

UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË
DEPARTAMENTI I PEDIATRISË - SHËRBIMI I NEONATOLOGJISË

PËRDORIMI I SULFATIT TË MAGNEZIUMIT
NË ASFIKSINË E RËNDË PERINATALE

Disertacion
Për Marrjen e Gradës Shkencore

DOKTOR

Udhëheqës Shkencor: Prof. Asc. Dr. Diamant Shtiza
Disertanti: Gertiana Mullalli-Bime

TIRANË 2022

**REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË**



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

DISERTACION

I PARAQITUR NGA

Znj. GERTIANA MULLALLI-BIME

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

DOKTOR

SPECIALITETI: NEONATOLOGJI

TEMA: “PËRDORIMI I SULFATIT TË MAGNEZIUMIT NË ASFIKSINË E RËNDË PERINATALE”

MBROHET NË DATË:/.....2022. PARA JURISË:

1.KRYETAR
2.ANËTAR (OPONENT)
3.ANËTAR (OPONENT)
4.ANËTAR
5.ANËTAR

Parathënie

Asfiksia perinatale është një shkak madhor i vdekjes së hershme neonatale.

Është kontribuesi i dytë më i madh i rritjes së mortalitetit neonatal global duke përbërë rreth 23 % të vdekjeve neonatale në rang botëror dhe rreth 1 milion raste në mbarë botën. Ajo ka të bëjë me dëmtimin e këmbimit të gazeve gjatë lindjes dhe efekteve që pasojnë te fetusit.

Ky studim vlerëson efektet e përdorimit të sulfatit të magneziumit në asfiksionin e rëndë perinatale dhe shpresojmë që të kontribuojë me tej në njohuritë mbi këtë patologji.

Falenderime

Falenderoj udhëheqësin shkencor Prof. Asc. Dr. Diamant Shtiza dhe Dr Edi Tushen për ndihmën në të gjitha etapat e studimit.

Falenderoj prindërit e mi për dashurinë e pamasë dhe përkrahjen që më kanë dhënë e më japin në çdo moment, bashkëshortin dhe dy djemtë e mi për mbështetjen dhe kurajon për të përfunduar me sukses këtë projekt shkencor.

Shkurtesa

HIE	Encefalopatia Hipoksike- Ishemike
NE	Examinim Neurologjik
EN	Encefalopatia Neonatale
OF	Ushqyerje Orale
PROM	Plasje e Parakohshme e Membranave
MV	Ventilim Mekanik
PPV	Ventilim me Presion Pozitiv
GA	Mosha e Barrës
EEG	Elektroencefalograma
LSCS	Sectio Cesarea i Segmentit të Poshtëm
IVH	Hemorragji intraventriculare
CP	Paralizë cerebrale
PVL	Leukomalaci periventriculare
SNQ	Sistemi Nervor Qendror
CBF	Fluksi Cerebral
CSF	Likuori cerebro-spinal
FUC	Fluks i ulët cerebral
ETF	Echo transfontanelare
PA	Presioni Arterial
FK	Frekuenca Kardiake
NICU	Terapia Intensive Neonatale
RCT	Studim kontrolli i randomizuar
ABG	Astrupograma, hemogazanaliza
NRP	Programi i Reanimimit Neonatal

Përmbajtja

<i>Parathënie</i>	iii
Falenderime.....	iv
Shkurtesa.....	v
I HYRJE.....	xi
1.1 Epidemiologjia	xi
<i>Të dhënat ndërkombëtare</i>	xi
2.0 Roli i Magneziumit në metabolizmin celular	xii
2.1 Eksitotoksiciteti.....	xiii
2.2 Magneziumi dhe inflamacioni.....	xv
2.3 Modelet e neuroproteksionit në kafshë	xvi
2.4 Neuroproteksioni neonatal	xvii
3.0 Encefalopatia neonatale në foshnjat preterm	xix
3.1 Neuroproteksioni te të rriturit.....	xx
4.0 Asfiksia perinatale.....	xx
4.2 Klasifikimi.....	xxi
4.3 Menaxhimi	xxiii
5.1 Fizpatologjia e dëmtimit hipoksik-ishemik në trurin që zhvillohet.	xxvi
6.0 Faktorët e riskut.....	xxvii
7.0 Komplikacionet	xxviii
8.0 Prognoza.....	xxix
9.0 Ekzaminimi fizik.....	xxx
9.1 Foshnjat që i mbijetojnë encefalopatisë së rëndë hipoksike-ishemike.....	xxxi
9.2 Gjetjet neurologjike.....	xxxi
9.3 Konvulsionet	xxxiv
9.4 Sistemi i stadifikimit Sarnat	xxxvi
10.0 Konsiderata diagnostike	xxxvii
10.1 Ekzaminimet Laboratorike	xxxix
10.2 Ekzaminimet Imazherike.....	xl
10.3 Vlerësimi sensor	xliii

11.0 Reanimimi fillestar dhe stabilizimi	xliii
11.1 Kujdesi mbështetës në pacientët me encefalopati hipoksike-ishemike.....	xliii
12.0 Trajtimi i krizave konvulsive	xliv
13.0 Konsideratat e daljes nga spitali.....	xliv
II METODOLOGJIA	46
2.1 Qëllimi.....	46
2.2 Objektivat	46
2.3 Hipoteza	46
2.3 Materiali dhe Metoda	47
2.4 Metodologjia e analizës statistikore	49
III REZULTATE	50
IV DISKUTIM.....	72
V PËRFUNDIME	77
VI REKOMANDIME.....	78
VII SHTOJCA	79
VII BIBLIOGRAFIA.....	80

Lista e tabelave

Tabela 3. 1 Karakteristikat demografike dhe klinike të grupeve:	50
Tabela 3. 2 Karakteristikat klinike sipas grupeve	55
Tabela 3. 3 Frekuenca e konvulsioneve pas aplikimit të MgSO ₄ -ës	57
Tabela 3. 4 Ekzaminimet laboratorike në pranim	59
Tabela 3. 5 Karakteristikat klinike pas aplikimit të MgSO ₄ -ës	63
Tabela 3. 6 Faktorët parashikues të rezultatit të hershëm neurologjik.	70

Lista e figurave

Figura 3. 1 Shpërndarja e pacientëve sipas gjinisë	51
Figura 3. 2 Shpërndarja e pacienteve sipas paritetit	51
Figura 3. 3 Shpërndarja e pacienteve sipas mënyrës së lindjes	52
Figura 3. 4 Shpërndarja e pacienteve sipas pranisë së faktorëve të riskut	52
Figura 3. 5 Pesha për moshë barre	53
Figura 3. 6 Vlerat e presionit arterial dhe frekuencës kardiake	53
Figura 3. 7 Frekuenca respiratore dhe saturimi i O ₂	54
Figura 3. 8 Metoda e reanimimit.....	54
Figura 3. 9 Stadi i HIE-së sipas grupeve.....	55
Figura 3. 10 Prania e konvulsioneve.....	56
Figura 3. 11 Prania e konvulsioneve brenda 24 orëve të para	56
Figura 3. 12 Tipi i konvulsioneve	57
Figura 3. 13 Kohëzgjatja dhe kontrolli i konvulsioneve pas aplikimit të MgSO ₄ -ës	58
Figura 3. 14 Kontrolli i konvulsioneve	58
Figura 3. 15 Krahasimi i vlerave të trombociteve sipas grupeve.....	59
Figura 3. 16 Krahasimi i vlerave të RBC-së dhe HCT-së sipas grupeve.....	60
Figura 3. 17 Krahasimi i vlerave të glicemisë dhe WBC-së sipas grupeve	60
Figura 3. 18 Krahasimi i vlerave të azotemisë dhe kreatinemisë sipas grupeve.....	61
Figura 3. 19 Krahasimi i vlerave të SGOT-së dhe SGPT-së sipas grupeve	61
Figura 3. 20 Krahasimi i vlerave të pH-it dhe BE-it sipas grupeve	62
Figura 3. 21 Krahasimi i vlerave të PCO ₂ -shit dhe PO ₂ -shit sipas grupeve	62

Figura 3. 22 Kohëzgjatja mesatare e ekstubimit.....	64
Figura 3. 23 Kohëzgjatja mesatare për fillimin e ushqyerjes me sondë nazogastrike	64
Figura 3. 24 Kohëzgjatja mesatare për fillimin e ushqyerjes orale.....	65
Figura 3. 25 Thithja normale dhe ushqyerja e drejtpërdrejtë me gji.....	65
Figura 3. 26 Frekuenca e dëmtimeve neurologjike.....	66
Figura 3. 27 Neuroimazheria (ETF-ja) në ditën e 14-të.....	66
Figura 3. 28 Ndryshimet në ETF	67
Figura 3. 29 Kohëzgjatja mesatare e përmirësimit nga dëmtimet neurologjike	67
Figura 3. 30 Rezultati i hershëm neurologjik më i mirë	68
Figura 3. 31 Tonus normal.....	68
Figura 3. 32 Frekuenca e efekteve anësore: Hipotension	69
Figura 3. 33 Mbijetesa e pacientëve sipas grupeve.....	69
Figura 3. 34 Krahasimi i mbijetesës ndërmjet dy grupeve	70
Figura 3. 35 Faktorët parashikues të rezultatit të hershëm neurologjik	71

Abstrakt

Hyrje: Asfiksia perinatale është një shkak madhor i vdekjes së hershme neonatale. Është kontribuesi i dytë më i madh i rritjes së mortalitetit neonatal global duke përbërë rreth 23% të vdekjeve neonatale në rang botëror dhe rreth 1 milion raste në mbarë botën.

Qëllimi: Vlerësimi i rolit të terapisë intravenoze të MgSO₄ si një preparat i sigurt dhe efektiv për të përmirësuar rezultatet neurologjike afatshkurtra në të porsalindurit në term me asfiksi të rëndë.

Materiali dhe metoda: Ky është një studim prospektiv longitudinal placebo-kontroll i kryer në Maternitetin “K. Gliozheni” gjatë periudhës kohore 1 janar 2010-31 dhjetor 2016, në të cilin u përfshinë 50 bebe në term (moshe barre ≥ 37 javë) me asfiksi të rëndë në lindje, nga 25 foshnja në secilin grup. Pacientët u zgjodhën në mënyrë të randomizuar për të marrë në rrugë intravenoze 3 doza MgSO₄ 250 mg/kg dozë (1 ml/kg dozë) me 24 orë diferencë (grupi i trajtimit) ose 3 doza intravenoze me Sol. Fiziologjik 0.9% (1 ml/kg dozë) me 24 orë diferencë (grupi placebo).

Rezultate: Pas aplikimit të MgSO₄-ës u gjet mdryshim sinjifikant në lidhje me karakteristikat klinike ndërmjet dy grupeve. Koha mesatare e ekstubimit tek rastet ishte 5.2 ± 2.4 ditë ndërsa tek konrollet 6.7 ± 3.7 ditë, ($p=0.02$). Në vlerësimin e gjendjes në dalje, thithja normale dhe ushqyerja e drejtpërdrejtë me gji u vërejt në 68.8% të rasteve dhe 40% të kontrolleve, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre, ($p=0.04$). Dëmtime neurologjike u gjetën në 25% të rasteve dhe 52% të kontrolleve, me, ($p=0.04$). Rezultati i hershëm neurologjik më i mirë në dalje u vërejt për 69.6% të rasteve dhe 28.6% të kontrolleve, ($p<0.01$). Në exitus perfunduan 2 (8%) foshnja tek rastet dhe 4 (16%) tek grupi i kontrollit. ($p=0.3$). Në analizën multivariate të regresionit logjistik faktorë sinjifikantë dhe të pavarur parashikues të përgjigjes më të mirë neurologjike rezultuan: Koha e ekstubimit (OR= 2.13 95%CI 1.22 – 12.20) $p=0.01$; Thithja normale dhe ushqyerja me gji (OR =2.63 95%CI 1.38 - 6.52) $p=0.01$; Përmirësimi imazherik (OR=2.53 95%CI 1.43 -14.23) $p=0.02$.

Përfundim: Aplikimi intravenoz pas lindjes i sulfatit të magnezit është efektiv në përmirësimin e rezultateve për foshnjat me asfiksi të rëndë në lindje kur jepet herët, brenda 6 orëve. Sulfati i magnezit është i sigurt dhe ka efekte të dobishme në vendosjen e hershme të ushqyerjes orale, kontrollin më të mirë të konvulsioneve dhe gjendjen më të mirë neurologjike në daljen nga spitali.

Fjalë kyç: encefalopati hipoksike-ishemike, MgSO₄, placebo

I HYRJE

1.1 Epidemiologjia

Të dhënat ndërkombëtare

Asfiksia perinatale është një shkak madhor i vdekjes së hershme neonatale. Është kontribuesi i dytë më i madh i rritjes së mortalitetit neonatal global duke përbërë rreth 23% të vdekjeve neonatale në rang botëror dhe rreth 1 milion raste në mbarë botën. Ajo ka të bëjë me dëmtimin e këmbimit të gazeve gjatë lindjes dhe efekteve që pasojnë te fetusit. Asfiksia perinatale përcaktohet nga një ndërveprim kompleks i faktorëve maternale, placentare, uterine e fetale nga shtatzënia deri në lindje. OBSH-ja e përcakton asfiksionin perinatale si pamundësi për të filluar dhe për të vazhduar frymëmarrjen në lindje. Sipas të dhënave të OBSH-së incidenca vjetore e asfiksionit neonatal është rreth 9 milion me një vdekshmëri 1.2 milion dhe një numër të përafërt që zhvillojnë sekela të rënda neurologjike. Incidenca ndryshon nga njëri vend në tjetrin: në Cape Town, Afrika e Jugut llogaritet 4.6 për 1000 lindje të gjalla, ndërsa në Nigeri nga 26-84 për 1000 lindje të gjalla. Pasoja më madhore e asfiksionit perinatale është encefalopatia hipoksike-ishemike (HIE).(1,2)

Diagnoza e HIE-së kërkon gjetje anormale në ekzaminimin neurologjik dhe spektri klinik i saj përshkruhet si i lehtë, i moderuar ose i rëndë sipas klasifikimit Sarnat të HIE-së. Bebet mund të avancojnë nga forma e lehtë në të moderuar dhe/ose në HIE të rëndë brenda 72 orëve pas insultit hipoksik-ishemik. Rreth 20-30 % e neonatëve të asfiksuar që zhvillojnë HIE vdesin gjatë periudhës neonatale dhe një e treta e të mbijetuarve mbeten me paralizë cerebrale dhe vonesë mendore. Morbiditeti rritet me rritjen e shkallës së asfiksionit. Shpeshtësia e komplikacioneve më të rënda si encefalopatia hipoksike-ishemike ka një incidencë të lartë në 26,5/1000 lindje të gjalla pavarësisht avancimit në kujdesin perinatal. Në asfiksionin perinatale, glutamati, neurotransmetuesi kryesor nxitës i aminoacideve, çlirohet në përqëndrime të mëdha në pjesën jashtëqelizore të trurit. Pra asfiksia çon në një çlirim të ekzagjeruar dhe reduktim të kapjes së glutamatit në trurin e neonatit. Përqëndrimet e shtuara të glutamatit hapin kanalet e N-Methyl-D-Aspartate (NMDA-së) duke lejuar një futje të shtuar të kalciumit në neurone e duke sjellë më pas dëmtim të parikthyeshëm neuronal. Magnezium është një antagonist natyral i receptorëve të NMDA-së që bllokon futjen e kalciumit në kanalet jonike të neuroneve duke luftuar në këtë mënyrë toksicitetin e glutamatit dhe dëmtimin e trurit. Pa ndërprerjen e futjes së kalciumit do të kemi dëmtim ose vdekje të neuroneve duke çuar në mortalitet ose mbijetesë me sekele. MgSO₄-a mund të ketë veprim direkt mbi aktivitetin mitokondrial, aftësi antikonvulsivante dhe efekte hemodinamike duke rritur fluksin e gjakut cerebral. Disa të dhëna gjithashtu sugjerojnë që kjo substancë mund të luajë rol antiapoptozë dhe të parandalojë humbjen e qelizave neuronale (3). Një avantazh i sulfatit të magneziumit është dhe përdorimi i tij në menaxhimin e hipertensionit pulmonar persistent të neonatit që është shpesh bashkëshoqërues me asfiksionin perinatale. Së fundmi vëmendje i është kushtuar dhe shumë agjenteve të tjerë farmakologjike me aftësi anti-inflamatore dhe neuroprotektive. Këto përfshijnë eritropoetinën, melatoninën, topiramate, xenon dhe allopurinolin. Këta agjentë

kanë zinxhirë veprimi specifik në fispatologjinë e asfiksisë perinatale. Antioksidantët janë provuar gjithashtu në modelet e kafshëve për parandalimin e sindromës së dëmtimit të trurit post asfiksi. Këto kanë siguruar evidenca që çojnë në studime të ndryshme me antioksidantë ose përdorim të kombinuar të tyre me modalitete të tjera në terapi. Në fakt, përdorimi klinik i sulfatit të magneziumit për të kundërvepruar efektin e glutamatit dhe siguruar mbrojtje shtesë neuronale farmakologjike në krahasim me hipoterminë në studimin Mag Cool është një prej tyre. E njëjta eksperiencë është treguar dhe me përdorimin e sulfatit të magneziumit dhe kortikosteroideve antenatal për nënat që bëjnë lindje para kohe. Aftësitë neuroprotektive të MgSO₄ janë dokumentuar në disa studime në kafshë. Magnezium ka treguar efekte përfituese në reduktimin e paralizës cerebrale në fëmijët e nënave që kanë marrë sulfat magnezi për indikacione të tjera perinatale. Janë të njohur 2 mekanizma që shkaktojnë vdekjen e neuroneve të induktuar nga glutamati. I pari është vdekja e shpejtë qelizore e nisur nga aktivizimi i receptorëve të glutamatit, i dyti fillon kryesisht nga aktivizimi i receptorëve të N- methyl-D-aspartate (NMDA). Një seri faktorësh rrisi riskun maternal, obstetrikal dhe fetal shkaktojnë asfiksionin fetale e neonatale. Këta faktorë rrisi riskun shoqërohen me ulje të fluksit të gjakut e oksigjenimit të indeve. Kështu që asfiksia perinatale mund të shkaktohet nga ngjarje që i kanë rrënjët në 50% të rasteve antepartum, 40 % intrapartum dhe 10 % të rasteve të mbetura janë postpartum ose kombinim i të tërëve (4,5). Disa faktorë rrisin riskun për asfiksi neonatale si: mungesa e referencave standarte, masat reanimuese të papërshtatshme, mungesa e kujdesit të përshtatshëm obstetrikal dhe mungesa e stafit të trajnuar për ndërhyrje qoftë obstetrikale qoftë neonatale, mungesa e pajisjeve moderne dhe mungesa e mjeteve të transportit për lëvizjen e neonatëve në qendra të specializuara. Përdorimi i sulfatit të magneziumit ka treguar përmirësim të të dhënave neurologjike të neonatëve me asfiksi të rëndë në një sërë studimesh të randomizuara placebo-kontroll, të cilat janë ndërmarrë pas dokumentimit të efekteve në studime të mëparshme observuese dhe sigurisht që nevojiten dhe studime të tjera të mëtejshme multicentrike. Kjo substancë me kosto të ulët që përbën një ndërhyrje lehtësisht të aplikueshme është një strategji e mirë përdorimi për të frenuar zhvillimin e encefalopatisë hipoksike-ishemike në asfiksionin perinatale në vendet në zhvillim me burime të kufizuara mjedesh e teknologjike (6).

2.0 Roli i Magneziumit në metabolizmin celular

Magnezium është një kofaktor i rëndësishëm në mbi 300 reaksione enzimatike dhe është esencial për funksionin normal qelizor. Ai vepron si kundërjon për ATP-në dhe stabilizon shumë procese që varen nga ATP-ja, duke përfshirë përdorimin e glukozës dhe sintezën e acidit nukleik dhe proteinës. Magnezium kontribuon në integritetin struktural të acideve nukleike, proteinave dhe mitokondrive (7).

Si antagonist endogjen i kalciumit, magneziumi shërben si rregullator në një sërë procesesh në sinapsët neuronale dhe neuromuskulare. Ai bllokon hyrjen e kalciumit në lidhjen presinaptike duke parandaluar çlirimin e tepërt të acetilkolinës dhe stimulimin e lidhjes neuromuskulare. Ai gjithashtu ka një efekt frenues në membranën postsinaptike përmes bllokimit të receptorëve të N-methyl-D-aspartate (NMDA). Ky veprim si antagonist i

receptorëve të NMDA-së përbën themelin e një prej mekanizmave kryesorë të propozuar për neuroproteksionin e magneziumit.

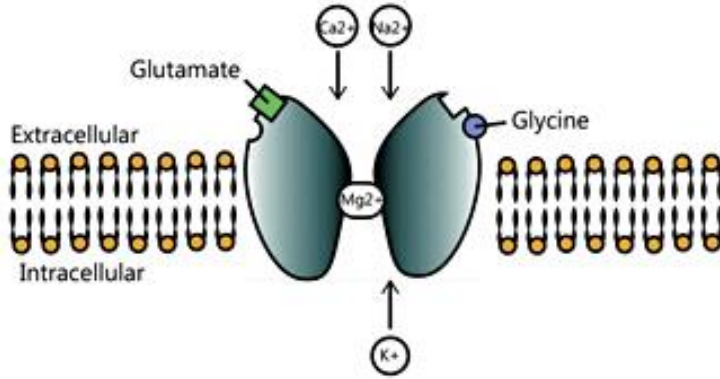


Figura 1. Receptori i N-methyl-D-aspartate. Atomi i magneziumit bllokon kanalin jonik duke parandaluar hyrjen e kalciumit dhe natriumit në neuronin post-sinaptik. Magneziumi zhvendoset nga depolarizimi i pjesshëm i neuronit.

2.1 Eksitotoksiciteti

Mekanizmi i saktë nëpërmjet të cilit magneziumi siguron neuroproteksionin nuk është përcaktuar ende. Një nga teoritë më të pranura është që magneziumi parandalon toksicitetin jashtëqelizor nëpërmjet bllokimit të receptorëve të NMDA-së. Ky receptor normalisht forcon lidhjet sinaptike kur aktivizohet në mënyrë të përsëritur dhe luan një rol kyç në funksionin e memories.

Aktivizimi i receptorit NMDA nga neurotransmetuesit nxitës lejon hyrjen e joneve të kalciumit, duke shërbyer si mesazher sekondar për fiziologjinë qelizore si p.sh., rregullimin e faktorëve transkriptues dhe replikimin e ADN-së (8).

Neuronet e ekspozuar ndaj stresit hipoksik nuk janë në gjendje të mbajnë homeostazën normale të glutamatit, duke çuar në një stimulim të tepruar të receptorëve NMDA. Kjo rezulton në një kaskadë ngjarjesh të një eksitotoksiciteti duke shkaktuar edemë akute qelizore dhe degjenerim të vonuar qelizor. Ky dëmtim i vonuar neuronal ndërmjetësohet nga futja e tepruar e kalciumit në qelizë duke nxitur enzimat katabolike (p.sh., proteazat, fosfolipazat, endonukleazat) dhe prodhimin e radikaleve të lira. Toksiciteti i shtuar i glutamatit dhe humbja e homeostazës së kalciumit intraqelizor gjithashtu nxit programet "vetëvrasëse" duke çuar në apoptoze (9).

