (Neurodevelopment, neonatal mortalitet, neonatal morbiditet, Encefalopati, cerebral parese, BSID) <i>Studier som sier noe om utfall for mor:</i> (bonding, maternal satisfaction, evt «harms»).		X	<u>Utfallsmål er hendelser i fødsel, blant annet pH verdi.</u>
Studiedesign Kohort eller RCT			<u>Retrospektiv studiedesign.</u>
<u>Eksklusjonskriterer:</u> Kvalitativ forskning. Studier som ser på testens egenskap/ prediktive verdi. Studier eldre en 10 år.		X	

Vedlegg 3.0 Kritisk vurdering av inkluderte artikler

	Forfatter, år: Ahmadpour-Kacho, 2015. Samlet vurdering: Middels kvalitet.	Ja	Uklart	Nei
1	Var gruppene (de eksponerte og ikke-eksponerte i kohorten) sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Kommentar: Gruppene er like mtp GA, vekt, forløsningsmetode, høy-risiko fødsel/svangerskap. Fremkommer ikke hvilke risikofaktorer som er gjeldende. Signifikant forskjell i maternell alder (P=0.001). Dette kunne de tatt høyde for. Kunne også oppgitt BMI, men lite trolig at dette hadde endret konklusjonen.	X		
2	Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Kommentar: Ja.	X		
3	Ble den ikke-eksponerte gruppen valgt fra den samme befolkningsgruppen/populasjonen som de eksponerte? Kommentar: Ja, valgt fra samme fødepopulasjon - tydelig definerte inklusjons- og eksklusjonskriterier.	X		
4	Var studien prospektiv? Kommentar: Ja	X		
5	Ble eksposisjonen og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Kommentar: Pålitelig beskrivelse av måling av ns prøver samt måling av utfall. Ns prøvene ble analysert innen 30 min, det er lenger tid enn norske retningslinjer anbefaler. Gjort likt på alle.	X		
6	Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Kommentar: 120 stk. 60 i hver arm.		X	
7	Er det utført en frafallsanalyse som redegjør for om de som har falt fra skiller seg fra dem som er fulgt opp? Kommentar: De redegjør ikke for noen som har falt fra studien.		X	
8	Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Kommentar: Fremkommer ikke hvor lenge de fulgte opp barna, men studien ser etter «short -term outcomes».	X		
9	Er det tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer (konfundere) i studiens design/og eller analyse? Kommentar: Gruppene er like mtp GA, vekt, forløsningsmetode, samt at de kommer fra høy-risiko fødsel/svangerskap. Kunne sett på flere faktorer som mulige konfundere. Fremkommer ikke hvilke risikofaktorer som er gjeldende. Kunne tatt høyde for signifikant forskjell i maternell alder.		X	
10	Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for hvem som var eksponert og hvem som ikke var eksponert? Kommentar: Fremkommer ikke.		X	

	Forfatter, år: Kayani et al, 2014. Samlet vurdering: Middels/ mangelfull kvalitet.	Ja	Uklart	Nei
1.	Var gruppene (de eksponerte og ikke-eksponerte i kohorten) sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Kommentar: Tydelige definerte inklusjonskriterier. Barna var ≥ 34 uker GA. Kun barna uten kliniske tegn på asfyksi er inkludert i studien, de har tydelige kriterier på hva som var tegn på asfyksi. Ingen signifikant forskjell i GA, sectio-forløsning. Gruppene var ulike i vekt, men dette har de tatt høyde for. Fremkommer at forskerne i studien har notert maternell demografi som alder, paritet, obstetrisk sykehistorie mm på de inkluderte, men det er ikke presentert i studien.		X	
2.	Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Kommentar: Ja.	X		
3.	Ble den ikke-eksponerte gruppen valgt fra den samme befolkningsgruppen/populasjonen som de eksponerte? Kommentar: Ja.	X		
4.	Var studien prospektiv? Kommentar: Ja.	X		
5.	Ble eksposisjonen og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Kommentar: Savner en beskrivelse av hvordan ns prøvene ble tatt, hvor fort de ble analysert, om det var prosedyre å ta på alle barn, eller kun på indikasjon. ASQ er et standardisert screeningsverktøy for «neurodevelopment», og er fylt ut av barnas foreldre, men at det kan konverteres til standardiserte bestått/ikke-bestått score.		X	
6.	Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Kommentar: Få barn ble fulgt opp i Kohorten. Totalt var N=40. 20 i kasus-gruppen og 20 i kontrollgruppen.			X
7.	Er det utført en frafallsanalyse som redegjør for om de som har falt fra skiller seg fra dem som er fulgt opp? Kommentar: Ja. Studien redegjør over hvor mange som ikke svarte på spørreskjemaene. Det var to signifikante ulikheter mellom de som svarte og de som ikke svarte. Blant de som ikke svarte var flere forløst med sectio enn de som svarte. Og blant de som svarte det flere barn som ble ammet, enn det var blant de som ikke svarte.	X		
8.	Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Kommentar: ASQ kan brukes fra barnet er 1 mnd gammelt til 5 ½ år (ASQ, 2020). Uklart om resultatene hadde vært annerledes hvis de hadde fulgt barna opp til 5 års alder.		X	
9.	Er det tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer (konfundere) i studiens design/og eller analyse? Kommentar: Det var signifikant forskjell i vekt mellom gruppene, de har justert p-verdi i forhold til vekten. De kunne tatt høyde for flere mulige konfundere som BMI, paritet, eventuelle obstetriske komplikasjoner.		X	
10.	Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for hvem som var eksponert og hvem som ikke var eksponert? Kommentar: Den som skilte barna ut som «uten kliniske tegn på asfyksi» var blindet for utfallet. Det er foreldrene som har svart på spørreskjemaene.	X		