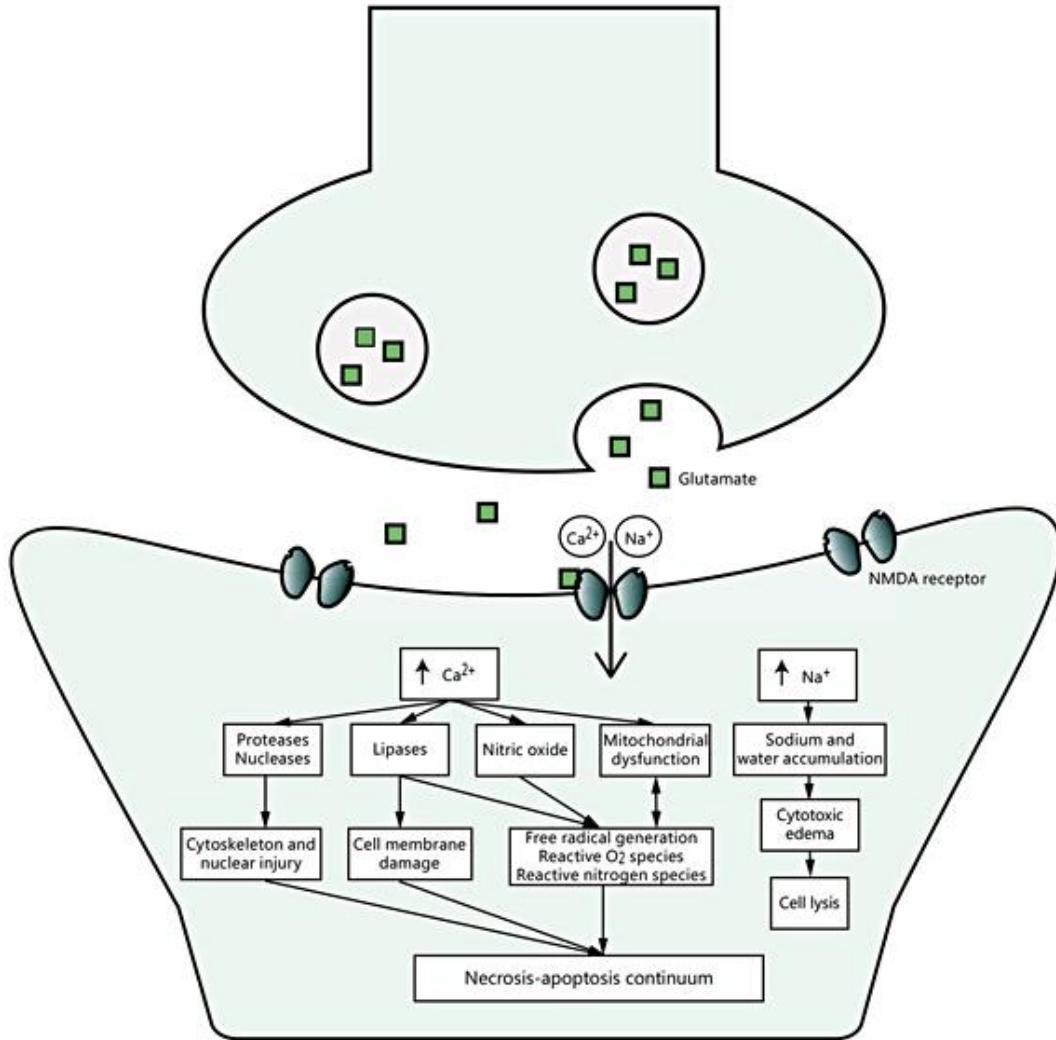


Figura 2. Mekanizmat e dëmtimit të induktuar nga eksitotoksiciteti

Receptori NMDA në vetvete përbëhet nga 4 subunitete (heterotetramer) i ngjashëm me një molekulë hemoglobine. Receptorët e subuniteteve që përmbajnë NR2B kanë një përshkueshmëri të madhe ndaj kalciumit dhe përmbajnë një sasi të madhe të substancës së bardhë premature. Ndërsa kjo mund të luajë një rol të rëndësishëm gjatë rritjes së shpejtë dhe mielinizimit në procesin e zhvillimit të hershëm neuronal, po ashtu mund ti japë një vulnerabilitet të veçantë lëndës së bardhë premature. Kjo mund të shpjegojë pjesërisht modelet e ndryshme të dëmtimit ndërmjet fenomeneve hipoksike-ishemike në term e preterm. Magneziumi është një antagonist endogjen i kalciumit dhe siguron një bllokim të varur nga voltazhi i receptorëve NMDA (10). Duke mos lejuar futjen e shpejtë të kalciumit në qelizë, magneziumi mund të parandalojë kaskadën sekondare të dëmtimit që çon në vdekjen qelizore. Kjo teori mbështetet nga të dhëna paraklinike in vitro dhe in vivo. Magneziumi ka treguar që redukton dëmtimin nga toksiciteti i jashtëm i induktuar në minj nga ibotenati, një agonist glutamatergjik. Nivelet jashtëqelizore të glutamatit reduktohen në kavjet e trajtuara me magnezium duke pasuar në ishemi cerebrale fokale. Më tej

inkubimi i prekursorëve oligodendrocyte primare me magnezium përmirëson mbijetesën qelizore duke çuar në deprivim të oksigjen-glukozës. Shtrirja e dëmtimit në mënyrë sekondare nga aktivizimi i tepruar i receptorëve NMDA mbetet e diskutueshme. Antagonistët alternative të receptorëve NMDA kanë treguar përmirësim të kufizuar në mbijetesën e neuroneve dhe në zonat më pak të dëmtuara pas ndryshimeve hipoksike – ishemike dhe në mungesë të termorregullimit, përmirësimi i mbijetesës neuronale i është atribuar hipotermisë së nxitur nga medikamentet. Një studim i fundit klinik me xenon, një antagonist i receptorëve NMDA në kombinim me terapinë e ftohjes ishte zhgënjyese, megjithëse një vonesë e fillimit të terapisë deri në 10 orë pas lindjes mund të ketë shkaktuar mungesën e efikasitetit (11).

2.2 Magneziumi dhe inflamacioni

Inflamacioni dhe infeksioni janë të përfshirë në dëmtimin neuronal. Sulfati i magneziumit mund të sigurojë neuroproteksion nëpërmjet rregullimit të kaskadës inflamatorë. Magneziumi uli në mënyrë domethënëse shpeshtësinë e prodhimit të TNF- α -ës dhe IL-6-ës nga monocitet maternale dhe fetale kur in vitro u ekspozuan ndaj lipopolisaharideve. Të dhëna paraklinike kanë treguar gjithashtu që magneziumi redukton nivelet e citokinave proinflamatorë (IL-6, TNF- α) në brejtësit shtatzëna të trajtuara me lipopolisaharide, si dhe përmirëson aftësitë e të nxëniet të pasardhësve deri në 3 muaj. Një mekanizëm potencial anti-inflamator është inhibimi i sinjalit të kalimit të faktorit nuklear- κ B (NF- κ B). NF- κ B-ja është një faktor transkriptimi i pranishëm në citoplazmën qelizore i cili aktivizohet shumë shpejt ndaj stimujve inflamatorë apo imunologjike. Me t'u aktivizuar, NF- κ B-ja hyn në nukleus dhe fillon transkriptimin e shumë geneve që prodhojnë citokina proinflamatorë, bëjnë adezionin e molekulave qelizore dhe shërbejnë si rregullator të apoptozës. Gao et al. demonstroi që sulfati i magneziumit redukton në mënyrë të ndjeshme aktivitetin e NF- κ B-së duke inhibuar translokimin e saj në nukleus në mikroglinë e brejtësve të rritur të sensibilizuar nga lipopolisaharidet.

Në foshnjat preterm, inflamacioni mund të jetë një faktor etiologjik i rëndësishëm në dëmtimin e trurit. Rreziku i paralizës cerebrale në foshnjat preterm rritet nëse ndodh: korioamnioniti (OR 4.2, CI 1.4-12), rupturë e membranave e zgjatur (OR 2.3, CI 1.2-4.2), dhe infeksione maternale (OR 2.3, CI 1.2-4.5). Vetë lindja e parakohshme mund të ketë një origjinë infektive në thelb, gjë që evidentohet nga rritja e citokinave proinflamatorë në gjakun e kordonit (IL-1, IL-6, IL-8, dhe TNF- α). Infeksionet e nënës gjithashtu rrisin rrezikun e paralizës cerebrale në foshnjat preterm (OR 9.3, CI 3.7-23), veçanërisht nëse kombinohen me fenomene hipoksike-ishemike perinatale (12).

Teoria që magnezi zbut proceset inflamatorë ose infektive ende duhet të konfirmohet me studime klinike. Analiza e studimit kohort NICHD për nëngrupin që morën magnez para lindjes, me qëllim parandalimin e paralizës cerebrale, nuk tregoi asnjë përfitim të foshnjat e ekspozuara ndaj korioamnionitit (13).

2.3 Modelet e neuroproteksionit në kafshë

Modelet shtazore të fenomeneve hipoksike-ishemike janë përdorur për të vlerësuar potencialin neuroprotektiv të strategjive të reja terapeutike. Brejtësi Rice-Vannucci është një nga modelet shtazore më të përdorura për ndryshimet hipoksike-ishemike duke kombinuar ligaturën unilaterale të arteries karotide me hipoksinë e moderuar për të gjeneruar dëmtimin cerebral. Shumica e studimeve që përdorin këtë metodë matin zonën e infarktut ose vëllimin dhe vlerësimin histologjik të apoptozës neuronale për të matur rezultatet. Studimet mbi efikasitetin e sulfatit të magnezit nga kafshët ekuivalente në term (dita 7 pas lindjes) kanë gjeneruar rezultate kontradiktore (14).

Modelet me kafshë të mëdha ofrojnë mundësi për më shumë rezultate klinike të rëndësishme. Në modelet e derrave të vegjël sulfati i magnezit nuk ka treguar reduktim të severitetit të dëmtimit indor.

Përveç kësaj, sulfati i magnezit nuk ka treguar përmirësim të EEG-së ose humbjes së neuroneve në delet fetale që iu nënshtruan mbylljes së kordonit umbilikal (mosha ekuivalente me atë humane - 0,85 mosha gestacionale).

Sulfati i magnezit është vlerësuar gjithashtu në modelet paraklinike të të rriturve për dëmtimin traumatik të trurit. Kafshët e dëmtuara nga goditja e lëngjeve në durën e ekspozuar (parasagitale) u trajtuan me sulfat magnezi. Edhe pse nuk u vu re asnjë përfitim në të mësuarin posttraumatik, pati një reduktim të ndjeshëm në humbjen e indeve në hipokampus (15). Në mënyrë të ngjashme, sulfati i magnezit përmirësoi ndjeshëm motorikën te brejtësit pas dëmtimit difuz aksonal.

Modelet shtazore të sulfatit të magnezit për mbrojtjen e trurit janë të kufizuara krahasuar me modelet e ndryshimeve hipoksike-ishemike foshnjore. Brejtësit shtatzënë janë përdorur si modele për infeksionin amtar për të vlerësuar rolin e magnezit në modulimin e inflamacionit me qëllim përmirësimin e rezultateve të zhvillimit të pasardhës.

Studimet e raportuara në literaturë vlerësuan efikasitetin e sulfatit të magnezit të dhënë 24 orë para okluzionit të kordonit umbilikal dhe pasi u mbajt infuzioni për 24 orë të tjera pas insultit, në modelet foshnjore të deleve preterm në ditën e 104-t gestacionale (termi 147 ditë) (16).

Sulfati i magnezit nuk ndikoi në përgjigjen kardiovaskulare (shkallën e hipotensionit) gjatë okluzionit të kordonit umbilikal dhe në këtë mënyrë nuk alteroi severitetin e insultit. Ndonëse sulfati i magnezit reduktoi ndjeshëm frekuencën e konvulsioneve pas asfiksionit, nuk përmirësoi as mbijetesën e as rikuperimin e neuroneve subkortikale në EEG. Sulfati i magnezit në fakt lidhet me një reduktim në oligodendrocitet e maturuara (olig-2-positive) në giruse dhe lëndën e bardhë periventriculare dhe reduktim të oligodendrociteve imature (CNPase-positive) në regjionin intragjiral. Mekanizmi i kësaj humbje është i paqartë.

Autorët e marrin për të mirëqënë se bllokada e zgjatur e magnezit ndaj NMDA-së mund të ndërpresë sinjalizimin neuron-oligodendrocite dhe kështu të vonojë diferencimin e oligodendrociteve dhe mielinizimin aksonal. Infiltrimi mikroglijal nuk pati diferenca në grupin e magnezit dhe të kontrollit, çka sygjeron se sulfati i magnezit nuk frenon inflamacionin në 72 orët që pasojnë fenomenet hipoksike-ishemike (17).

2.4 Neuroproteksioni neonatal

Sulfati i magnezit është një bar i njohur në obstetrikë dhe përdoret për menaxhimin e konvulsioneve eklamptike prej fillimit të viteve 1900. Prej asaj kohe studimet e randomizuara kanë treguar superioritetin e tij ndaj antikonvulsivantëve të tjerë, dhe aktualisht rekomandohet në trajtimin e konvulsioneve eklamptike si dhe për parandalimin e konvulsioneve (18).

Vetitë neuroprotektive të magnezit në foshnjat preterm u panë fillimisht nga studiuesit, të cilët vunë re se ekspozimi in utero ndaj sulfatit të magnezit për trajtimin e preeklampsisë apo për tokolizë bënte që numri i foshnjave me peshë shumë të vogël në lindje me paralizë cerebrale të ishte më i vogël krahasuar me grupin e kontrollit (7.1 vs. 36%). Ndërkohë që këto rezultate premtuese janë konfirmuar nga disa studime, mbeten ende të dhëna kontradiktore nga studime të tjera të cilat nuk kanë treguar përfitime dhe fakte shqetësuese lidhur me vdekshmërinë e lartë në foshnjat e lindura shumë parakohe të cilat janë ekspozuar ndaj tokolizës me magnez (19).

Gjatë dekadës së fundit janë kryer mjaft studime madhore prospektive, randomizuese për të vlerësuar sigurinë dhe efikasitetin e sulfatit të magnezit si një agjent neuroprotektiv fetal. Në studimin MagNET 2002 (20), u rekrutuan femra që patën lindje të parakohshme në javët 24 deri 34 të shtatëzansisë . Ato u ndanë në dy grupe: të përshtatshme për tokolizë (dilatacioni cervikal <4 cm) dhe që nuk i përmbushnin kriteret për tokolizë. Grupi i “tokolizës” u randomizua në mënyrë që të merrnin sulfat magnezi (4-g bolus dhe infuzion 2-3 g/h) ose terapi alternative sipas rekomandimit të obstetrit. Grupi tjetër u randomizua në pacientë që morën sulfat magnezi bolus (4 g) ose solucion salin 0.9% . Studimi u ndërpre parakohe për shkak të shkallës së lartë të mortalitetit neonatal në grupin e magnezit. Analiza e kombinuar e të dy palëve në studim nuk tregoi asnjë reduktim në frekuencën e paralizës cerebrale.

Dy studime pasuese, Studimi Bashkëpunues Australian i Sulfatit të Magnezit (ACTOMgSO₄) (21) në vitin 2003 dhe Studimi Francez PREMAG (22) në 2007 nuk treguan rritje të shkallës së vdekshmërisë nëse përdorej magnez. Megjithatë, asnjë nga studimet nuk dha përmirësime të rëndësishme në shkallën e paralizës cerebrale në 2 vjet. Studimi ACTOMgSO₄ raportoi një reduktim të shkallës së disfunktionit të përgjithshëm motorik, siç përcaktohet nga shkalla prej 2 ose më pak në Klasifikimin e Funkcionit Motorik Bruto (GMFCS).

Studimi Efektet e Dobishme të Sulfatit të Magnezit Antenatal (BEAM) (23) në 2008 ishte një nga studimet më të mëdha të randomizuara, të kontrolluara të sulfatit të magnezit që përfshinte 2241 gra (fëmijë të vetëm ose binjakë) në javën 24-31 të shtatëzansisë. Ky studim tregoi një reduktim të konsiderueshëm të paralizës cerebrale të moderuar deri në të rëndë (GMFCS 2-4), si dhe paralizës cerebrale në përgjithësi. Përveç këtyre 4 studimeve, studimi MAGPIE (2002) (24) u projektua për të vlerësuar nëse sulfati i magnezit parandalonte eklampsinë tek gratë me pre-eklampsi. Shumë nga qendrat pjesëmarrëse ishin në vendet në zhvillim dhe raportuan një vdekshmëri relativisht më të lartë pediatrike krahasuar me studimet e tjera. Nuk pati ulje të ndjeshme të shkallës së paralizës cerebrale të lidhur me ekspozimin antenatal ndaj sulfatit të magnezit.

Një meta-analizë gjithëpërfshirëse e këtyre 5 studimeve tregoi se sulfati i magnezit antenatal uli rrezikun e paralizës cerebrale (RR 0,69, CI 0,54-0,87) dhe disfunktionin motorik (RR 0,61, CI 0,44-0,85).

Tabela 1. Përmbledhje e studimeve klinike: neuroproteksioni në foshnjat preterm

Studimi	Kriteret përfshirjes	Përjashtimet	Doza koha dhe of MgSO ₄	Rezultati	Përmbledhje e gjetjeve
BEAM Rouse et al. 2008	GA 24-31 javë Rrezik i lartë i lindjes së parakohshme brenda 2-24 orëve (PPROM, zgjerimi i qafës së mitrës 4-8 cm) n = 2,241	Lindja ka të ngjarë brenda 2 orëve ose dilatom >8 cm, PPRM para javës së 22-të, anomali fetale, ndonjë kundërrindikacion i nënëndaj MgSO ₄	Bolus: 6 g Infuzion: 2 g/h	Kompozit (vdekja në 1 vit ose CP e moderuar-e rëndë pas 2 vitesh)	Pa ndryshim sinjifikant në rezultatin parësor të përbërë (RR 0.97, CI 0.77-1.23) Reduktimi i CP të moderuar deri në të rëndë pas 2 vitesh (RR 0.55, CI 0.32-0.95)
MagNET Mittendorf et al. 2002	Lindje premature GA 24-34 jave Tokolizis Lindje premature aktive (dilatacion <4 cm) n = 92 Neuroproteksion Lindje premature aktive (dilatacion >4 cm) n = 57	Dëshmi klinike të pre-eklampsisë ose infeksionit	Tokolizis Bolus: 4 g Infuzion: 2-3 g/h Neuroproteksion Bolus: 4 g Infuzion: asnjë	ECHO kraniale gjatë pranimit Diagnoza e CP në 18 muaj	Analiza e të dy grupeve të kombinuara theksoi mijten e rezultateve negative në grupin me magnez (IVH, PVL, CP, vdekje) (OR 2.0, CI 0.99-4.1)
PREMAG Marret et al., 2007	GA <33 javë (nuk është caktuar kufi më i ulët) Pritet të lindin brenda 24 h n = 573	Keqformime fetale, paqëndrueshmëri kardiovaskulare, insuficiencë renale, sëmundje vasculare të lidhura me shtatezaninë, indikation per LSCS, marrje e kalcibllokuesve, digitalikëve indometacinës, steroideve aminoglikozideve, betamimetikeve në orën e fundit	Bolus: 4 g Infuzion: none	Vdekshmëria e përgjithshme neonatale para daljes nga spitali Dëmtim i rëndë i lëndës së bardhë në ECHO kraniale	Pa përfitim sinjifikant në vdekshmërinë ose dëmtimin e lëndës së bardhë
ACTOMgSO ₄ , Crowther et al., 2003	GA <30 jave (nuk është caktuar kufi më i ulët) Lindja pritet brenda 24 orëve n = 1,062	Ne stadin 2-te te lindjes, administruar MgSO ₄ , ne kete barre, ndonje kundraindikacion MgSO ₄ (RR <16/min, mungon refleksi patelar, UO <100 mL/4 h)	Bolus: 4 g Infuzion: 1 g/h	Vdekshmëria deri në 2 vjet, CP në 2 vjet. rezultat i kombinuar	Pa ndryshim sinjifikant në vdekshmëri (RR 0.83, CI 0.64-1.09), cerebral palsy (RR 0.83, CI 0.66-1.03) ose rezultat i kombinuar (RR 0.75, CI 0.59-0.96)
Magpie Duley, 2002	Nuk ka lindur ose brenda 24 orëve pas lindjes Pre-eklampsia it = 1,544 (<37 jave)	Hipersensitiviteti ndaj magnezit, dëmtimi i veshkave. myasthenia gravis	MgSO ₄ bolus me infuzion 1 g/h	Ekampsia Vdekshmëria në dalje	Pa ndryshim sinjifikant në vdekshmërinë neonatale (RR 1.02, 99% CI 0.92- 1.14)

Numri i grave që duhet të trajtoheshin për të parandaluar zhvillimin e paralizës cerebrale në 1 foshnjë ishte 63 (25).

Megjithatë, rezultatet në fëmijët e moshës shkollore (6-11 vjeç) ishin zhgënjyese. Studimi ACTOMgSO₄ ndoqi 77% të kohortit të tyre dhe nuk gjeti ndryshim domethënës në

rezultatet konjitive, akademike, të vëmendjes ose të sjelljes. Gjetja e mëparshme e reduktimit të disfunksionit motorik bruto nuk u përkthye në një reduktim të përgjithshëm të gravitetit të paralizës cerebrale në moshën shkollore (26). Të dhënat e ndjekjes afatgjatë nga grupi PREMAG (7-14 vjeç) gjithashtu nuk raportuan ndonjë ndryshim domethënës në aftësinë neuromotore, konjitive ose gjuhësore. Ata panë incidencë më të ulët për përsëritjen e klasës, për nevoja specifike arsimore dhe perceptim të përgjithshëm prindëror më të mirë rreth shëndetit të fëmijës (27).

Deri më sot, ka pasur të paktën 5 meta-analiza (28-30)] dhe një vlerësim të kosto-efektivitetit, që të gjitha mbështesin përdorimin e sulfatit të magnezit antenatal si një agjent neuroprotektiv. Miratimi klinik ishte fillimisht i ngadaltë me shqetësimet e ngritura mbi mungesën e një difference statistikore në rezultatet parësore, si dhe të dhënat e sigurisë të ngritura në 1 studim (31). Kolegji Amerikan i Obstetërve ka mbështetur përdorimin e sulfatit të magnezit në neuroproteksionin e foshnjave preterm, megjithatë inkurajon mjekët të zhvillojnë udhërrëfyes në nivel lokal (32).

Si Australia dhe Kanadaja (33) nxorren udhërrëfyes që detajojnë përdorimin e sulfatit të magnezit si neuroprotektor të fetuseve të lindura më pak se 30 javë dhe 32 javë, respektivisht. Instituti Kombëtar i Ekselencës Klinike kohët e fundit ka rekomanduar përdorimin e sulfatit të magnezit tek nënat me lindje të parakohshme në moshat gestacionale 24-29 + 6 javë dhe të konsiderohet në ato të moshës gestacionale midis 30 dhe 33 + 6 javësh (34).

Megjithëse të dhënat e ndjekjes afatgjatë nga ACTOMgSO₄ dhe PREMAG janë zhgënjyese, gjetjet nga këto studime nuk e mohojnë reduktimin e paralizës cerebrale, të parë në 5 studimet e përfshirë në meta-analizë. Megjithatë, ata theksojnë nevojën për një vlerësim të vazhdueshëm afatgjatë të kësaj ndërhyrjeje.

Në studime të mëvonshme Bhat (35) dhe Ichiba (36) të dy raportuan përmirësim të rezultateve afat-shkurtra, duke përfshirë ekzaminim neurologjik normal, CT truri normal dhe ushqyerje orale në moshën 2 javëshe. Megjithatë në moshën 6 muajsh dhe 2 vjeç nuk u pa ndonjë përmirësim i dukshëm i neurozhvillimit.

3.0 Encefalopatia neonatale në foshnjat preterm

EN-ja u përshkrua nga Nelson & Leviton si një çrregullim i fëmijëve në term në ditët e para të jetës e karakterizuar nga vështirësi në fillimin dhe vazhdimin e respiracioneve, tonus dhe reflekse të ulura, koshiencë e reduktuar dhe shpesh konvulsione.

Për herë të parë u përshkrua nga Amiel-Tilson në 1969 dhe më vonë u klasifikua në 3 stade nga Sarnat.

EN-ja e parë tek foshnjat e lindura në term përfaqëson një entitet klinik të dallueshëm ndaj dëmtimit kronik të lëndës së bardhë cerebrale të lidhur me prematuritetin. Truri i foshnjës preterm është veçanërisht i prekshëm ndaj dëmtimeve për shkak të rritjes shumë aktive dendritike dhe aksonale, si dhe përgjigjes së ekzagjeruar inflamatore të një sistemi imunitar të papjekur. Edhe pse ngjarjet hipoksike-ishemike mund të komplikojnë lindjen e parakohshme, ka të dhëna të kufizuara që ndërhyrjet e testuara në foshnjat në term mund të përkthehen drejtpërdrejt tek popullata e foshnjave preterm. Një studim i vogël pilot i

ftohjes selektive të kokës tek foshnjat midis 32 dhe 35 javëve të shtatzënisë u shoqërua me efekte të rëndësishme negative (37). Projektimi i një studimi kontrolli, të randomizuar, për të vlerësuar strategjitë neuroprotektive në foshnjat preterm me encefalopati neonatale (EN) është sfidues për shkak të incidencës relativisht të ulët dhe vështirësive në identifikimin e saktë të shenjave të encefalopatisë.

3.1 Neuroproteksioni te të rriturit

Përveç popullatave të foshnjave në term dhe preterm, sulfati i magnezit është vlerësuar si një terapi shpëtimi në dëmtimet neurologjike të të rriturve. Mekanizmi i propozuar i përfitimit përfshin bllokadën NMDA si dhe dilatacionin e arteriolave cerebrale. Studimi, Efikasiteti i Magnezit Intravenoz në Goditjen Cerebrale (38) (IMAGES) ishte një studim madhor i randomizuar, dyfish i verbër që vlerësonte përfitimin e sulfatit të magnezit në aksidentet akute ishemike. Studimi rekrutoi 2,368 pjesëmarrës me diagnozë klinike goditje cerebrale, dhe synonte fillimin e sulfatit të magnezit ose placebo brenda 12 orëve nga fillimi i simptomave. Në mënyrë zhgënjyese, sulfati i magnezit nuk ndikoi në rezultatin primar të vdekjes ose paaftësisë 90 ditë pas ngjarjes. Megjithatë, pati një përmirësim domethënës në një nëngrup pacientësh me infarkt lakunar, kryesisht sekondar ndaj embolive të vogla kortikale.