	Forfatter, år: Morgan et al, 2015. (Samlet vurdering: Middels kvalitet).	Ja	Uklart	Nei
1.	Var gruppene (de eksponerte og ikke-eksponerte i kohorten) sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Kommentar: Valgt fra samme inklusjons-eksklusjonskriterier. De har sett på maternell demografi som alder, rase og paritet. Det var signifikant økt sjanse for lav pH blant kvinner under 15 år og eldre enn 35 år, og blant nullipara. Alle utfallsmål innen neonatal morbiditet (unntatt NEC) var signifikante etter de ble justert etter alder, rase, paritet og fødselsår. Denne studien har ikke sett på faktorer som vekt på barnet, GA.		X	
2.	Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Kommentar: Ja. En stor fødepopulasjon var innenfor inklusjonskriteriene.	X		
3.	Ble den ikke-eksponerte gruppen valgt fra den samme befolkningsgruppen/populasjonen som de eksponerte? Kommentar: Ja, fra samme inklusjons-/eksklusjonskriterier.	X		
4.	Var studien prospektiv? Kommentar: Står uklart fremstilt om studien er prospektiv eller retrospektiv. Tror den er prospektiv.		X	
5.	Ble eksposisjonen og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Kommentar: Detaljert og pålitelig beskrivelse av prøvetaking og analyse av NS-prøvene. Data om utfall er hentet fra journal ved utskrivelse.	X		
6.	Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Kommentar: Ja, totalt 322 939 deltakere. 1265 nyfødte i eksposisjonsgruppen, 321674 i kontrollgruppen.	X		
7.	Er det utført en frafallsanalyse som redegjør for om de som har falt fra skiller seg fra dem som er fulgt opp? Kommentar: Ingen frafall av de inkluderte. Var 5% som hadde inkomplett ns prøve.			
8.	Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Kommentar: Data om utfall er hentet fra journal ved utskrivelse.	X		
9.	Er det tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer (konfundere) i studiens design/og eller analyse? Kommentar: Det er tatt hensyn til flere ulike konfundere som rase, etnisitet, alder og paritet. De kunne også undersøkt om barnets vekt og GA, samt mors BMI var mulige konfundere.		X	
10.	Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for hvem som var eksponert og hvem som ikke var eksponert? Kommentar: Fremkommer ikke.		X	