Mungesa e efikasitetit në studimin IMAGES u mendua të ishte rezultat i terapisë së vonuar me magnez pasi vetëm 3% e individëve e morën barin brenda 3 orëve nga fillimi i simptomave. Kjo çoi në një qasje të re të fillimit të terapisë parasptalore, e cila u bë pioniere në studimin e Administrimit në terren të Terapisë me Magnez në Goditjen Cerebrale (FAST-MAG) në 2004 (39). Saver et al. (40) më pas regjistroi 1700 pacientë për të marrë sulfat magnezi ose placebo brenda 2 orëve nga fillimi i simptomave. Pacientët morën një dozë ngopëse nga ndihmësmjekët dhe filluan me një infuzion 24-orësh me sulfat magnezi pas mbërritjes në spital. Megjithatë, sulfati i magnezit nuk tregoi se zvogëlon vdekjen ose nivelin e paaftësisë në 90 ditë. Studimi përfshinte kryesisht goditjet ishemike akute (73%) më shumë së hemorragjitë intrakraniale (23%). Analiza e nëngrupit të goditjeve cerebrale nuk tregoi ndonjë ndryshim nga trajtimi.

Studimet rreth goditjes cerebrale hemorragjike janë fokusuar kryesisht në përdorimin e sulfatit të magnezit në hemorragjinë subaraknoidale aneurizmale. Përafërsisht një e treta e të mbijetuarve përkeqësohet 3-14 ditë pas hemorragjisë si rezultat i ishemisë cerebrale të vonuar. Etiologjia bazë e këtij procesi është probablisht multifaktoriale, duke përfshirë stresin oksidativ, vazokonstriksionin, inflamacionin dhe depresionin kortikal. Sulfati i magnezit nuk u pa të përmirësonte rezultatet klinike pas hemorragjisë subaraknoidale aneurizmale në një studim madhor të kontrolluar të randomizuar dhe meta-analizë (41).

4.0 Asfiksia perinatale

Encefalopatia hipoksike-ishemike (HIE), karakterizohet nga të dhëna klinike dhe laboratorike të dëmtimit akut ose subakut të trurit për shkak të asfiksisë. Shkaqet kryesore të kësaj gjendje janë hipoksia sistemike dhe/ose fluksi i ulët cerebral (FUC) (shih imazhin më poshtë). Asfiksia në lindje shkakton 840,000 ose 23% të të gjitha vdekjeve neonatale në mbarë botën (42)

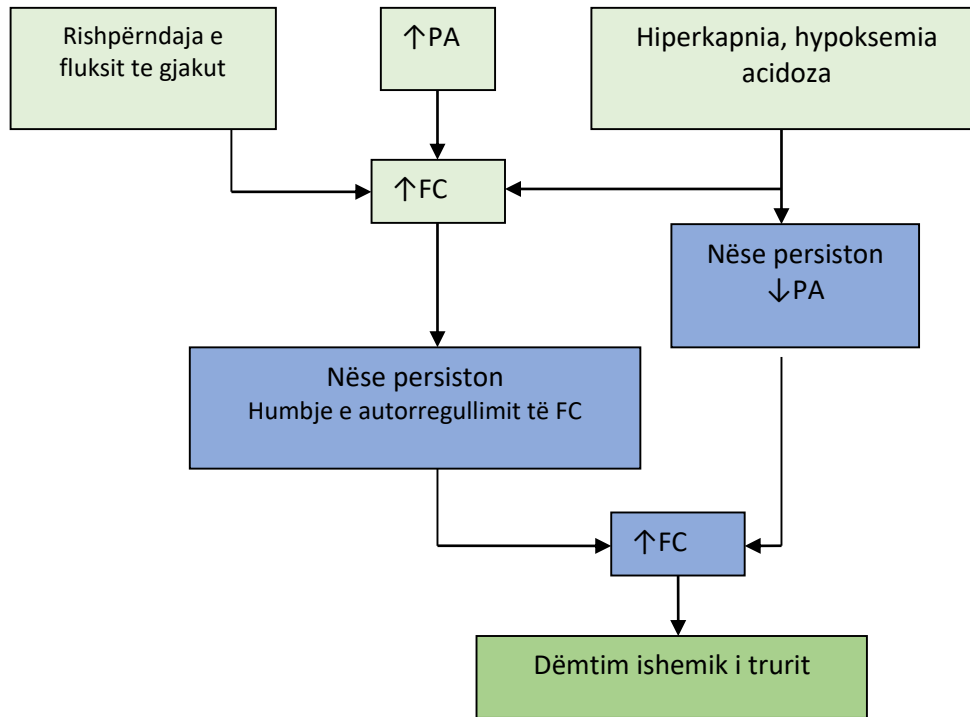


Figura 3. Përgjigja fetale ndaj asfiksisë

Përgjigja fetale ndaj asfiksisë që ilustron rishpërndarjen fillestare të fluksit të gjakut në organet vitale. Në një insult të zgjatur hipoksik-ishemic dhe dështimin e mekanizmave kompensatorë, fluksi i gjakut cerebral bie duke çuar në dëmtim ishemic të trurit.

4.1 Shenja dhe Simptoma

Encefalopatia hipoksike –ishemike (HIE) përfaqëson një nënbashkësi të fëmijëve me EN, ku dëmtimi cerebral shkaktohet nga kombinimi i uljes së oksigjenit (hipoksisë) dhe ndërprerjes së furnizimit me gjak cerebral (ishemisë). HIE-ja shkaktohet kryesisht nga ngjarje të ndryshme perinatale të cilat dëmtojnë këmbimin e gazeve respiratore (asfiksia perinatale) (43).

4.2 Klasifikimi

-Encefalopati e lehtë hipoksike-ishemike

- Tonusi muskular mund të rritet pak dhe reflekset e thella tendinoze mund të jenë të gjalla gjatë ditëve të para
- Mund të vërehen anomali tranzitore të sjelljes, të tilla: si ushqyerja e dobët, irritabilitet i shtuar, e qara e tepërt ose përgjumja
- Zakonisht zgjidhet brenda 24 orëve

-Encefalopati hipoksike-ishemike e moderuar

- Foshnja është letargjike, me hipotoni të theksuar dhe reflekse të dobësuara
- Reflekset e kapjes, Moro-s dhe thithjes mund të jenë të ngadalta ose të mungojnë
- Foshnja mund të përjetojë periudha të herëpashershme apneje
- Krizat konvulsive zakonisht ndodhin herët brenda 24 orëve të para pas lindjes
- Mund të ndodhë shërimi i plotë brenda 1-2 javësh dhe shoqërohet me një rezultat afatgjatë më të mirë (44).

-Encefalopati e rëndë hipoksike-ishemike

Krizat konvulsive mund të jenë të vonshme dhe të rënda dhe mund të jenë fillimisht rezistente ndaj trajtimeve konvencionale. Konvulsionet zakonisht janë të gjeneralizuara dhe shpeshtësia e tyre mund të rritet gjatë 24-48 orëve nga fillimi, duke korreluar me fazën e dëmtimit të riperfuzionimit.

Ndërsa dëmtimi përparon, krizat zvogëlohen dhe elektroencefalograma bëhet izoelektrike ose tregon një model të suprimimit. Në atë kohë, zgjimi mund të përkeqësohet më tej dhe fontanela mund të fryhet, duke sygjëruar shtimin e edemës cerebrale. Simptoma të tjera përfshijnë si më poshtë:

- Stupori ose koma është tipike; foshnja mund të mos i përgjigjet asnjë stimuli fizik përveç atij më të dhimbshëm.
- Frymëmarrja mund të jetë e çrregullt dhe foshnja shpesh kërkon suport ventilator
- Hipotonia e gjeneralizuar dhe reflekset e thella të dobësuara janë të zakonshme
- Mungojnë reflekset neonatale (p.sh. thithja, gëlltitja, kapja, Moro).
- Çrregullimet e lëvizjes okulare, si shtrembërimi i syve, nistagmusi, kërcitja dhe humbja e lëvizjeve të "syrit të kukullës" (dmth., të konjuguar) mund të zbulohen nga ekzaminimi i nervit kranial.
- Pupilat mund të jenë të dilatuara, të fiksuara ose pak reaktive ndaj dritës
- Çrregullimet e frekuencës kardiake dhe presionit të gjakut janë të zakonshme gjatë periudhës së dëmtimit të riperfuzionimit, siç është vdekja nga insuficienca kardio-respiratore (45).

Faza fillestare e encefalopatisë së lehtë hipoksike-ishemike mund të jetë e mirë, por mund të pasohet nga një përkeqësim i papritur, duke sygjerruar kështu disfunktion të vazhdueshëm të qelizave të trurit, dëmtim dhe vdekje; gjatë kësaj periudhe, intensiteti i konvulsioneve mund të rritet.

4.3 Menaxhimi

Pas reanimimit dhe stabilizimit fillestar, trajtimi i HIE-së është kryesisht suportiv dhe duhet të fokusohet në sa vijon (46):

- Ventilim adekuat
- Menaxhimi i perfuzionit dhe presionit të gjakut - Studimet tregojnë se është i nevojshëm të ruhet një presion mesatar i gjakut (PA) mbi 35-40 mm Hg për të shmangur uljen e perfuzionit cerebral
- Menaxhimi i kujdesshëm i likideve
- Shmangia e hipoglicemisë dhe hiperglicemisë
- Shmangia e hipertermisë - Hipertermia duket të jetë e lidhur me një risk më të lartë për rezultate negative tek të porsalindurit me encefalopati hipoksike-ishemike të moderuar deri në të rëndë (47).
- Trajtimi i krizave konvulsive
- Hipotermia terapeutike (33°-33,5°C për 72 orë) e ndjekur nga ringrohje e ngadaltë dhe e kontrolluar për foshnjat me HIE të moderuar deri në të rëndë (48).
Shihni Trajtimi dhe Mjekimi për më shumë detaje.

Pavarësisht evolucionit në teknologjinë e monitorimit dhe njohurive për patologjitë fetale dhe neonatale, encefalopatia hipoksike-ishemike (HIE) mbetet një situatë serioze që shkakton vdekshmëri të konsiderueshme dhe sëmundshmëri afatgjatë.

HIE karakterizohet nga të dhëna klinike dhe laboratorike të një dëmtimi akut ose subakut të trurit për shkak të asfiksionit (p.sh. hipoksi, acidozë). Shpeshherë koha e saktë dhe shkaku bazë mbeten të panjohur.

Akademia Amerikane e Pediatriisë (AAP) dhe Kolegji Amerikan i Obstetrikës dhe Gjinekologjisë (ACOG) publikuan udhërrëfyes për të ndihmuar në diagnostikimin e encefalopatisë së rëndë hipoksike-ishemike (49).

5.0 Fizpatologjia

Hipoksia dhe ishemia e trurit për shkak të hipoksemisë sistemike, fluksit të reduktuar të gjakut cerebral (FUC) ose të dyja janë proceset fiziologjike parësore që çojnë në encefalopati hipoksike-ishemike (HIE) (50)

Mekanizmi fillestar kompensator ndaj një eventit asfiksie është rritja e CBF për shkak të hipoksisë dhe hiperkapnisë. Kjo shoqërohet me një rishpërndarje të outputit kardiak drejt organeve kryesore, duke përfshirë trurin, zemrën dhe gjëndrat mbiveshkore. Rritja e presionit të gjakut (PA) për shkak të çlirimit të epinefrinës rrit më tej këtë përgjigje kompensuese.

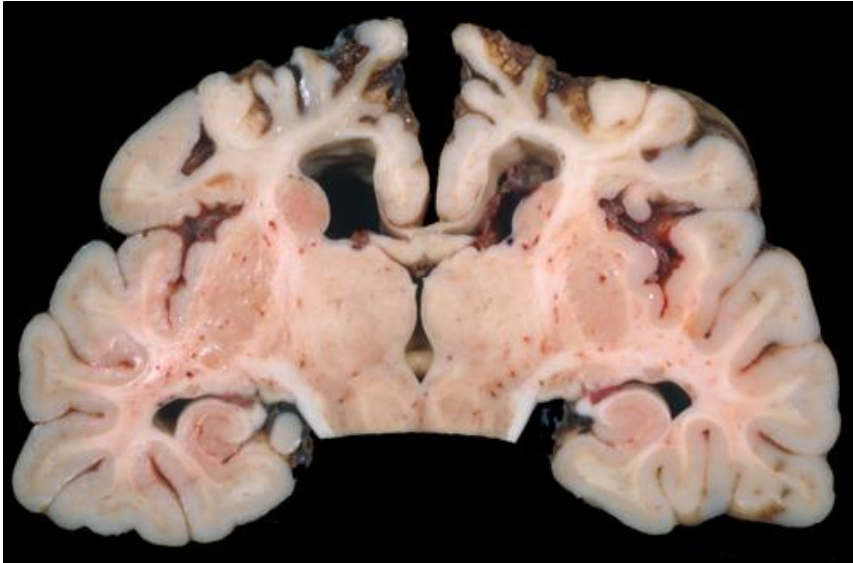


Figura 4. Përgjigja e fetusit ndaj asfiksisë, dëmtimi i trurit

Me zgatjen e insultit hipoksik-ishemik dhe dështimin e mekanizmave kompensatorë, fluksi cerebral ulet, duke çuar në dëmtim ishemic të trurit.

Tek të rriturit, CBF-ja mbahet në një nivel konstant, pavarësisht nga luhatjet e presionit arterial sistemic. Ky fenomen njihet si autorregullimi cerebral, i cili ndihmon në ruajtjen e perfuzionimit cerebral. Aspektet fiziologjike të autorregullimit të CBF-së janë studiuar mirë në kafshët eksperimentale të porsalindura dhe të rritura. Tek njerëzit e rritur, diapazoni i presionit arterial të gjakut në të cilin ruhet CBF-ja është 60-100 mm Hg.

Disa të dhëna të kufizuara në fetusin e njeriut dhe foshnjën e porsalindur sygjerojnë se CBF-ja është i qëndrueshëm edhe në një gamë shumë më të ngushtë të presionit arterial. Disa ekspertë kanë supozuar se, në të porsalindurit në term, diapazoni i presionit të gjakut në të cilin ruhet autorregullimi i CBF-së mund të jetë vetëm midis 10-20 mm Hg (krahasuar me diapazonin 40 mm Hg të të rriturit e përmendur më lart). Sidoqoftë, kufijtë e sipërm dhe të poshtëm të saktë të vlerave të presionit arterial mbi dhe nën të cilët humbet vetërregullimi i CBF-së mbeten të panjohura për të porsalindurin.(51).

Në fetusin dhe të porsalindurin që vuan nga asfiksia akute, pasi kanë dështuar mekanizmat primarë kompensatorë, CBF-ja mund të bëhet pasiv ndaj presionit, kohë në të cilën perfuzioni i trurit varet nga presioni arterial sistemic. Me rënien e presionit të gjakut, CBF-ja bie nën nivelet kritike dhe ndodh dëmtimi i trurit si pasojë e uljes së furnizimit me gjak

dhe mungesës së oksigjenit të mjaftueshëm. Kjo çon në insuficiencë të energjisë intraqelizore. Gjatë fazave të hershme të dëmtimit të trurit, temperatura e trurit bie dhe rritet çlirimi lokal i neurotransmetuesve, si acidi gama-aminobutirik (GABA). Këto ndryshime ulin kërkesën e trurit për oksigjen, duke minimizuar përkohësisht ndikimin e asfiksionit (52)..

Në nivelin qelizor, dëmtimi neuronal në HIE është një proces që evoluon. Përmasat e dëmtimit neuronal varen nga kohëzgjatja dhe graviteti i insultit fillestar, kombinuar me efektet e dëmtimit të riperfuzionimit dhe apoptozës. Në nivel biokimik, një kaskadë e madhe ngjarjesh pasojnë dëmtimin hipoksik-ishemik.

Mbiaktivizimi i receptorit të aminoacideve ngacmuese (EAA) luan një rol kritik në patogjenezën e fenomeneve hipoksike-ishemike neonatale. Gjatë ndryshimeve hipoksike-ishemike cerebrale, kapja e glutamatit, neurotransmetuesit kryesor ngacmues të trurit të gjitarëve është e dëmtuar. Kjo rezulton në nivele të larta sinaptike të glutamatit dhe mbiaktivizim të receptorit EAA-së, përfshirë receptorët N-metil-D-aspartat (NMDA), amino-3-hidroksi-5-metil-4 propionat izoksazol (AMPA) dhe receptorët kainate. Receptorët NMDA janë të depërtueshëm ndaj Ca^{++} dhe Na^{+} , ndërsa receptorët AMPA dhe kainate janë të depërtueshëm ndaj Na^{+} . Akumulimi i Na^{+} i shoqëruar me insuficiencën e enzimave të varura nga energjia si Na^{+}/K^{+} -ATPaza çon në edemë të shpejtë citotoksike dhe nekrozë të qelizave. Aktivizimi i receptorit NMDA çon në akumulimin intraqelizor të Ca^{++} dhe aktivizimin e kaskadave patologjike të mëtejshme (53).

Akumulimi i EAA-ve gjithashtu kontribuon në rritjen e ritmit dhe shtrirjes së vdekjes së programuar të qelizave përmes marrjes sekondare të Ca^{++} në bërthamë. Modeli i dëmtimit i parë pas fenomeneve hipoksike-ishemike tregon ndjeshmëri regjionale që mund të shpjegohet kryesisht nga qarku ngacmues në këtë moshë (putamen, talamus, korteksi cerebral perirolandik). Së fundi, zhvillimi i oligodendrogliës është i ndjeshëm ndaj ndryshimeve hipoksike-ishemike, veçanërisht eksitotoksicitetit dhe dëmtimit të radikaleve të lira. Ky dëmtim i lëndës së bardhë mund të jetë baza për ndërprerjen e aftësive të të mësuarit dhe të kujtesës afatgjatë tek foshnjat me encefalopati hipoksike-ishemike.

Përqendrimi brendaqelizor i Ca^{++} rritet pas ndryshimeve hipoksike-ishemike si rezultat i (1) aktivizimit të receptorit NMDA, (2) çlirimit të Ca^{++} nga rezervat intraqelizore (mitokondritë dhe retikuli endoplazmatik [ER]) dhe (3) dështimi i mekanizmave të efluksit të Ca^{++} . Pasojat e rritjes së përqendrimit të Ca^{++} intraqelizor përfshijnë aktivizimin e fosfolipazave, endonukleazave, proteazave dhe, në neurone të caktuara, sinteza e oksidit nitrik (NOS). Aktivizimi i fosfolipazës A2 çon në çlirimin e Ca^{++} nga ER nëpërmjet aktivizimit të fosfolipazës C. Aktivizimi i proteazave dhe endonukleazave rezulton në dëmtim të citoskeletit dhe ADN-së (54).

Gjatë fazës së riperfuzionimit, rritet prodhimi i radikaleve të lira për shkak të aktivizimit të enzimave të tilla si ciklooksigenaza, ksantine oksidaza dhe lipoksigenaza. Dëmi nga radikalet e lira nxitet më tej tek të porsalindurit për shkak të mbrojtjes antioksidante imature. Radikalet e lira mund të çojnë në peroksidim të lipideve, si dhe në dëmtim të ADN-së dhe proteinave dhe mund të nxisin apoptozën. Së fundi, radikalet e lira mund të kombinohen me oksid nitrik (NO) për të formuar peroksintrit një oksidant shumë toksik.

Aktivizimi i receptorit NMDA rezulton në aktivizimin e NOS-ës neuronale nëpërmjet PSD-95-ës dhe rezulton në një rritje të hershme dhe kalimtare të përqendrimit të NO-së, e vërejtur në fazën fillestare të hipoksisë. NOS-ja i induktueshëm shprehet në përgjigje të inflamacionit të theksuar sekondar ndaj ishemisë cerebrale dhe rezulton në një valë të dytë të mbiprodhimit të NO-së që mund të zgjatet deri në 4-7 ditë pas insultit.

Ky prodhim i tepërt i NO-së luan një rol të rëndësishëm në fizpatologjinë e dëmtimit hipoksik-ishemik të trurit perinatal. Neurotoksiciteti i NO-së varet në masë të madhe nga reagimi i shpejtë me superoksidin për të formuar peroksinitritin.^[12] Kjo, nga ana tjetër, çon në neurotoksicitet të shkaktuar nga peroksinitriti, duke përfshirë peroksidimin e lipideve, nitrimin dhe oksidimin e proteinave, dëmtimin dhe rimodelimin mitokondrial, shterimin e rezervës së antioksidantëve dhe dëmtimin e ADN-së (55).

Mediatorët inflamatorë (citokinat dhe kemokinat) janë përfshirë në patogjenezën e encefalopatisë hipoksike-ishemike dhe përfaqësojnë një rrugë përfundimtare të dëmtimit të trurit. Studimet në kafshë sugjerojnë se citokinat, veçanërisht interleukina (IL)-1b kontribuojnë në dëmtimin hipoksik-ishemik. Mekanizmat e saktë dhe cilët ndërmjetës inflamatorë përfshihen në këtë proces mbeten ende të paqarta.

Pas fazës fillestare të konsumimit të energjisë nga dëmtimi asfiksik, metabolizmi cerebral mund të rikuperohet pas riperfuzionimit, që të përkeqësohet në një fazë të dytë të insuficiencës energjike. Kjo fazë e re e dëmtimit neuronal, që fillon rreth 6-24 orë pas dëmtimit fillestar, karakterizohet nga disfunksioni mitokondrial dhe fillimi i kaskadës apoptotike. Kjo fazë është quajtur “faza e vonuar e dëmtimit neuronal”.

Kohëzgjatja e fazës së vonuar nuk dihet saktësisht tek fetusit i njeriut dhe tek i porsalinduri, por duket se rritet gjatë 24-48 orëve të para dhe më pas fillon të zgjidhet. Tek foshnjat, kohëzgjatja e kësaj faze lidhet me rezultate të pafavorshme të neurozhvillimit pas 1 viti dhe 4 vjetësh nga insulti (56).

5.1 Fizpatologjia e dëmtimit hipoksik-ishemik në trurin që zhvillohet.

Gjatë fazës fillestare të konsumimit të energjisë, eksitotoksiciteti i ndërmjetësuar nga glutamati dhe pamundësia e Na⁺/K⁺ ATP-azës çojnë në vdekjen e qelizave nekrotike. Pas rikuperimit të përkohshëm të metabolizmit energjitik cerebral, ndodh një fazë e dytë e vdekjes neuronale apoptotike. ROS = Llojet reaktive të oksigjenit.

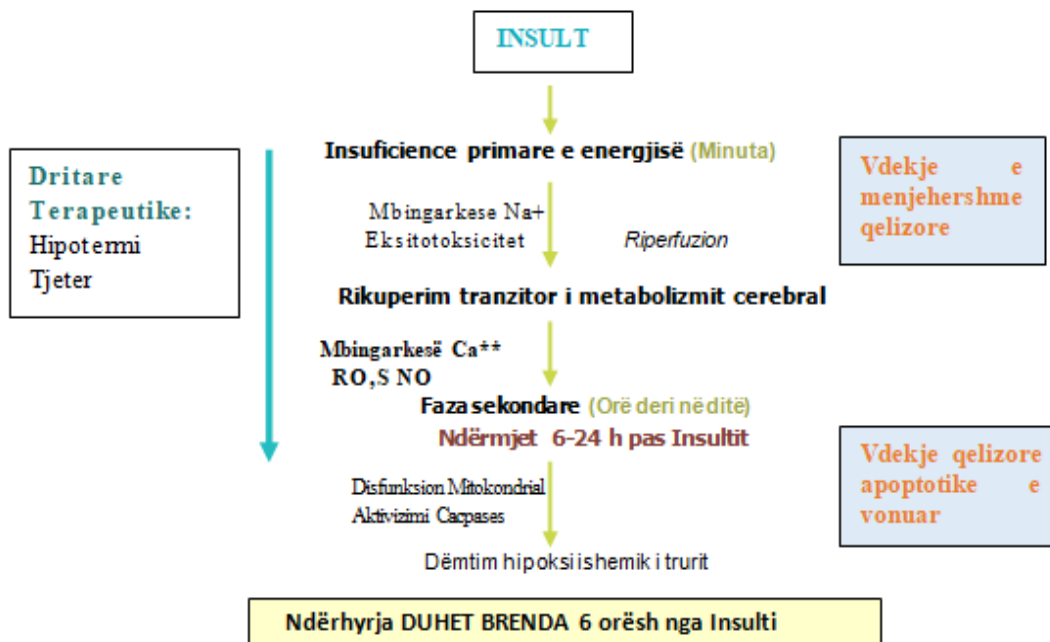


Figura 5. Fizpatologjia e dëmtimit hipoksik-ishemik në trurin që zhvillohet.

Faktorët shtesë që ndikojnë në rezultat përfshijnë statusin nutritiv të trurit, kufizimin e thellë të rritjes intrauterine, patologjitë preekzistuese të trurit ose defektet e zhvillimit të trurit, si dhe shpeshtësinë dhe severitetin e krizave konvulsive që manifestohen në një moshë të hershme pas lindjes (brenda 24 orëve pas lindjes) (57).

6.0 Faktorët e riskut

Badawi et al. hetuan faktorët e rrezikut të encefalopatisë neonatale në një studim të kontrollit, të rastit në Australinë Perëndimore (58). Nga 164 foshnjat me encefalopati neonatale të moderuar deri në të rëndë, në 69% të rasteve u identifikuan faktorë rreziku parakonceptualë dhe antepartum; 24% e foshnjave kishin një kombinim të faktorëve të riskut antepartum dhe intrapartum, ndërsa vetëm 5% e foshnjave kishin vetëm faktorë rreziku intrapartum.

Në këtë studim, 5% nuk kishin faktorë rreziku të identifikueshëm. Në një përmbledhje të literaturës, Graham et al zbuluan se paraliza cerebrale shoqërohet me fenomene hipoksike-ishemike gjatë lindjes në vetëm 14.5% të rasteve (59).

7.0 Komplikacionet

Incidenca e komplikacioneve afatgjata varet nga graviteti i encefaloptisë. Deri në 80% e foshnjave që mbijetojnë me HIE të rëndë zhvillojnë komplikacione serioze, 10-20% zhvillojnë aftësi të kufizuara mesatarisht të rënda dhe deri në 10% janë të shëndetshëm.

Pacientët me HIE të lehtë shpesh kanë midriazë. Përparimi i sëmundjes mund të prodhojë miozë (edhe në errësirë) që i përgjigjet dritës, dhe në raste të rënda (stadi 3 i klasifikimit të Sarnat), pupilat janë të vogla ose të pozicionuara në mes dhe reagojnë dobët ndaj dritës, duke reflektuar disfunkcion simpatik ose parasimpatik.

Mungesa e reflekseve pupilare, lëvizjes së syve, kornesë, dhe refleksit të kollës mund të pasqyrojnë dëmtimin e trungut të trurit, ku ndodhen bërthamat e nervave kraniale. Ulja e frekuencës respiratore ose apnea mund të ndodhë nga leziona në qendrën e frymëmarrjes, të cilat mbivendosen me bërthamat vagale ose me formacione retikulare medulare. Çrregullimet e ventilimit në HIE mund të manifestohen si apnea periodike e frymëmarrjes (të ngjashme me frymëmarrjen Cheyne-Stokes) ose thjesht ulje e frekuencës respiratore. Ndër foshnjat që i mbijetojnë encefalopatisë hipoksike-ishemike mesatarisht të rëndë, 30-50% mund të kenë komplikacione serioze afatgjata dhe 10-20% kanë sëmundshmëri minore neurologjike. Foshnjat me formë të lehtë të encefalopatisë hipoksike-ishemike zakonisht nuk zhvillojnë komplikacione serioze të SNQ.

Dy studime të hipotermisë terapeutike dhanë informacion të përditësuar mbi vdekshmërinë dhe incidencën e anomalive neurozhvillimore në foshnjat me HIE të moderuar deri në të rëndë (60). Në këto studime, 23-27% e foshnjave vdiqën përpara daljes nga njësia e terapisë intensive neonatale (NICU), ndërsa shkalla e vdekshmërisë në ndjekjen 18-22 muaj ishte 37-38%. Në këto studime, rezultatet e neurozhvillimit në 18 muaj ishin si më poshtë:

- Indeksi i zhvillimit mendor (MDI): Rezultate 85 ose më të larta, 40%; 70-84, 21%; më pak se 70, 39%
- Indeksi i zhvillimit psikomotor (PDI): Rezultate 85 ose më të larta, 55%; 70-84, 10%; më pak se 70, 35-41%
- Paralizë cerebrale - 30%
- Epilepsi - 16%
- Verbim - 14-17%
- Dëmtim i rëndë dëgjimi - 6%

Të dhënat nga një studim i kontrolluar i randomizuar u vlerësuan për të përcaktuar lidhjen midis hipokarbisë dhe rezultateve për pacientët neonatal me encefalopati hipoksike-ishemike. Nga këto të dhëna del se një rezultat i dobët (vdekje/paaftësi në 18-22 muaj) u shoqërua me një presion minimal të pjesshëm të dioksidit të karbonit (PCO₂) dhe PCO₂ kumulativ prej më pak se 35 mm Hg; vdekja dhe paaftësia u rritën me ekspozimin më të madh ndaj PCO₂ prej më pak se 35 mm Hg (61).

Edhe në mungesë të defiçiteve të dukshme neurologjike në periudhën pas lindjes, mund të jenë të pranishme dëmtime funksionale afatgjata. Në një grup fëmijësh të moshës shkollore me një histori të HIE mesatarisht të rëndë, 15-20% kishin vështirësi të konsiderueshme në të mësuar, edhe në mungesë të shenjave të dukshme të dëmtimit të trurit. Kështu, të gjithë fëmijët që kanë HIE të moderuar ose të rëndë duhet të monitorohen me kujdes deri në moshën shkollore (62).

-Demografia e lidhur me racën, gjininë dhe moshën

Nuk është vënë re asnjë preferencë për racën apo gjininë.

Sipas përkufizimit, HIE-ja shihet në periudhën e të porsalindurit. Foshnjat e lindura parakohe gjithashtu mund të vuajnë nga HIE-ja, por patologjia dhe manifestimet klinike janë të ndryshme. Më shpesh, kjo situatë vërehet tek foshnjat që lindin në term. Simptomat e HIE-së së moderuar deri në të rëndë manifestohen pothuajse gjithmonë në lindje ose brenda disa orësh pas lindjes.

8.0 Prognoza

Parashikimi i saktë i gravitetit të komplikacioneve afatgjata të encefalopatisë hipoksike-ishemike (HIE) është i vështirë, megjithëse janë përdorur kritere klinike, laboratorike dhe imazherike (63). Kriteret e mëposhtme janë parë si më të dobishmet për të përshkruar rezultatet e mundshme:

- Mungesa e frymëmarrjes spontane brenda 20-30 minutave pas lindjes është pothuajse gjithmonë e lidhur me vdekjen.
- Prania e krizave konvulsive është një shenjë e prognozës jo të mirë. Në këto foshnja, rreziku i një rezultati të dobët neurologjik është dukshëm më i lartë, veçanërisht nëse krizat janë të shpeshta dhe të vështira për t'u kontrolluar.
- Gjetjet jonormale klinike neurologjike që vazhdojnë përtej 7-10 ditëve të para të jetës zakonisht tregojnë prognozë të dobët. Ndër to, duhen vënë në dukje me kujdes anomalitë e tonusit muskular dhe posturës (hipotoni, rigiditet, dobësi).
- EEG-ja rreth ditës 7 që zbulon aktivitet normal të trurit është një shenjë e mirë prognostike.
- Vështirësitë e vazhdueshme në të ushqyer, të cilat në përgjithësi janë për shkak të tonusit jonormal të muskujve të thithjes dhe gëlltitjes, sygjerojnë gjithashtu dëmtime të konsiderueshme të SNQ-së.
- Rritja e ngadaltë e kokës në periudhën pas lindjes dhe gjatë vitit të parë të jetës është një gjetje e ndjeshme që parashikon frekuencë më të lartë të defiqiteve neurologjike. Një studim retrospektiv suedez i bazuar në popullatë, që përfshin 692,428 lindje të gjalla me një moshë barre të paktën 36 javë, zbuloi se më shumë se një e katërta (29%) e të gjitha lindjeve me HIE ishin të lidhura me një urgjencë obstetrikale, ku gratë pluripare ishin më të prekura se gratë primipare.^[130] Studiuesit vunë re një lidhje të fortë të distocisë së shpatullave tek primiparet dhe të ruptures uterine tek gratë me lindje të mëparshme cezariane (64).

Vlerë të përmendet se përdorimi i hipotermisë terapeutike e ndryshon vlerën prognostike të vlerësimit klinik të foshnjat me HIE dhe ndikimi i saj në parashikimin e rezultateve është ende në fazë vlerësimi (65).

Ende janë duke u investiguar në mënyrë aktive parashikues të tjerë të hershëm të rezultateve afatgjata të neurozhvillimit. Evidencat fillestare tregojnë se biomarker të tillë si serumit S100B dhe enolaza specifike për neuronet, mund të jenë të dobishme në identifikimin e foshnjave me dëmtim të rëndë të trurit, të cilët mund të jenë kandidatë për terapi të reja neuroprotektive ose neurorigjenerative (66).

9.0 Ekzaminimi fizik

Manifestimet e SNQ-së

Manifestimet në sistemin nervor qendror (SNQ) dhe dekursi klinik varen nga graviteti i encefalopatisë hipoksike-ishemike (HIE).

-Encefalopati e lehtë hipoksike-ishemike

Foshnja duket hiper vigjilent, tonusi muskular fillimisht mund të rritet pak dhe reflekset e thella tendinoze mund të jenë të gjalla gjatë ditëve të para.

Mund të vërehen anomali tranzitore të sjelljes, të tilla si ushqyerja e dobët, nervozizmi ose e qara e tepërt ose përgjumja.

Zakonisht zgjidhet në më pak se 24 orë pa asnjë pasojë (67).

-Encefalopati hipoksike-ishemike e moderuar

Foshnja është letargjike, me hipotoni të theksuar dhe reflekse të dobësuara

Reflekset e kapjes, Moro-s dhe thithjes mund të jenë të ngadalta ose të mungojnë.

Foshnja mund të përjetojë periudha të herëpashershme të apnesë.

Konvulsionet zakonisht ndodhin herët brenda 24 orëve të para pas lindjes.

Mund të ndodhë shërimi i plotë brenda 1-2 javësh dhe shoqërohet me një rezultat afatgjatë më të mirë.

Faza fillestare e encefalopatisë së lehtë hipoksike-ishemike mund të jetë e mirë, por mund të pasohet nga një përkeqësim i papritur, duke sygjerruar kështu disfunktion të vazhdueshëm të qelizave të trurit, dëmtim dhe vdekje; gjatë kësaj periudhe, intensiteti i konvulsioneve mund të rritet (68).

-Encefalopati e rëndë hipoksike-ishemike

Stupori ose koma është tipike. Foshnja mund të mos i përgjigjet asnjë stimuli fizik.

Frymëmarrja mund të jetë e çrregullt dhe foshnja shpesh kërkon suport ventilator.

Hipotonia e gjeneralizuar dhe reflekset e thella të dobësuara janë të zakonshme.

Mungojnë reflekset neonatale (p.sh. thithja, gëlltitja, kapja, Moro).

Çrregullimet e lëvizjes okulare, si shtrembërimi i syve, nistagmusi, kërcitja dhe humbja e lëvizjeve të "syrit të kukullës" (dmth., të konjuguar) mund të zbulohen nga ekzaminimi i nervit kranial.

Pupilat mund të jenë të dilatuara, të fiksuara ose pak reaktive ndaj dritës.

Krizat konvulsive mund të jenë të vonshme dhe të rënda dhe mund të jenë fillimisht rezistente ndaj trajtimeve konvencionale. Konvulsionet zakonisht janë të gjeneralizuara dhe shpeshësia e tyre mund të rritet gjatë 24-48 orëve nga fillimi, duke korreluar me fazën e dëmtimit të riperfuzionimit.

Ndërsa dëmtimi përparon, krizat zvogëlohen dhe elektroencefalograma bëhet izoelektrike ose tregon një model të suprimimit. Në atë kohë, zgjimi mund të përkeqësohet më tej dhe fontanela mund të fryhet, duke sugjeruar shtimin e edemës cerebrale (69).

Çrregullimet e frekuencës kardiake dhe presionit të gjakut janë të zakonshme gjatë periudhës së dëmtimit të riperfuzionimit, siç është vdekja nga insuficienca kardiorespiratore.

9.1 Foshnjat që i mbijetojnë encefalopatisë së rëndë hipoksike-ishemike

Niveli i vigjilencës përmirësohet në ditën e 4-5- të të jetës.

Hipotonia dhe vështirësitë në të ushqyer vazhdojnë, duke kërkuar ushqim me sondë për disa javë deri në muaj.

Disfunksioni multiorganor

Përfshirja multiorganore është një shenjë dalluese e HIE-së (70). Sistemet e përfshira pas një eventi hipoksik-ishemik janë si më poshtë:

- Zemra (43-78%)

Mund të shfaqet si ulje e kontraktilitetit miokardial, hipotension i thellë, dilatacion pasiv i zentrës dhe regurgitim trikuspidal.

- Mushkëritë (71-86%)

Pacientët mund të kenë hipertension të rëndë pulmonar që kërkon asistim me ventilim mekanik.

- Renale (46-72%)

Insuficienca renale shfaqet me oliguri dhe, gjatë rikuperimit si insuficiencë tubulare me output të lartë, duke çuar në çrregullime të konsiderueshme të ujit dhe elektroliteve.

- Mëlçia (80-85%)

Mund të shihen transaminaza të rritura, hiperamonemia dhe koagulopatia. Kjo mund të sygjerojë disfunkcion të mundshëm të traktit gastrointestinal. Peristaltika e dobët dhe zbrazja e vonuar e stomakut janë të zakonshme; enterokoliti ulçeronekrotizant është i rrallë. Dëmtimet e zorrëve mund të mos jenë të dukshme në ditët e para të jetës ose derisa të fillojë ushqyerja (71-73).

- Hematologjike (32-54%)

Çrregullimet përfshijnë shtimin e eritrociteve me bërthama, neutropeni ose neutrofil, trombocitopeni dhe koagulopati. Distresi i rëndë respirator dhe kardiak dhe shenjat e komprimimit të trungut të trurit sygjerojnë një rupturë të venës së Galenit (dmth. venës së madhe cerebrale) kërcënuese për jetën me një hematomë në fosën posteriore kraniale.

9.2 Gjetjet neurologjike

Nervat kranialë

Mungesa e aktivitetit reflektor të ndërmjetësuar nga nervat kraniale mund të tregojë disfunktion të trungut të trurit. Foshnjat e lindura në term duhet të pulsojnë dhe të mbajnë sytë mbyllur në përgjigje të një stimuli të vazhdueshëm drite. Shkëndijat e përsëritura të dritës duhet të prodhojnë zakon pas 3-4 stimujve. Pothuajse të gjithë të porsalindurit në term mund të gjurmojnë një top leshi të kuq dhe lëvizja e vijave prej të paktën një të tetën e inçit ose më të mëdha mund të shkaktojë nistagmus optikokinetik (74-76). Objektet dhe fotografitë me konture të rrumbullakëta dhe pamjet e fytyrës janë gjithashtu objektiva të mira për ndjekjen e të porsalindurit. Ndjekja është e mundur tek foshnjat me destruksion të plotë të korteksit oksipital për shkak të një sistemi pulvinar-kolikular subkortikal. Hemorragjitë retinale vërehen zakonisht tek të porsalindurit pas lindjes vaginale dhe mund të rezultojnë në ulje të përgjigjes pupilare. Shkatërrimi i korteksit oksipital nuk do të ndikojë në përgjigjen pupilare, sepse rrugët përgjegjëse dalin nga nervi optik dhe udhëtojnë në bërthamën Edinger-Westphal, e cila dërgon aksonet mbrapa përmes nervave okulomotor bilateral (refleksi pupilar konsensual) (77).

Ekzaminimi neurologjik mund të jetë i vështirë për foshnjat e vogla dhe të brishta premature, por dobësia e ekstremiteteve të poshtme ndonjëherë reflekton substratin neuropatologjik të leukomalacisë periventriculare. Me kalimin e kohës, pacienti me lezione periventriculare të lëndës së bardhë zhvillon diplegji spastike që prek më shumë ekstremitetet e poshtme sesa ekstremitetet e sipërme (78).

Ndjeshmëria ndaj dritës fillon rreth javës së 26 gestacionale, mbyllja e vazhdueshme e syve ndaj dritës shihet rreth javës së 32-të dhe 90% e të porsalindurve gjurmojnë një top leshi të kuq në javën e 34-të. Reflektet optikokinetike mund të shihen në javën e 36-të. Pupila fillon të reagojë ndaj dritës rreth javës së 30-të, por refleksi i dritës nuk mund vlerësohet vazhdimisht deri në javën 32-35-të gestacionale. Reflektet pupilare janë të pranishme në term. Lëvizjet ekstraokulare mund të shkaktohen duke kryer manovrën me syrin e kukullës në javën e 25-të të shtatzënisë dhe duke kryer stimulim kalorik në javën e 30-të të shtatzënisë (79,80).

Tek foshnjat e moshës 32-34 javëshe të shtatzënisë, thithja dhe gëlltitja janë të koordinuara në mënyrë të arsyeshme me frymëmarrjen, por këto veprime nuk përsosen deri në term (81).

-Funksioni motorik

Filloni ekzaminimit motorik të një foshnjeje që dyshohet për HIE duke vëzhguar në mënyrë cilësore dhe sasiore qëndrimin e tij ose të saj dhe lëvizjet spontane. Asimetria në lëvizje dhe qëndrim është një shenjë delikate e hemiparezës, por mund të jetë e vetmja e dhënë fokale e ekzaminimit. Stimulimi i lehtë (p.sh. prekja e lehtë e pacientit) mund të rrisë aktivitetin motorik të neonatit në term dhe mund të jetë i dobishëm në evidentimin e hemiparezës asimetrike (82).

Nxjerrja e refleksit Moro mund të jetë një stimul i tepruar dhe të maskojë një asimetri delikate në lëvizjen e gjymtyrëve. Asimetria në refleksin Moro shihet në lezionet periferike (p.sh., ato për shkak të dëmtimit të pleksusit brakial) (83)..

Mungesa totale ose e pjesshme e lëvizjeve spontane, veçanërisht nëse shoqërohet me mungesë reagimi ndaj stimujve të dhimbshëm dhe hipotoni të gjeneralizuar, tregon disfunkcion të trungut të trurit ose dëmtim të rëndë, difuz ose multifokal kortikal.

Të dhënat specifike të dobësisë motorike tregojnë shenja të dëmtimit cerebral. Pacientët me dëmtim parasagital të zonës kufitare priren të kenë më shumë dobësi proksimale se distale dhe më shumë dobësi në ekstremitetin e sipërm se në atë të poshtëm. Një infarkt fokal, unilateral, veçanërisht ai që përfshin arterien cerebrale të mesme, shkakton hemiparezë kontralaterale dhe konvulsione fokale. Pacientët me nekrozë selektive neuronale mund të kenë hipotoni severe, stupor dhe koma (84).

Ekzaminimi motorik i një të porsalinduri me leziona të mëdha unilaterale mund të zbulojë hemiparezë të lehtë dhe konvulsione deri në 80%. Krizat janë shpesh të pjesshme (fokale) dhe kontralaterale ndaj lezionit kortikal. Të porsalindurit me infarkt bilateral sever mund të kenë kuadriparezë. Refleksët Moro dhe tonike të qafës nuk fitohen, duke pasqyruar kështu mungesën e modulimit kortikal, i cili zbut përgjigjen pas provave të përsëritura ose stimujve të qëndrueshëm. Të porsalindurit me leziona diencefalike nuk mund të rregullojnë temperaturën e tyre dhe kanë probleme me ciklet gjumë-zgjim. Pasojat afatgjata të nekrozës cerebrale fokale ose multifokale përfshijnë hemiparezën spastike dhe kuadriparezën (p.sh. hemipareza bilaterale), deficiet konjitive dhe konvulsionet (85,86).

Përkulja e shputës së këmbës ose përkulja e trefishtë (p.sh., dorsifleksion i këmbës me artikulationin, fleksioni i gjurit dhe pelvisit) pas stimulimit të shputës së këmbës pasqyron një palcë kurrizore të paprekur dhe nerva shqisore dhe motorike normale. Lëvizjet ekstensore (p.sh., ngritja e krahut mbi nivelin e shpatullave) janë veprime motorike më të sofistikuara sesa dorsifleksioni apo fleksioni i trefishtë dhe kërkojnë mirëfunktionim kortikal. Refleksi tonik i qafës kryhet duke e kthyer kokën e pacientit në njërën anë. Pacienti shfaq shtrirje të krahut dhe këmbës në anën ku është kthyer koka dhe përkulje në anën e kundërt. Qëndrimi nga refleksi tonik i qafës duhet të largohet pas disa sekondash dhe persistenca e tij është një shenjë e disfunkcionit kortikal (87).

Spasticiteti është një rritje e tonusit në varësi të shpejtësisë, që në përgjithësi është më e theksuar me shtrirjen e gjymtyrëve në grupet e muskujve me veprim antigravitacional (mbledhje e krahut, shtrirje e shputës). Kjo shenjë mund të vërehet me kalimin e kohës tek foshnjat me dëmtim të traktit kortikospinal të shkaktuar nga një insult hipoksik-ishemik. Në periudhën neonatale, spasticiteti zakonisht është i pari që vihet re dhe është më i theksuar në pjesët distale të ekstremiteteve. Të gjithë gishtat janë të mbledhur me gishtin e madh nën gishtin e dytë deri në të pestin, një model që zakonisht quhet gishtat e mëdhenj kortikal. Megjithatë, manifestimi motorik fillestar do të jetë hipotonia flakside, ndërsa spasticiteti zhvillohet më vonë (88,90). Gjatë vlerësimit të tonusit muskular, duhet të merret parasysh sa premature është foshnja dhe nëse është i zgjuar apo në gjumë. Në fazën akute, tonusi është i dobët në mënyrë të përgjithësuar duke prekur trungun dhe ekstremitetet. Tonusi flektor në gjymtyrë vlerësohet më së miri tek foshnjat në term duke treguar një mospërputhje në sistemin e pikëzimit midis ekzaminimit neurologjik të Dubowitz dhe

ekzaminimit morfologjik. Foshnja duket si një "kukull lecke" kur mbështetet nga një dorë nën gjoks. Vonesa e lëvizjeve të kokës demonstron nga tërheqja e duarve në pozicionin supin. Foshnja paloset rreth dorës së ekzaminuesit kur ngrihet në pozicion përmbys me një dorë që mbështet gjoksin (91).

Hapja e pelvisit mund të shihet me rritjen e tonusit dhe madje edhe në posturën e decerebruar (qëndrimi i këmbëve së bretkosës). Një tjetër manifestim i disfunkcionit të SNQ-së në periudhën neonatale është rritja e tonusit ekstensor aksial me harkim të shpinës dhe zgjatje të qafës ose opistotonus. Shumë foshnja kanë në të njëjtën kohë ulje të tonusit flektor aksial (p.sh. vonesë e madhe e kokës në manovrën e tërheqjes së krahut) dhe rritje të tonusit ekstensor aksial. Në shumë raste, hipotonia aksiale dhe e gjymtyrëve janë të pranishme për disa muaj përpara se të zbulohet rritja e tonusit ekstensor aksial ose spasticiteti i gjymtyrëve. Rritja e tonusit ekstensor aktiv të qafës dhe trungut janë parashikues të kuadriparezës (92). Një tjetër shenjë e spasticitetit që mund të zhvillohet relativisht herët është gërshëra, ku këmbët e hapura më parë, shtrihen, ngurtësohen dhe kanë ngjitje ekstreme të kofshëve, të tilla që mund të ndahen vetëm mekanikisht ose duke qarë.

9.3 Konvulsionet

Encefalopatia hipoksike-ishemike shpesh raportohet të jetë shkaku më i shpeshtë i krizave konvulsive neonatale. Zakonisht ndodhin 12-24 orë pas lindjes dhe janë të vështira për t'u kontrolluar me antikonvulsivantë. Infarktët e mëdha, unilaterale, shfaqen me konvulsione neonatale në rreth 80% të pacientëve. Konvulsionet shpesh janë të pjesshme (fokale) dhe kontralaterale me lezionin kortikal. Rreth dy të tretat e të porsalindurve me infarkt venoz cerebral kanë kriza konvulsive. Ata me lezione të shumëfishta ose difuze dhe infarkte venoze cerebrale shpesh kanë konvulsione multifokale ose migratore. Konvulsionet vërehen gjatë ekzaminimit fizik dhe mund të konfirmojnë diagnozën. Observimi shpesh zbulon kontraktura ritmike klonike. Kur mban gjymtyrën e prekur nga krizat klonike, dora e ekzaminuesit dridhet ose ndjen lëvizjen e gjymtyrëve. Mbledhja ose shtrirja e gjymtyrëve nuk e frenon aktivitetin klonik, siç ndodh në nervozizëm dhe klonitë. Foshnjat e porsalindura nuk mund të kenë kriza të gjeneralizuara për shkak të papjekurisë së rrugëve neuronale që lidhin dy gjysmat e trurit (93,84).