	Forfatter, år: Sabol et al, 2016. (Samlet vurdering: Middels kvalitet)	Ja	Uklart	Nei
1.	Var gruppene (de eksponerte og ikke-eksponerte i kohorten) sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Kommentar: Studien har mye relevant bakgrunnsinfo om mor, som etnisitet , paritet, maternell alder, diabetes, hypertensjon , PE, forsikringsstatus . De kvinnene som fødte et barn med pH lavere enn 7.1 hadde større sannsynlighet for å være multipara og over 35 år. Det er en feil i tabellen over maternell demografi men det er trolig slik at de også hadde økt sjanse for PE, men står utydelig fremstilt. Savner flere demografiske data om barnet, som vekt, GA (fremkommer i inklusjonskriterier at barna er til termin).		X	
2.	Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Kommentar: Ja. Samme inklusjon- og eksklusjonskriterier. De har tatt prøver fra en stor fødepopulasjon, barn til termin, et (1) barn, uten avvik. Rutinemessige NS-prøver var rutine på avd.	X		
3.	Ble den ikke-eksponerte gruppen valgt fra den samme befolkningsgruppen/populasjonen som de eksponerte? Kommentar: Ja	X		
4.	Var studien prospektiv? Kommentar: Retrospektiv			X
5.	Ble eksposisjonen og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Kommentar: Ekskludert tilfeller med ugyldig NS-prøve (kun venøs), dette vitner om pålitelig prøvetaking. Savner en beskrivelse av hvordan NS-prøvene ble tatt, hvor fort de ble analysert. Er en styrke at de ble tatt på alle barn. Utfallsmålene ble hentet fra medisinske journaler.		X	
6.	Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Kommentar: Ja, 26 669 nyfødte.	X		
7.	Er det utført en frafallsanalyse som redegjør for om de som har falt fra skiller seg fra dem som er fulgt opp? Kommentar: Selvom NS-prøvene ble rutinemessig tatt av alle, manglet det gyldig NS-prøve i 13% av fødsleene som møtte inklusjonskriteriene. De har ikke gjort en frafallsanalyse, men diskuterer årsak og rundt det. Hadde vært interessant å sett om dette er høy-risiko fødsler. Da kan det være mange flere acidiske barn til tross for normal apgar.		X	
8.	Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Kommentar: Kommer ikke tydelig frem hvor lang oppfølgingstiden var. Utfallsmålene ble hentet fra medisinske journaler, så oppfølgingstiden var trolig i sykehusoppholdet etter fødsel.	X		
9.	Er det tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer (konfundere) i studien design/og eller analyse? Kommentar: Studien har mye relevant bakgrunnsinfo om mor, som etnisitet, paritet, maternell alder, diabetes, hypertensjon, PE, forsikringsstatus. Savner med informasjon om barnet. Vekt, GA, kan også være mulige konfundere som kunne blitt tatt høyde for.		X	
10.	Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for hvem som var eksponert og hvem som ikke var eksponert? Kommentar: Fremkommer ikke.		X	

	Forfatter, år: Yeh et al, 2012. (Samlet vurdering: Middels kvalitet)	Ja	Uklart	Nei
1.	Var gruppene (de eksponerte og ikke-eksponerte i kohorten) sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Kommentar: Gruppene er valgt fra en stor fødepopulasjon, men de beskriver ikke bakgrunnen på kvinnene, eller informasjon om barna som vekt, GA. Uklart om det er store ulikheter i bakgrunnsfaktorer på de ulike gruppene.		X	
2.	Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Kommentar: Tydelig beskrevet inklusjonskriterier. Stor fødepopulasjon, >37 GA, et (1) barn, uten avvik, med gyldig ns prøve.	X		
3.	Ble den ikke-eksponerte gruppen valgt fra den samme befolkningsgruppen/populasjonen som de eksponerte? Kommentar: Ja.	X		
4.	Var studien prospektiv? Kommentar: Ja.	X		
5.	Ble eksposisjonen og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Kommentar: Studien beskriver en pålitelig prøvetaking av NS-prøver, samt i hvilke situasjoner de tok NS-prøver. Dette har vært likt. Samt innhenting av data om utfall for barnet. Sett på diagnosekoder, og kontrollerte kodene med å se på journaler, EEG.	X		
6.	Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Kommentar: Stor kohort, 51 519 nyfødte.	X		
7.	Er det utført en frafallsanalyse som redegjør for om de som har falt fra skiller seg fra dem som er fulgt opp? Kommentar: Av de 123 155 barna som møtte inklusjonskriteriene, så var det kun 51 519 barn som hadde gyldig ns prøver. Ettersom de ikke har demografiske data om de inkluderte i studien har de heller ikke data som viser om de som skiller seg ut.		X	
8.	Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Kommentar: De har sett på utfall opptil til 4 uker post partum (neonatalperioden).	X		
9.	Er det tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer (konfundere) i studiens design/og eller analyse? Kommentar: Fremkommer ikke.		X	
10	Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for hvem som var eksponert og hvem som ikke var eksponert? Kommentar: Fremkommer ikke.		X	