Krizat tonike, unilaterale ose fokale kanë vazhdimisht të njëjtin model paraqitje në EEG. Në konvulsione, qëndrimi i njëanshëm i krahut dhe i këmbës shoqërohet shpesh me flektim ipsilateral të trungut. Postura tonike e gjeneralizuar (p.sh. shtrirja e ekstremiteteve të sipërme dhe të poshtme ose shtrirja e këmbëve dhe mbledhja e krahëve) lidhet me një konvulsion në EEG në 15% të të porsalindurve të prekur (95).

Krizat tonike mund të vërehen te të porsalindurit me intoksikim nga anestezia lokale. Edhe pse postura tonike e gjeneralizuar rrallëherë shoqërohet me kriza elektrike, ajo nuk është një shenjë beninje. Nga të porsalindurit me qëndrim tonik dhe një sfond jonormal EEG-je, 13% kanë zhvillim normal.

Primar perinatal	Latent 0-6h	Sekondar 6h-72h	Terciar 72h-disa muaj
Eksititoksicitet			Inflamacion kronik
Stres oksidativ			Maturim i vonuar i oligodentrociteve
Shkrirje qelizore		Konvulsione	Neurogjenezë dhe sinaptogjenezë e alteruar
		Disfunksion mitokondrial	
Inflamacion akut			

Figura 6. Fazat e dëmtimit neural

Mizrahi dhe Kellaway sygjerman emrin *fenomen i çlirimit të trungut të trurit*, sepse qëndrimi tonik dhe disa automatizime motorike të ngjashme me konvulsionet, janë ndoshta rezultat i modeleve primitive motorike të trurit dhe të shtyllës kurrizore të çliuara për shkak të mungesës së frenimit nga strukturat e dëmtuara të trurit të përparmë (96). Megjithatë, kjo posturë tonike nuk është një konvulsion dhe, për rrjedhojë, trajtimi me antiepileptikë nuk sjell përfitim, përveç nëse foshnja ka të dhëna semiotike të tjera në përputhje me krizat.

Krizat delikate mund të jenë pjesë e panoramës së HIE-së. Manifestimet delikate të krizave neonatale konfirmohen në EEG dhe përfshijnë apnea; devijim tonik të syrit; hapje të vazhdueshme të syve; lëvizje të ngadaltë e ritmike të gjuhës; dhe lëvizjet e boksit, biçikletës dhe notit. Shumica ende pranojnë se disa kriza delikate mund të korrelohen me rezultatet e EEG-së. Megjithatë, publikimet që nga fundi i viteve 1980 kanë treguar se konvulsionet nuk janë aq të shpeshta sa mendohej më parë dhe se janë të pazakonta në pacientët afër termit. Disa modele të tjera të krizave delikate neonatale janë përshkruar pa konfirmim në EEG. Mungesa e të dhënave elektroencefalografike EEG nuk përjashton patologjinë e SNQ-së, sepse të porsalindurit me HIE shpesh kanë automatizma motorikë pa kriza në EEG. Menaxhimi është i diskutueshëm, por trajtimi zakonisht nuk është i dobishëm nëse nuk vërehet shtim i aktivitetit konvulsiv (97).

Konvulsionet mund të jenë të vështira për t'u diagnostikuar klinikisht tek të porsalindurit prematurë. Konvulsionet delikate të shoqëruara me ndryshime në EEG nuk janë të rralla tek foshnjat e lindura para kohe. Modelet e krizave neonatale tek foshnjat preterm përfshijnë hapjen e vazhdueshme të syve, lëvizjet orale-bukale-linguale (goditje, jargëzim, përtpje), lëvizje pedaluere, grimasa dhe manifestime autonome.

9.4 Sistemi i stadifikimit Sarnat

Sistemi stadifikues i propozuar nga Sarnat dhe Sarnat në vitin 1976 shpesh është i dobishëm në klasifikimin e gradës së encefalopatisë (98). Stadet I, II, dhe III i korrelojnë përshkrimeve të encefalopatisë së lehtë, të mesme dhe të rëndë, të përshkruara më poshtë.

Tabela 2. Stadet klinike të modifikuara të Sarnatit të dëmtimit perinatal hipoksik-ishemik të trurit

	E LEHTË	E MESME	E RËNDË
Niveli i koshiencës	E alteruar (hiperalert, letargjik, i irrituar)	Letargjik ose i/e lodhur	Stupor
Kontrolli Neuromuskular			
Tonusi muskular	Normal	Hipotoni	Flaksid
Postura	Normale	I/E dekortikuar (krahët e flektuara/këmbet e shtrira)	Decerebrim intermitent (këmbët dhe krahët e shtrira)
Reflekset tendosëse	Normale ose hiperaktive	Hiperaktive ose të ulura	Mungojnë
Mioklonus segmentar	I pranishëm	I pranishëm	Mungon
Reflekset Komplekse			
Thithja	E dobët	E dobët ose mungon	Mungon
Moro	I fortë; pragu i ulët	I dobët; jo i plotë; pragu i lartë	Mungon
Okulovestibular	Normal	Tepër aktiv	I dobët ose mungon
Tonike të qafës	I lehtë	I fortë	Mungon
Funksioni Autonom	Simpatik i gjeneralizuar	Parasimpatik i gjeneralizuar	Të dy sistemet e frenuara
Pupilat	Midriazë	Miozë	Varion; shpesh i pabarabartë; refleksi i dritës i dobët

Frekuenca kardiake	Takikardi	Bradikardi	E ndryshueshme
Sekrecione bronkiale dhe salivare	Rrallë	Profuze	Të ndryshueshme
Motiliteti GI	Normal ose i ulur	I rritur; diarre	I ndryshueshëm
Konvulsione	jo	Të zakonshme; fokale ose multifokale	Të vonuara
Gjetjet ne EEG	Normale (zgjuar)	Herët: valë delta dhe theta të vazhdueshme voltazh i ulët	Herët: model periodik me faza izopotenciale
		Vonë: model periodik (zgjuar)	Vonë: tërësisht izopotenciale
		Konvulsione : fokale deri në 1-Hz	
Kohëzgjatja	1-3 ditë	2-14 ditë	Ditë-javë
	Zakonisht < 24 orë		

10.0 Konsiderata diagnostike

Asfiksia në lindje, dëmtimi në lindje dhe asfiksia perinatale janë terma që përdoren shpesh gabimisht për të përshkruar encefalopatinë hipoksike-ishemike (HIE-në). Dëmtimi në lindje është një gjendje në të cilën dëmtimi i fetusit ka ndodhur gjatë procesit të lindjes (dmth. gjatë fazës së parë dhe të dytë të lindjes). Shembujt përfshijnë dëmtimin e pleksit brakial; frakturën e klavikulës; dëmtimin e nervave kranialë ose indeve të buta të shkaktuara nga forcepsi; dhe prerjet ose hematomat e shkaktuara nga gërshërët, kapëset ose monitorët e kokës (99).

Asfiksia në lindje është e ngjashme me dëmtimin në lindje në kuptimin që asfiksia ndodh gjatë fazës së parë dhe të dytë të lindjes kur fetusit ishte normal. Asfiksia perinatale nënkupton që asfiksia ka ndodhur rreth kohës së lindjes së një foshnjeje të porsalindur. Akademia Amerikane e Pediatriës (AAP) dhe Kolegji Amerikan i Obstetrikës dhe Gjinekologjisë (ACOG) (99,100) rekomandojnë përdorimin e HIE-së sepse ky term përshkruan me saktësi gjendjen klinike, encefalopatinë nga asfiksia, pa nënkuptuar kohën e dëmtimit të trurit. AAP-ja dhe ACOG-u këshillojnë gjithashtu të mos përdoren termat

asfiksia perinatale ose asfiksia në lindje, sepse është e vështirë të identifikohet koha e dëmtimit të trurit dhe pothuajse e pamundur të konstatohet nëse truri ka qenë "normal" përpara një dëmtimi të tillë.

Udhërrëfyesit e Akademisë Amerikane të Pediatriës (AAP) dhe Kolegji Amerikan i Obstetrikës dhe Gjinekologjisë (ACOG) për HIE-në tregojnë se të gjitha sa vijojnë duhet të jenë të pranishme për përcaktimin e asfiksive perinatale të rëndë që mund të rezultojë në dëmtim akut neurologjik (101):

- Acidozë e thellë metabolike ose mikse ($\text{pH} < 7$) në një mostër gjaku të arteries umbilikale, nëse arrihet të merret
- Persistenca e pikëzimit Apgar prej 0-3 për më shumë se 5 minuta
- Sekela neurologjike neonatale (p.sh. konvulsione, koma, hipotoni)
- Përfshirje multiorganore (p.sh. veshka, mushkëri, mëlçi, zemër, zorrë)

Testet laboratorike

- Nivelet e elektroliteve në serum
- Testet e funksionit renal
- Enzimata kardiake dhe hepatike - Këto vlera mund të ndihmojnë si shtesë për të vlerësuar shkallën e dëmtimit hipoksik-ishemik të zemrës dhe mëlçisë.
- Testet e koagulimit - Përfshijnë kohën e protrombinës, kohën parciale të tromboplastinës dhe nivelet e fibrinogjenit
- Hemogazanaliza - Monitorimi i gazeve në gjak përdoret për të vlerësuar statusin acido-bazik dhe për të shmangur hiperventilimin dhe hipoksinë, si dhe hiperkapninë dhe hipokapninë

Ekzaminimet imazherike

- Rezonanca magnetike (MRI) e trurit
- Ultrasonografia kraniale
- Ekokardiografia

Ekzaminime shtesë

- Elektroencefalografia - EEG standarde dhe e integruar me amplitudë aEEG
- Testi i dëgjimit - Një incidencë më e lartë e shurdhimit është gjetur tek foshnjat me encefalopati hipoksike-ishemike që kanë nevojë për ventilim të asistuar
- Ekzaminimi oftalmologjik dhe i retinës

Të gjithë profesionistët e shëndetësisë nxisin regjistrimin e saktë të informacionit objektiv në të dhënat mjekësore, duke përfshirë historinë maternale dhe neonatale dhe gjetjet klinike dhe laboratorike.

Të dhënat nga ekzaminimet imazherike të trurit dhe EEG-ja ndihmojnë në vlerësimin e plotë të statusit klinik të foshnjës.

Asnjë test diagnostik nuk konkludon se një shkallë e caktuar asfiksie ka çuar në një dëmtim specifik neurologjik. Ngjarjet akute perinatale dhe intrapartum janë gjetur vetëm në rreth 20% të fëmijëve të diagnostikuar me paralizë cerebrale.

Këshillimi i prindërve me informacionin dhe shpjegimet e nevojshme për statusin klinik të foshnjës dhe prognozën është gjithmonë i rekomandueshëm.

Probleme të tjera për t'u marrë në konsideratë

Disa defekte të lindura të metabolizmit mund të shfaqen në periudhën neonatale (zakonisht jo të pranishme në lindje) me karakteristika të ngjashme me HIE-në. ^[38] Ato përfshijnë sa vijon:

- Hiperglicemia jeketotike
- Çrregullime të metabolizmit të piruvateve
- Defektet e ciklit të uresë
- Sindroma Zellweger
- Çrregullime mitokondriale

Në diagnozën diferenciale duhet të përfshihen edhe patologji të tjera si :

- Çrregullime neuromuskulare që përfshijnë miopati të neonatale
- Tumoret e trurit
- Defektet e zhvillimit
- Infeksionet
- Defiçiti i sulfid oksidazës (102).
- Çrregullimet e acidozës metilmalonike
- Defiçiti i propionil CoA karboksilazës

Hulumtimet diagnostike të foshnjave me encefalopati hipoksike-ishemike (HIE) synojnë të përcaktojnë gravitetin dhe përfshirjen e organeve të tjera, si dhe të vlerësojnë prognozën. Në këtë kuptim, ekzaminimet fillestare laboratorike duhet të përfshijnë vlerësimin e funksionit kardiak, renal dhe hepatic (103).

Në epokën e hipotermisë terapeutike, monitorimi i vazhdueshëm video-elektroencefalogram (EEG) është thelbësor për të vlerësuar gravitetin e encefalopatisë dhe për të monitoruar konvulsionet. Imazhet e rezonancës magnetike të trurit (MRI) zakonisht vonohen derisa të përfundojë ringrohja, megjithëse në disa rrethana MRI-ja e hershme mund të jetë e dobishme pasi nevojitet ridrejtimi i pacientit drejt kujdesit adekuat (104).

10.1 Ekzaminimet Laboratorike

Nuk ka teste specifike për të konfirmuar ose përjashtuar diagnozën e encefalopatisë hipoksike-ishemike (HIE-së), sepse diagnoza vendoset në bazë të historisë, ekzaminimit fizik, neurologjik dhe testeve laboratorike. Shumë nga këto teste kryhen për të vlerësuar mundësinë e dëmtimit të rëndë të trurit dhe për të monitoruar funksionin e organeve. Si gjithmonë, rezultatet e testeve duhet të interpretohen në lidhje me historinë klinike dhe gjetjet nga ekzaminimi fizik.

Ekzaminimet laboratorike duhet të përfshijnë testet e mëposhtme:

-Nivelet e elektroliteve në serum

Në raste të rënda, vlerësimi ditor i elektroliteve në serum është i vlefshëm derisa të përmirësohet gjendja e foshnjës. Nivele dukshëm të ulëta të natriumit, kaliumit dhe klorit në serum në prani të fluksit të reduktuar të urinës dhe shtimit të tepërt në peshë mund të tregojnë dëmtim akut tubular ose sindromë të sekretimit të papërshtatshëm të hormonit antidiuretik (SIADH), veçanërisht gjatë 2-3 ditëve të para të jetës (105).

Ndryshime të ngjashme mund të shihen gjatë rikuperimit; shtimi i fluksit të urinës mund të tregojë dëmtim të vazhdueshëm tubular dhe humbje të tepërt të natriumit në krahasim me humbjen e ujit.

-Testet e funksionit kardiak

Vlerësimi i enzimave kardiake jep një vlerësim të shkallës së dëmtimit kardiak nga asfiksia.

-Testet e funksionit renal

Nivelet e kreatininës në serum, klirensi i kreatininës dhe azotemia (BUN) janë të mjaftueshme në shumicën e rasteve.

-Enzimata hepatike

Këto vlera janë shtesë për të vlerësuar shkallën e dëmtimit hipoksik-ishemik të këtyre organeve të tjera. Këto gjetje mund të ofrojnë gjithashtu një pasqyrë të dëmtimit të organeve të tjera, të tilla si hepari (106).

-Vlerësimi i sistemit të koagulimit

Kjo përfshin kohën e protrombinës, kohën parciale të tromboplastinës, nivelet e fibrinogjenit dhe numrin e trombociteve për të vlerësuar funksionet sintetike të mëlçisë, si dhe për të vlerësuar koagulopatinë ose frenimin e palcës kockore.

Hemogazanaliza (ABG)

Monitorimi i gazeve në gjak përdoret për të vlerësuar statusin acidobazik dhe për të shmangur hiperoksinë dhe hipoksinë, si dhe hiperkapninë e hipokapninë. Gjatë fazës së shokut, matjet kapilare të gazeve mund të mos jenë të besueshme.

10.2 Ekzaminimet Imazherike

-Rezonanca Magnetike e Trurit MRI

MRI-ja është modaliteti imazherik i zgjedhur për diagnostikimin dhe ndjekjen e foshnjave me encefalopati hipoksike-ishemike të moderuar deri në të rëndë (HIE) (107). Sekuencat konvencionale të MRI-së (T1w dhe T2w) ofrojnë informacion mbi statusin e mielinizimit dhe defektet preekzistuese të zhvillimit të trurit. Kur kryhen pas ditës së parë (dhe veçanërisht pas ditës së 4-ët), imazhet konvencionale mund të tregojnë me saktësi modelin e dëmtimit si një zonë me hiperekogenicitet të shtuar. Imazhet konvencionale janë më të dobishme në ditën e 7-10-të të jetës, kur gjetjet imazherike në prerjen (DWI) janë pseudonormalizuar.

Pas një ngjarje të rëndë asfiktike, shihet një zonë dëmtimi centrale me dëmtim të (1) lëndës gri të thellë (p.sh., putaminës, talamusit ventrolateral, hipokampusit, trungut dorsal ose bërthamës genikulate laterale) dhe (2) korteksit perirolandik. Këto zona përmbajnë përqendrimin më të lartë të receptorëve N-metil-D-aspartat (NMDA) dhe janë aktivisht mielinizuese.

Insultet më pak të rëndë ose të pjesshëm pasqyrohen me dëmtim të zonave kufitare intervaskulare. Këto lloj lezionesh manifestohen tek foshnjat si dobësi ose spasticitet i ekstremiteteve proksimale.

Mund të vërehet një ulje e sinjalit në degën e pasme të kapsulës së brendshme (PLIC) në imazhet T1w. Mungesa e sinjalit normal (intensiteti i lartë në imazhet T1w) në PLIC në foshnjat mbi 38 javëshe është një parashikues i fortë i anomalive motorike në këto foshnje (108).

DWI lejon identifikimin më të hershëm të zonave të dëmtimeve në 24-48 orët e para. Sekuenca e MRI-së identifikon zonat e edemës dhe, si rrjedhim, zonat e dëmtuara. DWI ndryshon më së shumti në ditën 3-5-të dhe pseudonormalizohet në fund të javës së parë. Tek të porsalindurit, ndryshimet në DWI mund të nënvlerësojnë shkallën e dëmtimit, me shumë gjasa për shkak të rëndësisë së apoptozës në shtrirjen përfundimtare të dëmtimit neurologjik (109).

MRI-ja është gjithashtu një mjet i dobishëm në përcaktimin e prognozës. Studimet tregojnë se foshnjat me dëmtime dominante në ganglionet bazale ose talamus (BGT) kanë një rezultat të pafavorshëm neurologjik kur krahasohen me foshnjat me zona dëmtimi mbizotëruese në lëndën e bardhë. Sinjalet jonormale në PLIC janë shoqëruar gjithashtu me rezultate të dobëta neurologjike. Në një studim, lezionet severe në BGT në MRI-në e hershme (të kryera në një mesatare prej 10 ditësh; diapazoni, 2-42 ditë) korreloheshin ngushtësisht me dëmtim motorik në moshën 2 vjeçare. Përveç kësaj, sinjali jonormal PLIC ishte gjithashtu shumë i lidhur me paaftësinë për të ecur në mënyrë të pavarur në moshën 2 vjeç, me një ndjeshmëri prej 0.92 dhe një specificitet prej 0.77 (110).

Në një studim të MRI-ve për moshë ekuivalente me termin nga 3 grupe prej 325 foshnjash shumë preterm, Kidokoro et al zbuluan se 33% (n=107) kishin një shkallë të caktuar të dëmtimit të trurit (p.sh., leukomalacia periventriculare, hemorragji intraventriculare/cerebelare) dhe 10% (n=33) kishin dëmtim të rëndë të trurit. [47] Studiuesit vunë re se dëmtimi i rëndë i trurit dhe zonat e dëmtuara të rritjes ishin të lidhura në mënyrë të pavarur me faktorët e rrezikut perinatal dhe zhvillimin e vonuar konjitiv (112).

Të dy sekuencat imazherike (T1 dhe T2) dhe teknikat e difuzionit (hartat DWI dhe ADC) kanë një specificitet të lartë (>90%) dhe vlerë parashikuese pozitive (>85%) në

parashikimin e vdekjes ose paaftësive madhore në moshën 2 vjeç. Megjithatë, sensitiviteti dhe vlerat parashikuese negative janë të ulëta (113).

MRI-ja është gjithashtu e dobishme për ndjekjen e pacientëve. Në çdo rast të diagnostikuar rishtazi me paralizë cerebrale, MRI-ja duhet të merret në konsideratë sepse mund të ndihmojë në përcaktimin e shkakut. Duhet theksuar se interpretimi i MRI-së tek foshnjat kërkon ekspertizë të veçantë.

Spektroskopia e rezonancës magnetike (MRS) lejon përcaktimin sasior të molekulave intraqelizore. Proton MRS-ja lejon identifikimin e laktateve cerebrale, që vazhdojnë për javë të tëra pas një dëmtimi të rëndësishëm hipoksik-ishemik. MRS-ja me fosfor lejon përcaktimin në kohë reale të niveleve të ATP-së, kreatininës, fosforit, fosforit inorganik dhe pH-it brendaqelizor.

-Skanimi i Tomografisë së Kompjuterizuar të Kokës (CT).

Skanimi CT-së i kokës është një mënyrë e shpejtë depistimi dhe është shumë efektive në zbulimin e hemorragjisë me avantazhin e shtuar të nevojës së kufizuar për sedacion. Megjithatë, të dhënat sugjerojnë se edhe një skanim i vetëm CT-je i ekspozon fëmijët ndaj rrezatimit potencialisht të dëmshëm (114). Për më tepër, skanimi CT nuk është një modalitet i ndjeshëm për vlerësimin e HIE-së për shkak të përmbajtjes së lartë të ujit në trurin neonatal dhe përmbajtjes së lartë të proteinave në likuorin cerebrospinal, të cilat rezultojnë në rezolucion të dobët të kontrastit parenkimal (115). Për shkak të këtyre shqetësimeve dhe për shkak të epërsisë së MRI-së në vlerësimin e strukturave të trurit, skanimi CT i kokës nuk rekomandohet në vlerësimin e të porsalindurve me HIE.

-Ultrasonografia kraniale ETF

Megjithëse e lëvizshme dhe e përshtatshme, ultrasonografia kraniale ka një ndjeshmëri të ulët (50%) për zbulimin e anomalive që lidhen me HIE-në. Gjetjet përfshijnë rritjen globale të ekogenicitetit cerebral dhe bllokimin e likudit cerebrospinal (CSF-së) që përmban hapësira që sugjerojnë edemë cerebrale. Mund të identifikohet gjithashtu një rritje në ekogenicitetin e strukturave të lëndës gri të errët, zakonisht kur ultrasonografia kryhet pas 7 ditësh nga lindja. Së fundi, ultrasonografia e kokës ka një rol shumë të kufizuar për të përjashtuar hemorragjitë intracerebrale ose intraventriculare dhe nuk është shumë e dobishme për të mësuar shkallën e dëmtimit të trurit.

Në studime të vogla, shënuesit gjysmë sasiorë të bazuar në ultrasonografi, si raporti i ekogenicitetit të lëndës së bardhë / lëndës gri, si dhe indeksi i rezistencës, janë shfaqur si mjete potencialisht të dobishme për të vlerësuar ashpërsinë e HIE-së dhe për të ndihmuar në formulimin e prognozës në fillim të rrjedhës së sëmundjes. Këto studime tregojnë se tek foshnjat me HIE, raportet e ekogenicitetit të lëndës së bardhë/të lëndës gri janë rritur. Për më tepër, të porsalindurit me një indeks rezistence nën 0.6 kanë një rrezik në rritje të dëmtimit të neurozhvillimit në moshën 20-32 muajsh (116).

Ekzaminime të tjera

Ekokardiografia

Elektroencefalografia e integruar me amplitudë (aEEG)

EEG standarte

10.3 Vlerësimi sensor

-Ekzaminimi i retinës dhe oftalmologjik

Pas reanimimit dhe stabilizimit fillestar, trajtimi i HIE-së përfshin terapinë hipotermike për encefalopatinë e moderuar deri në të rëndë, si dhe masa suportive që fokusohen në oksigjenimin adekuat, ventilimin dhe perfuzionin, menaxhimin e kujdesshëm të likideve, shmangien e hipoglicemisë dhe hiperglicemisë dhe trajtimin e krizave konvulsive. ^[4, 5] Strategjitë ndërhyrëse synojnë të shmangin çdo dëmtim të mëtejshëm të trurit tek këto foshnje (117).

Në rastet e hematomës në fosa krani posterior, drenimi kirurgjikal mund të jetë jetëshpëtues nëse nuk ka patologji të tjera shoqëruese.

Në pacientët me HIE dhe dyshim për sepsis neonatal që marrin trajtim me gentamicinë dhe hipotermi, nevojitet modifikim i dozave të gentamicinës për shkak të reduktimit të klirensit të këtij agjenti që mund të çojë në toksicitet tek këto foshnje nga përqendrimet më të larta të gentamicinës gjatë terapisë së hipotermisë (118).

11.0 Reanimimi fillestar dhe stabilizimi

Menaxhimi i dhomës së lindjes duhet të bëhet sipas udhërrëfyesve standarte të Programit të Reanimimit Neonatal (NRP). Vëmendje e veçantë duhet t'i kushtohet shpërndarjes së duhur të oksigjenit, statusit të perfuzionimit, shmangies së hipoglicemisë dhe hiperglicemisë, si dhe shmangies së hipertermisë.

Vëmendje e madhe i është kushtuar reanimimit në ajrin e dhomës kundrejt oksigjenit 100% në dhomën e lindjes. Disa studime klinike tregojnë se reanimimi me ajrin e dhomës për foshnjat me asfiksi perinatale është po aq efektiv sa edhe reanimimi me 100% oksigjen. Përveç kësaj, foshnjat e reanimuara me ajrin e dhomës kanë një nivel më të ulët qarkullues të markuesve të stresit oksidativ. Megjithatë, mungojnë studimet që tregojnë se koha për të kaluar në qarkullimin spontan është ekuivalente me reanimimin me ajrin e dhomës.

Bazuar në këto të dhëna, Komiteti Ndërkombëtar i Ndërlidhjes për Reanimimin (KNNR) dhe udhërrëfyesit e NRP-së u përditësuan dhe tani po rekomandojnë përdorimin e oksigjenit 21% për reanimimin fillestar të foshnjave. Nëse edhe me përdorimin e ventilimit efektiv, foshnja nuk përmirësohet, duhet të përdoren përqendrime më të larta të oksigjenit dhe duhet të mbikëqyren me pulsoksimetër vlerat e saturimit të oksigjenit në gjak (119).

11.1 Kujdesi mbështetës në pacientët me encefalopati hipoksike-ishemike

Shumica e foshnjave me encefalopati të rëndë hipoksike-ishemike (HIE) kanë nevojë për mbështetje ventilatore gjatë ditëve të para pas lindjes. Edhe pse të dhënat në kafshë

sygjerorjën se hiperkapnia mund të jetë neuroprotektive, asnjë dëshmi e tillë nuk është e disponueshme tek të porsalindurit. Prandaj, roli i ventilimit mekanik është të ruajë nivelin e gazeve në gjak dhe statusin acidobazik në kufijtë fiziologjikë dhe të parandalojë hipoksinë, hiperoksinë, hiperkapninë dhe hipokapninë. Hipokapnia në veçanti mund të çojë në hipoperfuzionim të rëndë të trurit dhe alkalozë qelizore dhe shoqërohet me rezultate të dobëta të neurozhvillimit. Vlen të përmendet se të dhënat tregojnë që rritja e FiO₂-it në 6 orët e para të jetës është një faktor rreziku i rëndësishëm për pasoja negative tek foshnjat me encefalopati hipoksike-ishemike të trajtuar me terapi hipotermike. Kjo lidhje është e pavarur nga sëmundja bazë respiratore dhe thekson më tej përfitimin e reanimimit dhe stabilizimit me ajrin e dhomës në këtë kategori pacientësh.

Foshnjat me HIE janë gjithashtu në rrezik për hipertension pulmonar dhe duhet të monitorohen. Oksidi nitrik i inhaluar (iNO) mund të përdoret sipas udhëzimeve të publikuara nëse dyshohet për hipertension pulmonar (120).

-Menaxhimi i perfuzionit dhe presionit të gjakut

Studimet tregojnë se presioni mesatar i gjakut (PA-ja) mbi 35-40 mm Hg është i nevojshëm për të shmangur uljen e perfuzionit cerebral. Hipotensioni është i zakonshëm tek foshnjat me encefalopati të rëndë hipoksike-ishemike (HIE) dhe ndodh për shkak të disfunksionit miokardial, dhe hipovolemisë; hipotensioni duhet të trajtohet menjëherë. Dopamina ose dobutamina mund të përdoren për të arritur një output adekuat kardial në këta pacientë. Nëse dyshohet për një dëmtim kardial, atëherë administrimi i dobutaminës ose milrinonit mund të jetë i dobishëm për të mbështetur zemrën e dëmtuar.

-Menaxhimi i likideve dhe elektroliteve

Për shkak të shqetësimit për nekrozën tubulare akute (ATN) dhe sindromën e sekretimit të papërshtatshëm të hormonit antidiuretik (SIADH), zakonisht për këto foshnje rekomandohet kufizimi i likideve derisa të mund të vlerësohet funksioni i veshkave dhe prodhimi i urinës. Megjithatë, ky rekomandim nuk bazohet në evidenca nga studime të kontrolluara randomizuese. Prandaj, menaxhimi i likideve dhe elektroliteve duhet të individualizohet në bazë të ecures klinike, ndryshimeve në peshë, prodhimit të urinës dhe rezultateve të ekzaminimeve të elektroliteve në serum dhe funksionit të veshkave.

Roli i teofilinës profilaktike, e dhënë menjëherë pas lindjes, për të reduktuar disfunksionin e veshkave pas encefalopatisë hipoksike-ishemike (HIE) është vlerësuar në 3 studime të vogla të randomizuara të kontrolluara (121). Në këto studime, një dozë e vetme e teofilinës (5-8 mg/kg) e dhënë brenda 1 ore pas lindjes rezultoi në (1) ulje të disfunksionit të rëndë renal (të përcaktuar si niveli i kreatininës >1.5 mg/dL për 2 ditë rresht); (2) rritje e klirensit të kreatinës; (3) rritje e shkallës së filtrimit glomerular (GFR); dhe (4) ulje e sekretimit të mikroglobulinës b₂. Rëndësia klinike e këtyre gjetjeve mbetet e paqartë. Nevojiten studime më të gjera për të konfirmuar sigurinë e përdorimit të inhibitorit të adenzinës pas HIE-së. Duhet të arrihet homeostaza e likideve dhe e glukozës. Shmangni hipogliceminë dhe hipergliceminë sepse të dyja mund të theksojnë dëmtimin e trurit. Hipoglicemia duhet të shmanget veçanërisht. Në një studim retrospektiv, Salhab et al treguan se hipoglicemia fillestare (< 40 mg/dL) është e lidhur në mënyrë të konsiderueshme me shfaqje të pafavorshme neurologjike (122).

-Shmangia e hipertermisë

Hipertermia është parë të jetë e lidhur me rritjen e rrezikut të rezultateve negative tek të porsalindurit me encefalopati hipoksike-ishemike të moderuar deri në të rëndë (HIE).^[6] Në këtë studim dytësor vëzhgues, rreziku i vdekjes ose paaftësia mesatare deri në të rëndë u rrit 3.6-fish në 4-fish për çdo 1°C rritje në mesataren e kuartilin më të lartë të temperaturës së lëkurës ose të ezofagut.

12.0 Trajtimi i krizave konvulsive

Encefalopatia hipoksike-ishemike (HIE) është shkaku më i shpeshtë i konvulsioneve në periudhën neonatale. Konvulsionet përgjithësisht vetë kufizohen në ditët e para pas lindjes, por mund të komprometojnë ndjeshëm funksionet e tjera të trupit, të tilla si ruajtja e ventilimit, oksigjenimit dhe presionit të gjakut. Për më tepër, studimet sygjerojnë se konvulsionet, përfshirë krizat konvulsive asimptomatike elektrografike, mund të ndikojnë në dëmtimin e trurit dhe të rrisin rrezikun e epilepsisë së mëvonshme (123).

Terapitë aktuale të disponueshme për trajtimin e të porsalindurve me kriza kanë efikasitet të kufizuar dhe shqetësimet për sigurinë e tyre mbeten kryesisht për foshnjat që i nënshtrohen hipotermisë terapeutike. Barnat antikonvulsivante të përdorura në këtë popullatë përfshijnë fenobarbital, levetiracetam, fenitoin, lidokainë dhe benzodiazepinat. Megjithatë, fenobarbitali është parë efektiv vetëm në 29-50% të rasteve, dhe fenitoina ofron vetëm një efikasitet shtesë prej 15%. Benzodiazepinat, veçanërisht lorazepam, mund të japë një efekt shtesë (124). Medikamentet më të reja antikonvulsivante si levetiracetam po përdoren gjithnjë e më shumë tek foshnjat me HIE dhe konvulsione, pavarësisht mungesës së provave të forta në lidhje me sigurinë ose efikasitetin në këtë popullatë.

13.0 Konsideratat e daljes nga spitali

Terapia fizike dhe vlerësimet e zhvillimit janë të nevojshme përpara daljes nga spitali të pacientëve me HIE. Edhe pas daljes nga spitali, monitorimi nga afër dhe ndjekja e rregullt janë thelbësore për të arritur rezultate më të mira. Vazhdimi i medikamenteve antikonvulsivante duhet të varet nga evoluimi i simptomave të sistemit nervor qendror (SNQ) dhe gjetjet e EEG-së. Në shumicën e rasteve, medikamentet antikonvulsivante mund të ndërpriten përpara daljes nga NICU. Rekomandohet ndjekja nga një neuro pedi

II METODOLOGJIA

2.1 Qëllimi

Vlerësimi i rolit të terapisë intravenoze të MgSO₄-ës si një preparat i sigurt dhe efektiv për të përmirësuar rezultatet neurologjike afatshkurtra në të porsalindurit në term me asfiksi të rëndë.

2.2 Objektivat

- Vlerësimi i rezultateve neurologjike të hershme
 - Përmirësimi i nivelit të koshiencës
 - Përcaktimi i tonusit muskular
 - Postura
 - Vlerësimi i reflekseve veçanërisht të thithjes
 - Koha e fillimit të ushqyerjes
 - Shpeshtësia dhe lloji i konvulsioneve

- Të dhënat neuroimazherike (ETF) në ditën e 3-të dhe 14-të të jetës
- Vlerësimi i efekteve anësore të MgSO₄
- Vlerësimi i gjëndjes së përgjithshme në dalje
 - Vlerësimi i mbijetesës
 - Prani ose jo e dëmtimeve neurologjike
 - Thithje normale dhe ushqyerje e drejtpërdrejtë me gji

2.3 Hipoteza

Përdorimi pas lindjes i MgSO₄-ës përmirëson të dhënat neurologjike në dalje, për foshnjat në term me asfiksi të rëndë në lindje.

2.3 Materiali dhe Metoda

Tipi i studimit: Ky është një studim prospektiv, longitudinal, placebo-kontroll.

Vendi dhe periudha e kryerjes:

Studimi është kryer në Maternitetin “K. Gliozheni” gjatë periudhës kohore 1 janar 2010-31 dhjetor 2016.

Pacientët e përfshirë në studim

50 bebe në term (moshe barre ≥ 37 javë) me asfiksi të rëndë në lindje u përfshinë në një studim prospektiv, longitudinal placebo-kontroll.

Pacientët u zgjodhën në mënyrë të randomizuar për të marrë me infuzion 3 doza MgSO₄ 250 mg/kg dozë (1 ml/kg dozë) me 24 orë diferencë (grupi i trajtimit) ose 3 doza infuzion me Sol . Fiziologjik 0.9% (1 ml/kg doze) me 24 orë diference (grupi placebo).

Të 2 grupet morën kujdes mbështetës sipas protokollit të njësisë tonë intensive për asfiksine perinatale.

Kriteret e përfshirjes në studim

- Fëmijë në term ≥ 37 javë, me të ≤ 6 orë.
- HIE e moderuar ose e rëndë.
- Asfiktik të rëndë të manifestuar me 3 nga 4 kriteret e mëposhtme:
 - ✓ distres fetal (bradikardi, LA mek)
 - ✓ nevojë për VPP apo intubim,
 - ✓ Apgar në min e 5-të më i vogël se 6,
 - ✓ bazë deficit > 15 apo pH < 7 në kordonin umbilikal.

Kriteret e përjashtimit nga studimi

Sindroma gjenetike dhe çrregullime metabolike.

Monitorimi i pacientëve

U morën të dhëna mbi shenjat dhe simptomat klinike:

-Variablat fiziologjike të monitoruar:

- Frekuenca kardiake
- Frekuenca respiratore, saturimi
- Presioni arterial
- Temperatura

-Në vlerësimet klinike përfshihen:

Statusi neurologjik në pranim dhe gjatë qëndrimit në NICU,
Tipi i suportit respirator të kërkuar,
Përcaktimi i gradës së HIE-së,
Prezenca e konvulsioneve dhe koha e fillimit të tyre,
Koha e fillimit të plotë të ushqyerjes orale,
Ekzaminimi neurologjik në dalje.

-Ekzaminimet laboratorike

Gjak komplet
RBC
WBC
HCT
Trombocitet
Glicemia
Astrupograma
Provat renale
Azotemia
Kreatinemia
Provat hepatike
SGOT
SGPT

-Ekzaminimet imazherike

Ultrasonografia

Kriteret për përcaktimin e Encefalopatise së moderuar dhe të rëndë

Kategoria	Encefalopati e Moderuar	Encefalopati e Rëndë
Niveli i koshiencës	Letargjik	Stupor ose koma
Ativitet spontan	Aktivitet i ulur	Pa aktivitet
Postura	Fleksion distal, ekstension komplet	I decerebruar
Tonusi	Hipotoni (fokale ose e gjeneralizuar)	Flaksid
<i>Reflekset primitive</i>		
Thithja	E dobët	Mungon
Moro	Jo komplet	Mungon
<i>Sistemi Autonom</i>		
Pupilat	Të zvogëluara	Të devijuara, të zmadhuara, ose jo-reaktive ndaj dritës
Ritmi kardiak	Bradikardi	I ndryshueshëm
Respiracioni	Frymëmarrje periodike	Apne

2.4 Metodologjia e analizës statistikore

Të dhenat u analizuan me programin statistikor SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versioni 20. Është paraqitur statistika deskriptive e variablave të vazhduar të cilët janë përmbledhur si mesatare dhe deviacion standard.

Variablat kategorikë janë paraqitur si frekuencë absolute dhe përqindje.

Është përdorur testi hi-katror dhe Fisher's exact test për krahasimin e proporcioneve ndërmjet variablave kategorikë.

Është përdorur testi i studentit t dhe për krahasimin e mesatare të variablave të vazhduar.

Është përdorur metoda e regresionit logjistik multivariat që kontrollon për të gjithë konfonduesit e mundshëm, për vlerësimin e faktorëve të pavarur parashikues te rezultatit më të mirë neurologjik.

Janë raportuar OR (odds ratio) dhe intervali i besimit 95%CI.

Sinjifikanca statistikore është përcaktuar për $p \leq 0.05$. Testet statistikore janë të dyanshme.

III REZULTATE

Tabela 3. 1 Karakteristikat demografike dhe klinike të grupeve: Grupi i trajtimit dhe placebo (Raste-Kontrolle)

Karakteristikat demografike dhe klinike	Grupi i trajtimit (n=25)	Placebo (n=25)	P
Gjinia, n (%)			
Meshkuj	15 (60.0)	16 (64.0)	0.8
Femra	10 (40.0)	9 (36.0)	
Mosha e nënës, vj M (SD)	28.7 ± 5.2	27.5 ± 4.8	0.3
Pariteti, n (%)			
Primipare	14 (56.0)	16 (64.0)	0.5
Pluripare	11 (44.0)	9 (36.0)	
Mënyra e lindjes, n (%)			
Vaginale	15 (60.0)	17 (68.0)	0.6
Sectio cesarea urgjence (rupturë uterine, distako placentë, prolaps kordoni etj)	8 (32.0)	5 (20.0)	
Vaginale e asistuar (forceps)	2 (8.0)	3 (12.0)	
Faktorët e riskut, n (%)			
Likid amniotik mekonial	5 (20.0)	3 (12.0)	0.5
PROM > 18 orë	6 (24.0)	5 (20.0)	
Lindje e zgjatur	8 (32.0)	9 (36.0)	
Tjetër (probleme amtare)	6 (24.0)	8 (32.0)	
Pesha, për moshë barrë, n (%)			
AGA	13 (52.0)	15 (60.0)	0.8
SGA/IUGR	7 (28.0)	6 (24.0)	
LGA	5 (20.0)	4 (16.0)	
Variablat fiziologjike, M (SD)			
PA (mm Hg)	45.7 ± 3.21	45.6 ± 2.97	0.4
FK (për min)	146 ± 14.56	148 ± 3.20	0.6
FR (për min)	46 ± 7.90	46 ± 5.89	0.8
Saturimi i O ₂ (%)	96.6 ± 3.39	97.5 ± 1.81	0.7
Metoda e reanimimit në sallë të lindjes n (%)			
Ventilim me presion pozitiv	10 (40.0)	12 (48.0)	0.4
PPV me intubim endotrakeal	13 (52.0)	13 (52.0)	
PPV me intubim endotrakeal dhe masazh kardiak	2 (8.0)	0	

Në studim nuk u gjet ndryshim sinjifikant ndërmjet grupit të trajtimit përse i përket karakteristikave demografike dhe klinike

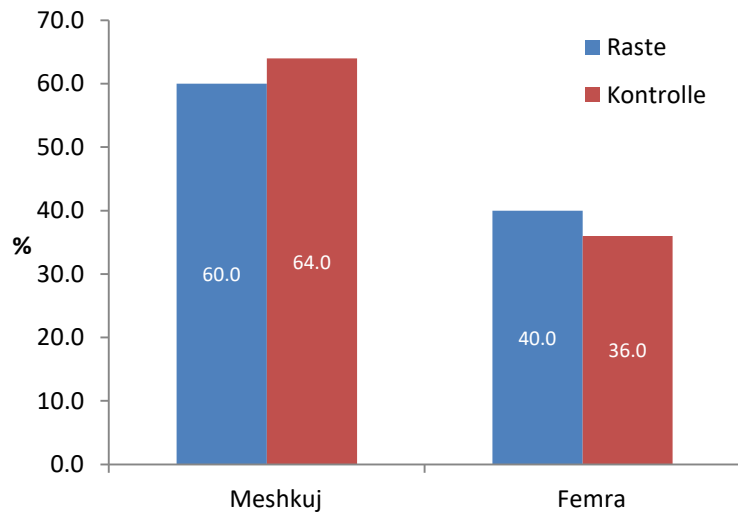


Figura 3. 1 Shpërndarja e pacientëve sipas gjinisë

Në lidhje me gjininë, në grupin e trajtimit ishin 15 (60%) meshkuj dhe 10 (40%) femra, ndërsa në grupin e placebo 16 (64%) meshkuj dhe 9 (36%) femra, ($p=0.8$); Moshë mesatare e nënës në grupin e trajtimit ishin 28.7 ± 5.2 vjeç ndërsa në grupin e placebo 27.5 ± 4.8 vjeç, ($p=0.3$);

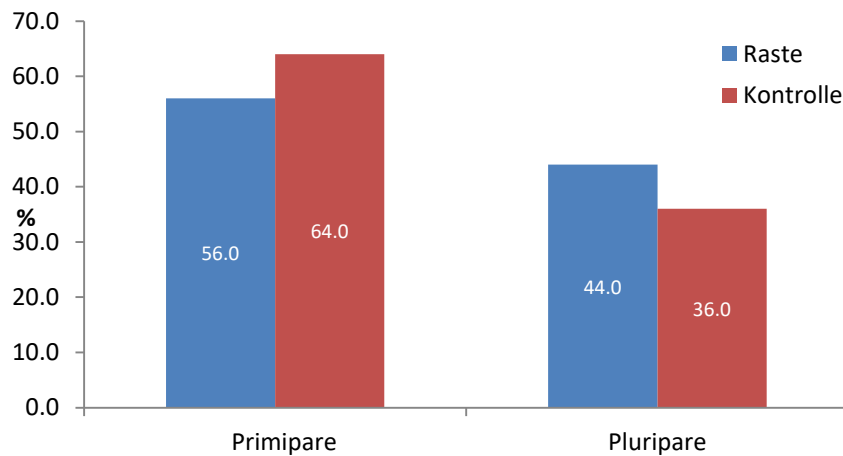


Figura 3. 2 Shpërndarja e pacienteve sipas paritetit

Në lidhje me paritetin, në grupin e trajtimit ishin 14 (56%) primipare dhe 11 (44%) pluripare, ndërsa në grupin e placebo 16 (64%) primipare dhe 9 (36%) pluripare, ($p=0.5$);

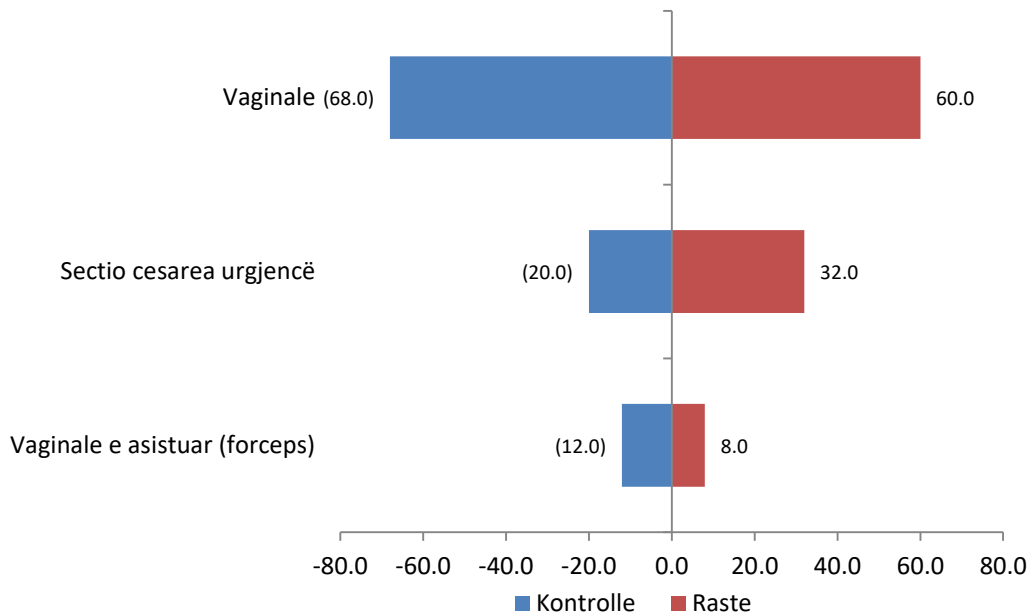


Figura 3. 3 Shpërndarja e pacienteve sipas mënyrës së lindjes

Sipas mënyrës së lindjes, në grupin e trajtimit 15 (60%) e nënave kishin lindje vaginale, 8 (32%) sectio cesarea urgjencë dhe 2 (8%) lindje vaginale të asistuar (forceps), ndërsa në grupin e placebo 17 (68%) e nënave kishin lindje vaginale, 5 (20%) sectio cesarea urgjencë dhe 3 (12%) lindje vaginale të asistuar (forceps), ($p=0.6$);

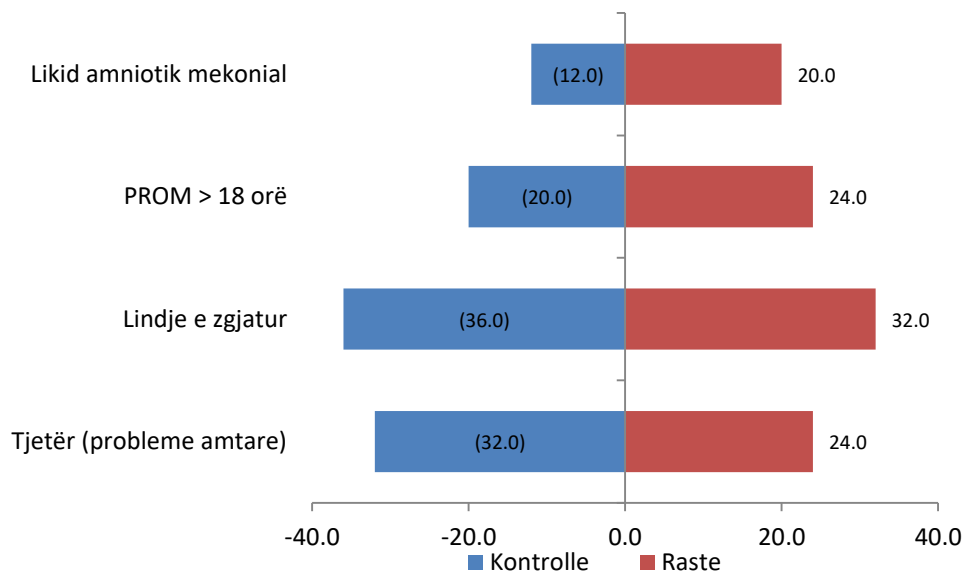


Figura 3. 4 Shpërndarja e pacienteve sipas pranisë së faktorëve të riskut

Në lidhje me praninë e faktorëve të riskut, në grupin e trajtimit 5 (20%) e nënave kishin likid amniotik mekonial, 6 (24%) PROM > 18 orë, 8 (32%) lindje të zgjatur dhe 6 (24%)

kishin probleme të tjera amtare. Në grupin e placebo 3 (12%) e nënave kishin likid amniotik mekonial, 5 (20%) PROM > 18 orë, 9 (36%) lindje të zgjatur dhe 8 (32%) kishin problem të tjera amtare, (p=0.5).

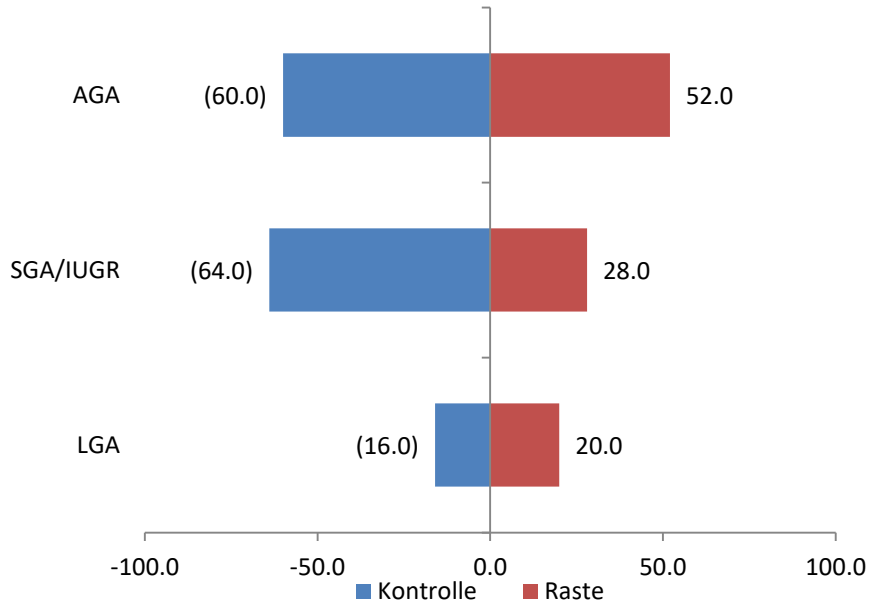


Figura 3. 5 Peshë për moshë barre

Në lidhje me peshën për moshë barre, në grupin e trajtimit në 13 (52%) të neonatëve peshë ishte AGA, në 7 (28%) ishte SGA/IUGR dhe në 5 (20%) ishte LGA. Në grupin e placebo në 15 (60%) të neonatëve peshë ishte AGA, në 6 (64%) ishte SGA/IUGR dhe në 4 (10%) ishte LGA., (p=0.8).

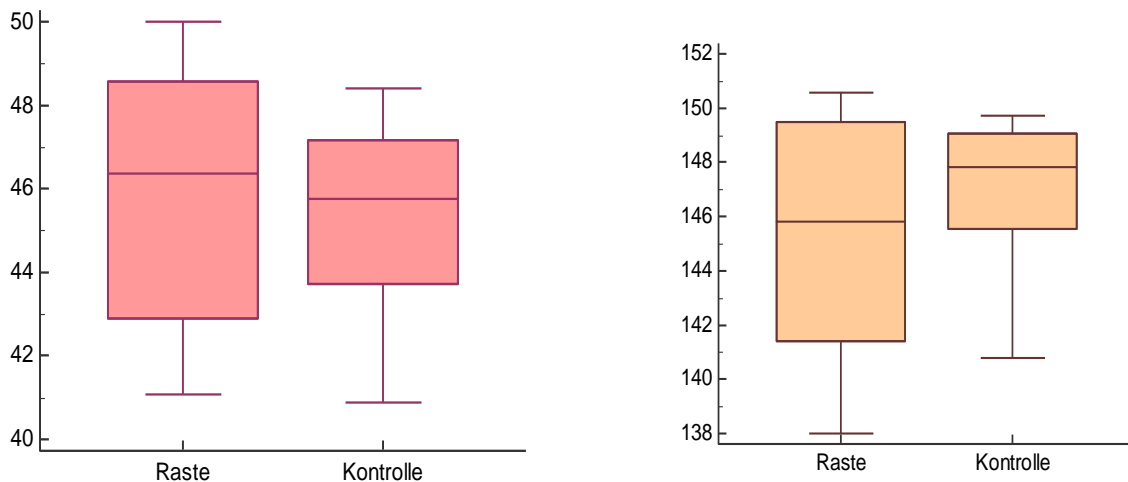


Figura 3. 6 Vlerat e presionit arterial dhe frekuencës kardiake

Në lidhje me variablat fiziologjike: në grupin e trajtimit PA mesatar ishte 45.7 ± 3.21 mm Hg ndërsa në grupin placebo ishte 45.6 ± 2.97 mm Hg ($p=0.4$); Në grupin e trajtimit FK mesatar ishte 146 ± 14.56 për min ndërsa në grupin placebo ishte 148 ± 3.20 për min ($p=0.6$);

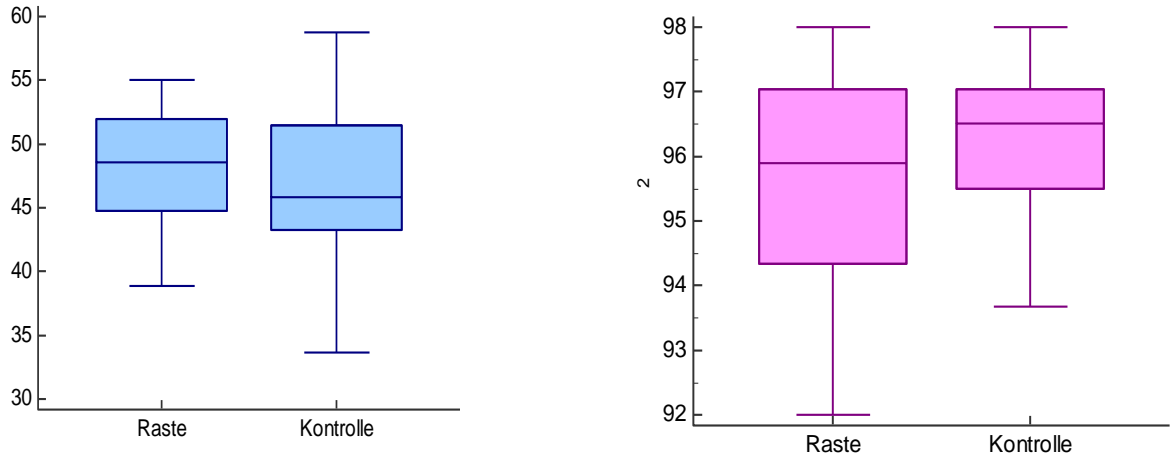


Figura 3.7 Frekuenca respiratore dhe saturimi i O₂

Në grupin e trajtimit FR mesatar ishte 46 ± 7.90 për min ndërsa në grupin placebo ishte 46 ± 5.89 për min ($p=0.8$); Në grupin e trajtimit Saturimi i O₂ ishte $96.6 \pm 3.39\%$ ndërsa në grupin placebo $97.5 \pm 1.81\%$ ($p=0.7$).

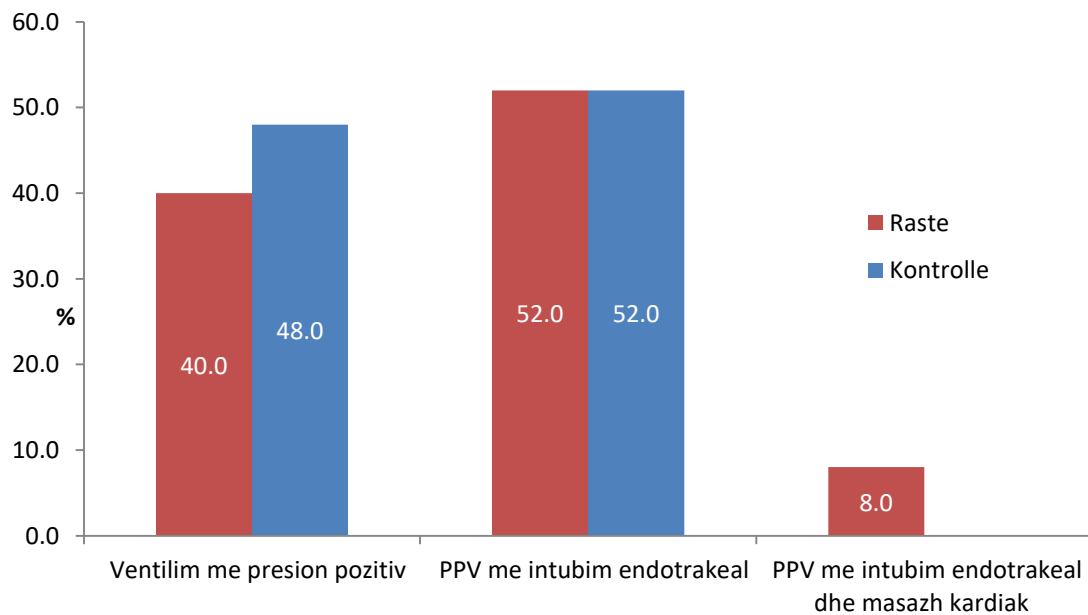


Figura 3.8 Metoda e reanimimit

Metoda e reanimimit në sallë të lindjes ishte ventilim me presion pozitiv në 40% të rasteve dhe 48% të kontrolleve, PPV me intubim endotrakeal në 52% të rasteve dhe 52% të kontrolleve dhe PPV me intubim endotrakeal dhe masazh kardiak në 8% të rasteve dhe në asnjë prej kontrolleve ($p=0.4$).

Tabela 3. 2 Karakteristikat klinike sipas grupeve

Karakteristikat klinike	Grupi i trajtimit	Placebo	P
Stadi i HIE-së, n (%)			0.8
E moderuar	15 (60.0)	16 (64.0)	
E rëndë	10 (40.0)	9 (36.0)	
Prania e konvulsione			0.5
Jo	8 (32.0)	6 (24.0)	
Po	17 (68.0)	19 (76.0)	
Konvulsione brenda 24 orëve të para			0.6
Jo	11 (64.7)	14 (73.7)	
Po	6 (35.3)	5 (26.3)	
Tipi i konvulsioneve			0.8
Unifokale	13 (76.5)	14 (73.7)	
Multifokale	4 (23.5)	5 (26.3)	

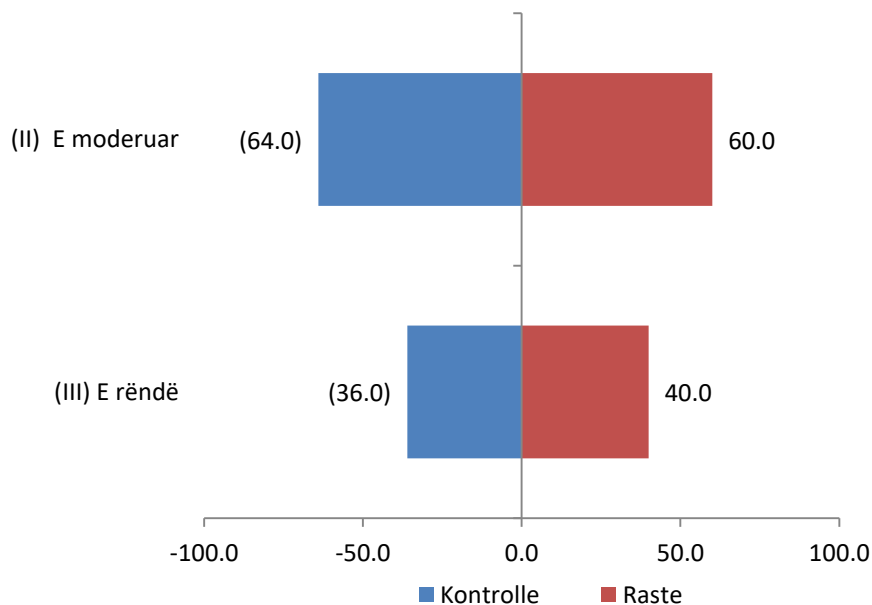


Figura 3. 9 Stadi i HIE-së sipas grupeve

Gjithashtu nuk u gjet ndryshim sinjifikant ndërmjet dy grupeve përsa i përket karakteristikave klinike: me HIE të moderuar ishin 60% e rasteve dhe 64% e kontrolleve ndërsa me HIE të rëndë 40% e rasteve dhe 36% e kontrolleve (p=0.8).

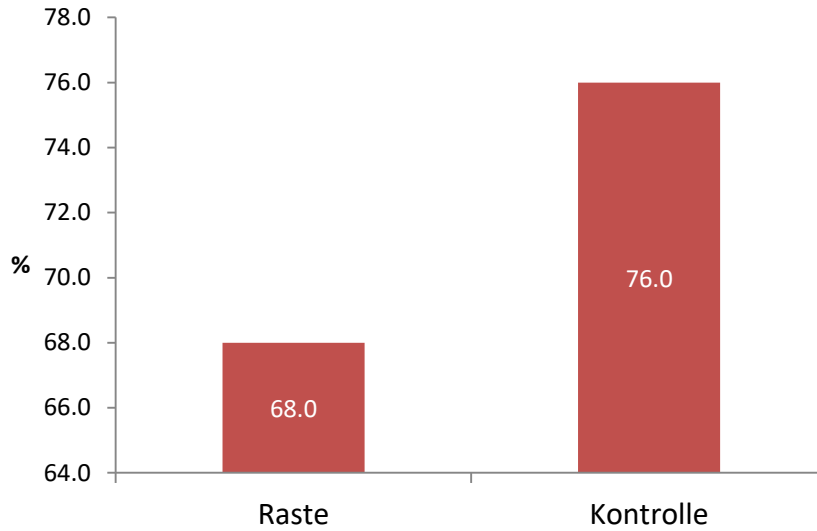


Figura 3. 10 Prania e konvulsioneve

Konvulsione kanë manifestuar 17 (68%) e rasteve dhe 19 (76%) e kontrolleve (p=0.5).

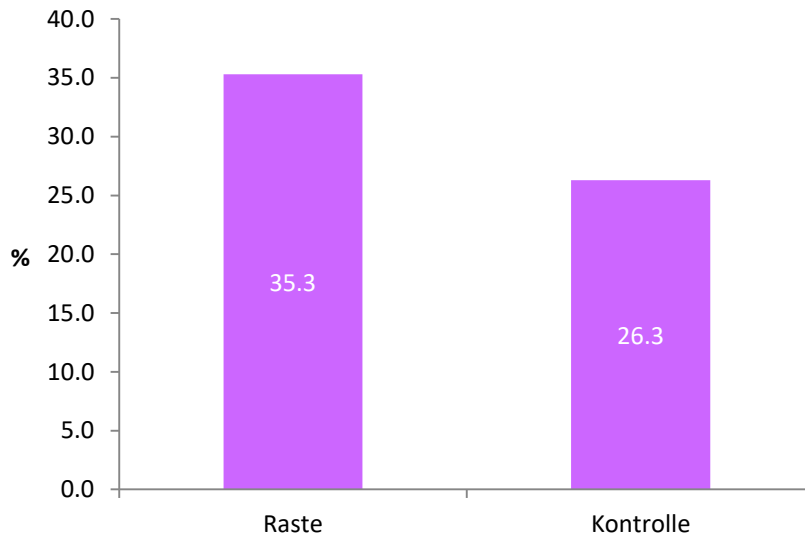


Figura 3. 11 Prania e konvulsioneve brenda 24 orëve të para

Konvulsione brenda 24 orëve të para kanë manifestuar 6 (35.3%) e rasteve dhe 5 (26.3%) e kontrolleve (p=0.6).

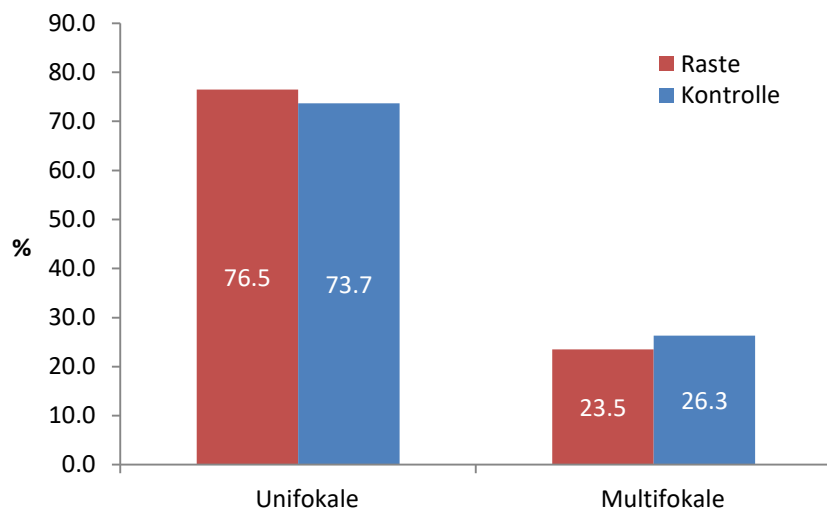


Figura 3. 12 Tipi i konvulsioneve

Në lidhje me tipin e konvulsioneve tek rastet 76.5% ishin unifokale dhe 23.5% të gjeneralizuara ndërsa tek kontrollet në 73.7% ishin fokale dhe 23.3% të gjeneralizuara (p=0.8).

Tabela 3. 3 Frekuenca e konvulsioneve pas aplikimit të MgSO₄-ës

Karakteristikat klinike	Grupi i trajtimit n=17	Placebo n=19	P
Kohëzgjatja e konvulsioneve			0.04
Kriza të izoluar që zgjasin më pak se 48 orë	12 (70.6)	7 (36.8)	
Kriza të përsëritura në mbi 48 orë	5 (29.4)	12 (63.2)	
Kontrolli i konvulsioneve vetëm me një antikonvulsivant	14 (82.4)	9 (47.4)	0.03
Kontrolli i konvulsioneve me më shumë se 1 antikonvulsivant	3 (17.6)	10 (52.6)	

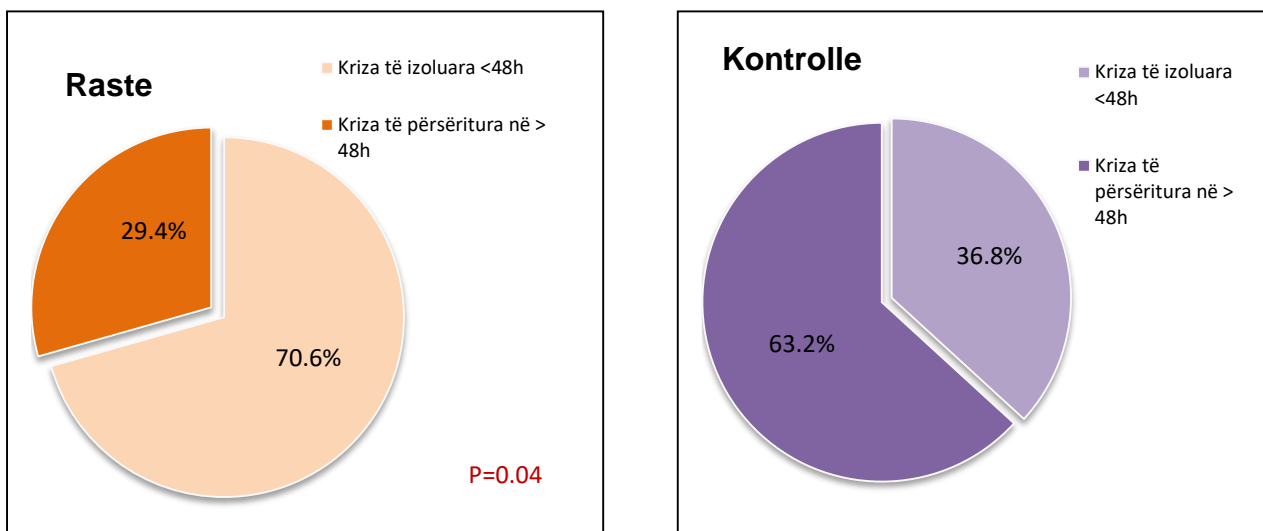


Figura 3.13 Kohëzgjatja dhe kontrolli i konvulsioneve pas aplikimit të MgSO₄-ës

Pas aplikimit të MgSO₄-ës kriza të izoluarra para 48 orëve u shfaqën në 70.6% të rasteve dhe 36.8% të kontrolleve ndërsa kriza të përsëritura në mbi 48 orë u shfaqën në 29.4% të rasteve dhe 63.2% të kontrolleve, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre (p=0.04).

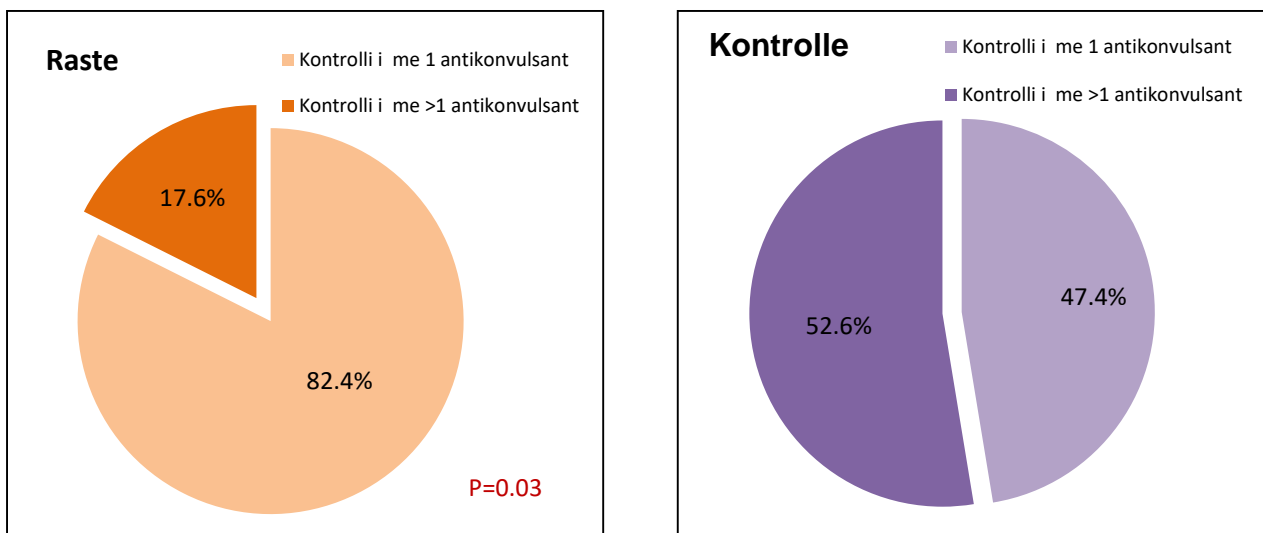


Figura 3.14 Kontrolli i konvulsioneve

Konvulsionet u kontrolluan vetëm me një antikonvulsivant në 82.4% të rasteve dhe 47.4% të kontrolleve dhe me më shumë se 1 antikonvulsivant në 17.6% të rasteve dhe 52.6% të kontrolleve, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre (p=0.03).

Tabela 3. 4 Ekzaminimet laboratorike në pranim

Ekzaminimet	Grupi i trajtimit	Placebo	P
Gjak komplet			
RBC (10^6) (mm^3)	4.36 ± 0.42	4.56 ± 0.47	0.2
WBC (10^3) (mm^3)	17.76 ± 3.8	19.60 ± 3.2	0.6
HCT (%)	33.6 ± 1.6	30.8 ± 1.4	0.1
Trombocyte (10^3) (mm^3)	137 ± 8.7	141 ± 10.5	0.3
Glicemia (mg/dl)	55 ± 0.9	50 ± 0.7	0.2
Provat renale			
Azotemi (mg/dl)	0.62 ± 0.6	0.64 ± 0.4	0.3
Kreatinemi (mg/dl)	0.51 ± 0.3	0.74 ± 0.2	0.1
Provat hepatike			
SGOT (IU/l)	43.8 ± 7.8	45.4 ± 7.1	0.4
SGPT (IU/l)	39.4 ± 10.8	42.8 ± 9.1	0.5
EAB në kordonin umbilikal			
pH, M (SD)	6.99 ± 0.11	7.0 ± 0.12	0.8
BE mEq/l, M (SD)	-19.5 ± 0.4	-17.8 ± 0.9	0.1
PCO ₂ , M (SD)	62 ± 5.1	69 ± 4.9	0.3
PO ₂ , M (SD)	33 ± 7.2	37 ± 5.5	0.1

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant përsa i përket vlerave laboratorike ndërmjet rasteve dhe kontrolleve në pranim

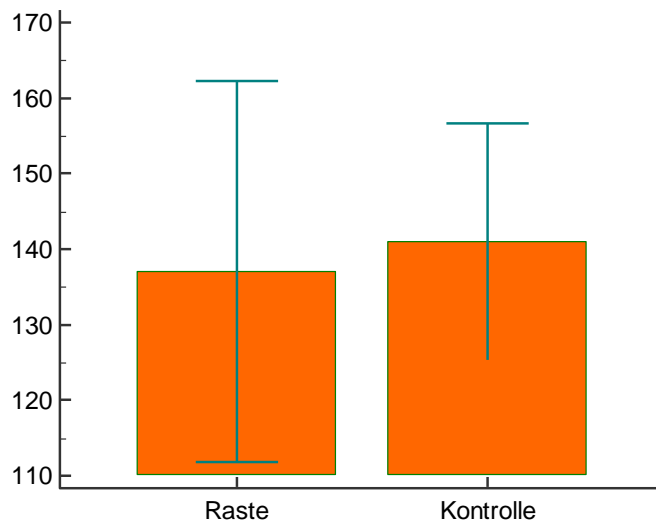


Figura 3. 15 Krahasimi i vlerave të trombociteve sipas grupeve

Niveli mesatar i trombociteve tek rastet ishte 137 ± 8.7 ndërsa tek kontrollet ishte 141 ± 10.5 (mm^3) ($p=0.3$).

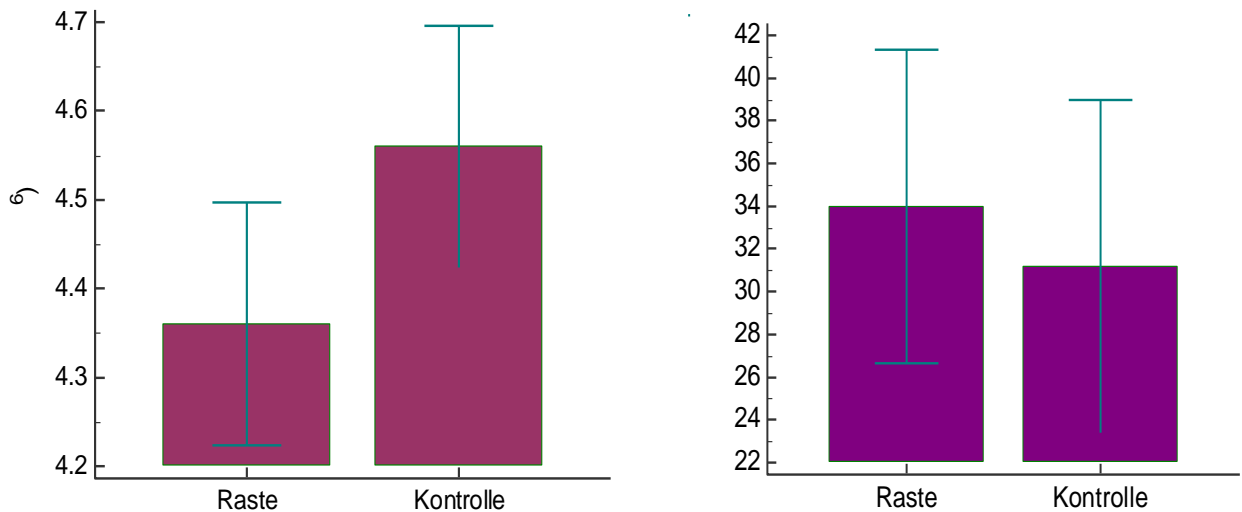


Figura 3. 16 Krahasimi i vlerave të RBC-së dhe HCT-së sipas grupeve

Niveli mesatar i RBC-së tek rastet ishte 4.36 ± 0.42 , ndërsa tek kontrollet ishte 4.56 ± 0.47 (mm^3) ($p=0.2$). Niveli mesatar i HCT-së tek rastet ishte 33.6 ± 1.6 , ndërsa tek kontrollet ishte 30.8 ± 1.4 % ($p=0.1$).

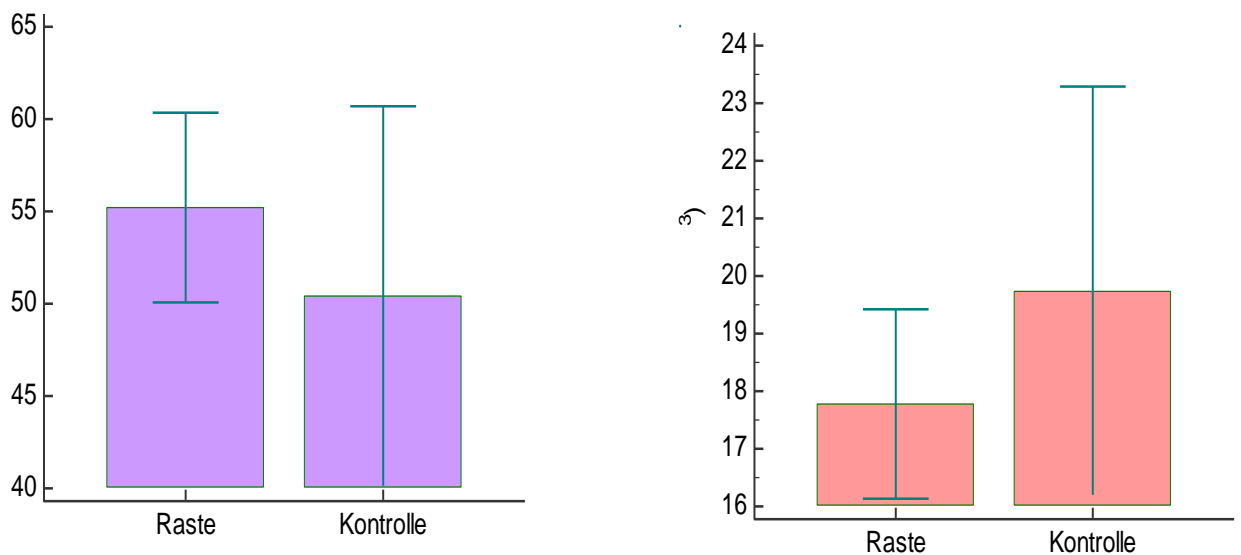


Figura 3. 17 Krahasimi i vlerave të glicemisë dhe WBC-së sipas grupeve

Niveli mesatar i glicemisë tek rastet ishte 55 ± 0.9 , ndërsa tek kontrollet ishte 50 ± 0.47 mg/dl ($p=0.2$). Niveli mesatar i WBC-së tek rastet ishte 17.76 ± 3.8 , ndërsa tek kontrollet ishte 19.60 ± 3.2 mm^3 ($p=0.6$).

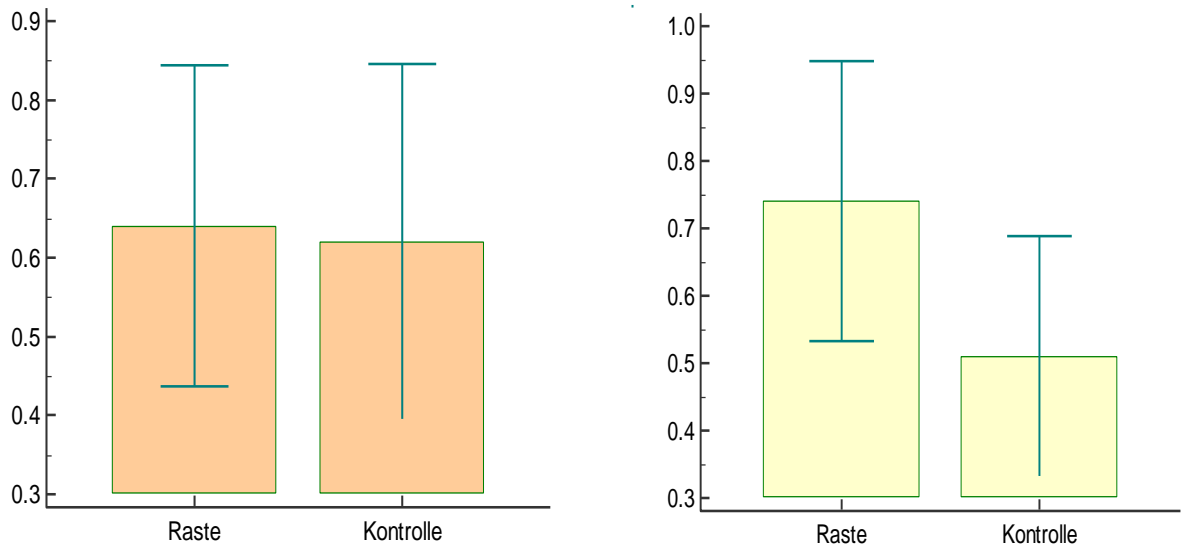


Figura 3. 18 Krahasimi i vlerave të azotemisë dhe kreatinemisë sipas grupeve

Niveli mesatar i azotemisë tek rastet ishte 0.62 ± 0.6 , ndërsa tek kontrollet ishte 0.64 ± 0.4 mg/dl ($p=0.3$). Niveli mesatar i kreatinemisë tek rastet ishte 0.51 ± 0.3 , ndërsa tek kontrollet ishte 0.74 ± 0.2 mg/dl ($p=0.1$).

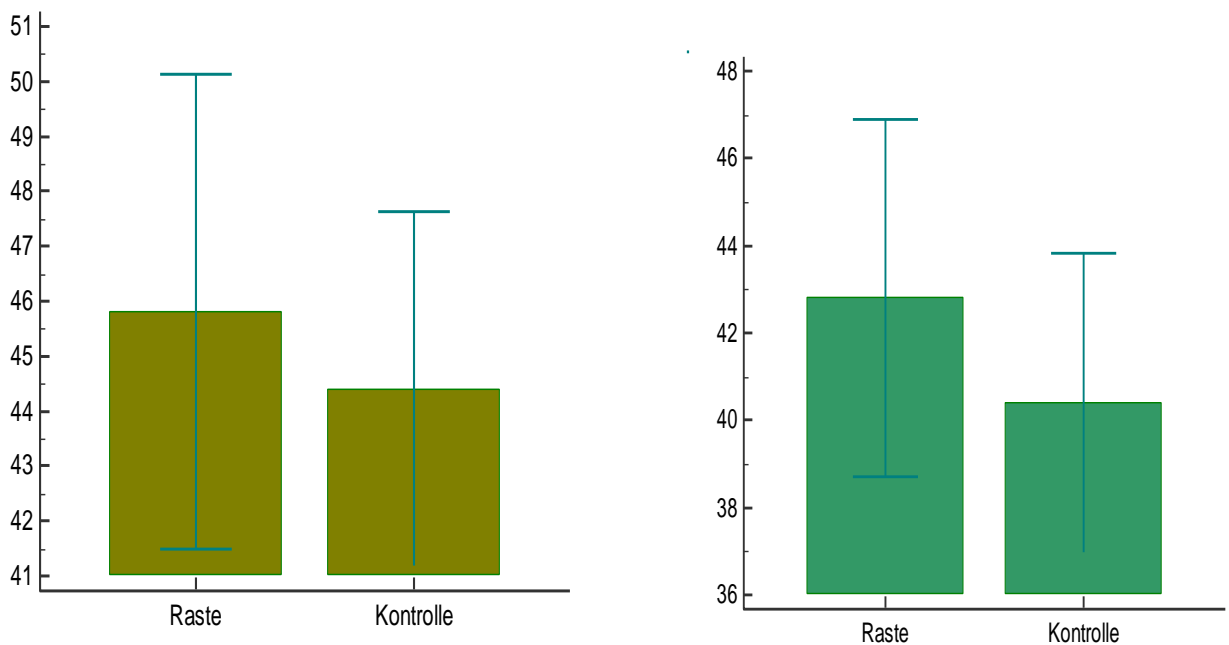


Figura 3. 19 Krahasimi i vlerave të SGOT-së dhe SGPT-së sipas grupeve

Niveli mesatar i SGOT-së tek rastet ishte 43.8 ± 7.8 , ndërsa tek kontrollet ishte 45.4 ± 7.1 mg/dl ($p=0.4$). Niveli mesatar i SGPT-së tek rastet ishte 39.4 ± 10.8 , ndërsa tek kontrollet ishte 42.8 ± 9.1 IU/l ($p=0.5$).

EAB-ja në kordonin umbilikal

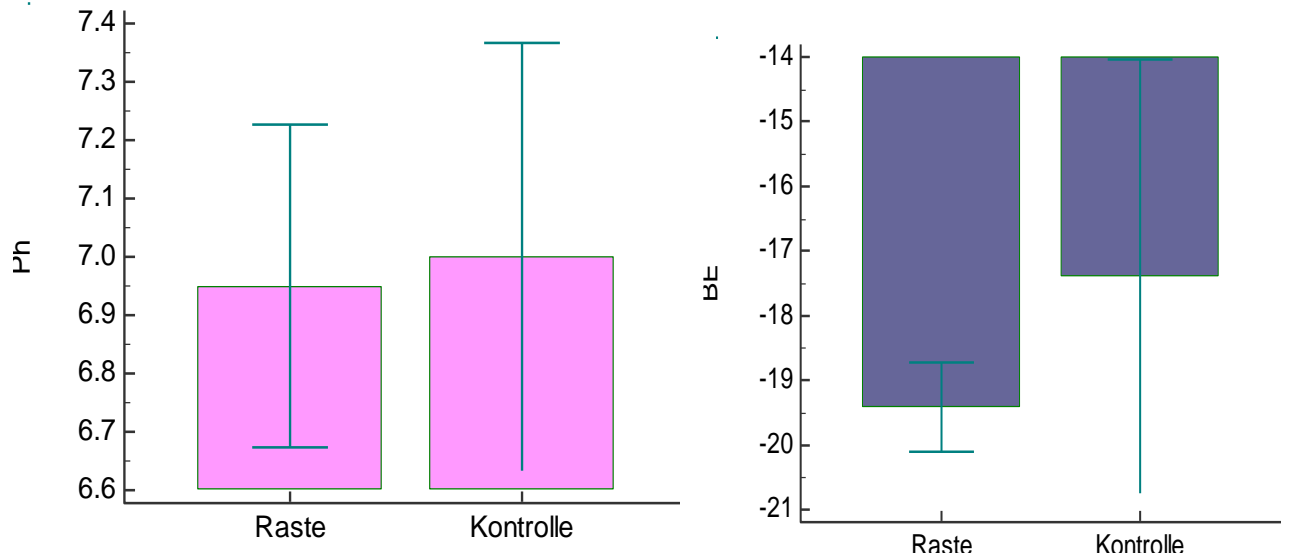


Figura 3. 20 Krahasimi i vlerave të pH-it dhe BE-it sipas grupeve

Niveli mesatar i pH-it tek rastet ishte 7.0 ± 0.12 , ndërsa tek kontrollet ishte 7.0 ± 0.12 ($p=0.8$). Niveli mesatar i BE-it tek rastet ishte -19.5 ± 0.4 , ndërsa tek kontrollet ishte -17.8 ± 0.9 ($p=0.1$).

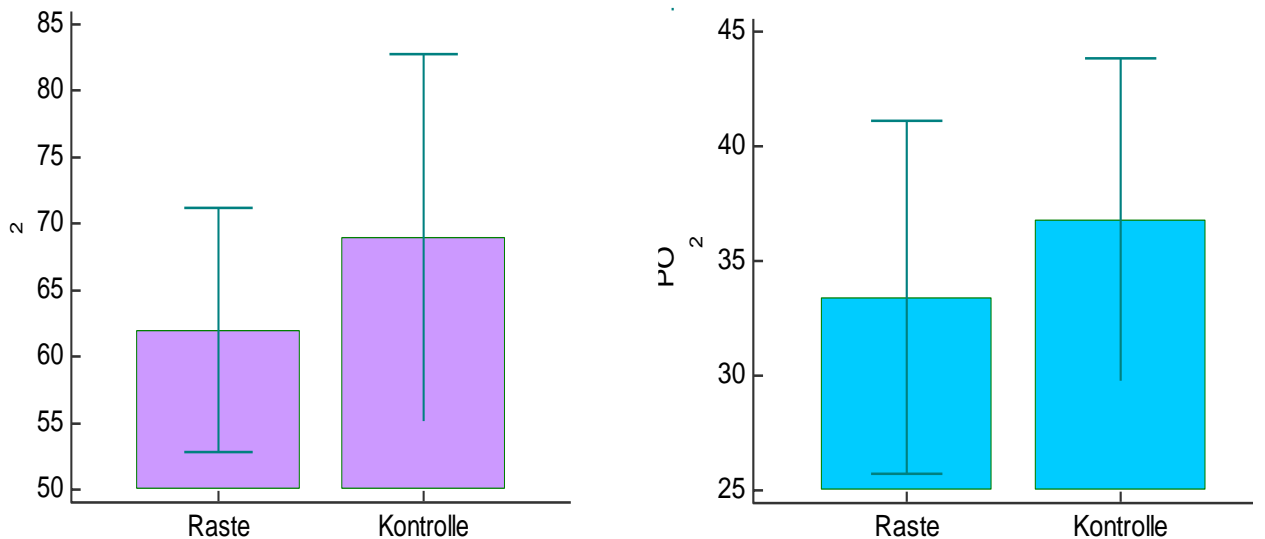


Figura 3. 21 Krahasimi i vlerave të PCO₂-shit dhe PO₂-shit sipas grupeve

Niveli mesatar i PCO₂-shit tek rastet ishte 62 ± 5.1 , ndërsa tek kontrollet ishte 69 ± 4.9 ($p=0.3$). Niveli mesatar i PO₂-shit tek rastet ishte 33 ± 7.2 , ndërsa tek kontrollet ishte 37 ± 5.5 ($p=0.1$).

Tabela 3. 5 Karakteristikat klinike pas aplikimit të MgSO₄-ës

Karakteristikat klinike	Grupi i trajtimit	Placebo	P
Kohëzgjatja mesatare e ekstubimit	5.2±2.4	6.7±3.7	0.02
Kohëzgjatja (ditë) për fillimin e ushqyerjes me sonde Nazogastrike,	6.03±0.97	8.5±1.72	0.01
Kohëzgjatja (ditë) për fillimin e ushqyerjes orale, (OF)	8.5±1.36	10.1±2.53	0.03
Gjendja në dalje, n (%)			
Thithja normale dhe ushqyerja e drejtpërdrejtë me gji, n (%)			0.04
Po	17 (68.8)	10 (40.0)	
Jo	8 (31.2)	15 (60.0)	
Dëmtime neurologjike,			0.04
Po	6 (25.0)	13 (52.0)	
Jo	19 (75.0)	12 (48.0)	
Neuroimazheria (ETF-ja) në ditën e 14-të,			0.04
Anormale	6 (26.1)	12 (57.1)	
Normale	17 (73.9)	9 (42.9)	
Ndryshimet në ETF,			0.03
Zona hemorragjike peri/intra ventrikulare,	7 (30.4)	10 (47.6)	
Hiperekogenicitet i ganglioneve bazale,	1 (4.3)	5 (23.8)	
Kohëzgjatja mesatare e përmirësimit nga anomalitë neurologjike (ditë), M (SD)	3.34±1.12	4.88±1.49	0.01
Rezultati i hershëm neurologjik më i mirë në dalje, n (%)			<0.01
Po	16 (69.6)	6 (28.6)	
Jo	7 (30.4)	15 (71.4)	
Tonus normal, n (%)	20 (87.0)	13 (61.9)	0.04
Efekte anësore: Hipotension, n (%)	7 (30.4)	2 (9.5)	0.1
Përfundimi, n (%)			0.3
Mbijetesë	23 (92.0)	21 (84.0)	
Vdekje	2 (8.0)	4 (16.0)	

Pas aplikimit të MgSO₄-ës u gjet ndryshim sinjifikant në lidhje me karakteristikat klinike ndërmjet dy grupeve.

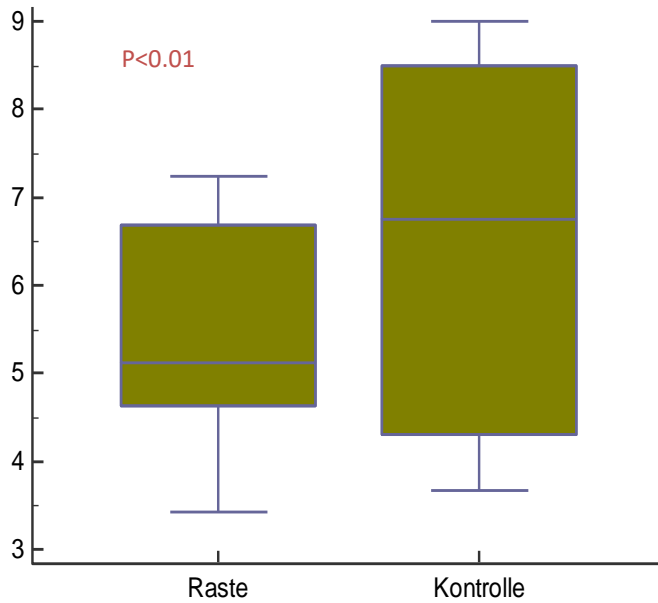


Figura 3. 22 Kohëzgjatja mesatare e ekstubimit

Kohëzgjatja mesatare e ekstubimit tek rastet ishte 5.2 ± 2.4 ditë, ndërsa tek kontrollet 6.7 ± 3.7 ditë, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($p=0.02$).

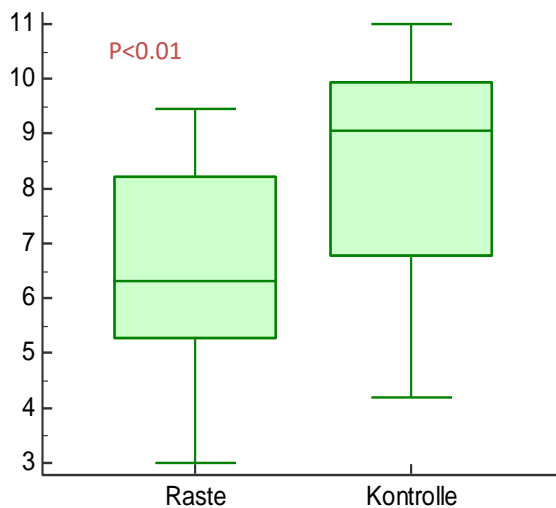


Figura 3. 23 Kohëzgjatja mesatare për fillimin e ushqyerjes me sondë nazogastrike

Kohëzgjatja për fillimin e ushqyerjes me sondë nazogastrike tek rastet ishte 6.03 ± 0.97 ditë, ndërsa tek kontrollet 8.5 ± 1.72 ditë, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($p=0.01$).

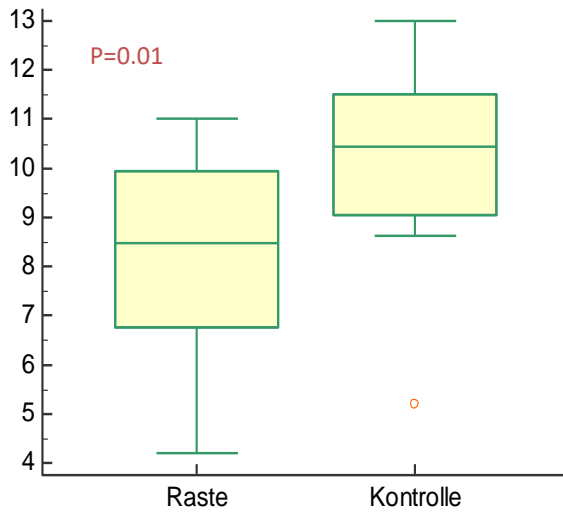


Figura 3. 24 Kohëzgjatja mesatare për fillimin e ushqyerjes orale

Kohëzgjatja (ditë) për fillimin e ushqyerjes orale (OF) tek rastet ishte 8.5 ± 1.36 ditë, ndërsa tek kontrollet 10.1 ± 2.53 ditë, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($p=0.03$).

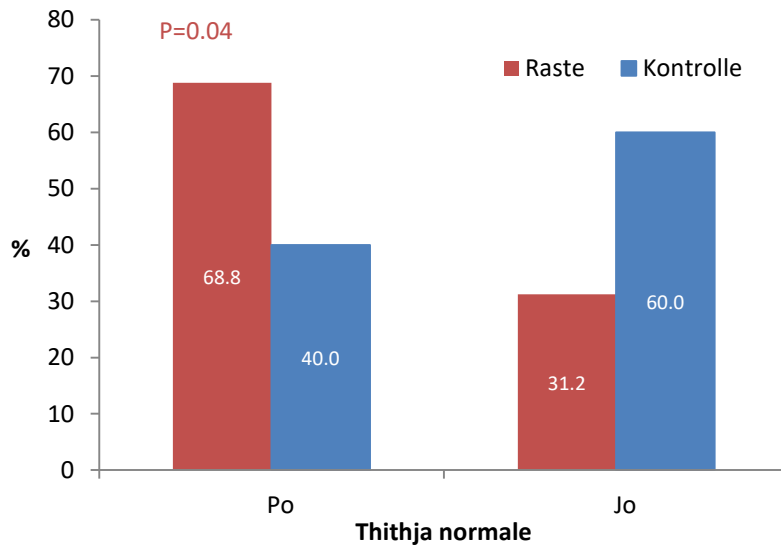


Figura 3. 25 Thithja normale dhe ushqyerja e drejtpërdrejtë me gji

Në vlerësimin e gjendjes në dalje, thithja normale dhe ushqyerja e drejtpërdrejtë me gji u vërejt në 68.8% të rasteve dhe 40% të kontrolleve, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre, ($p=0.04$).

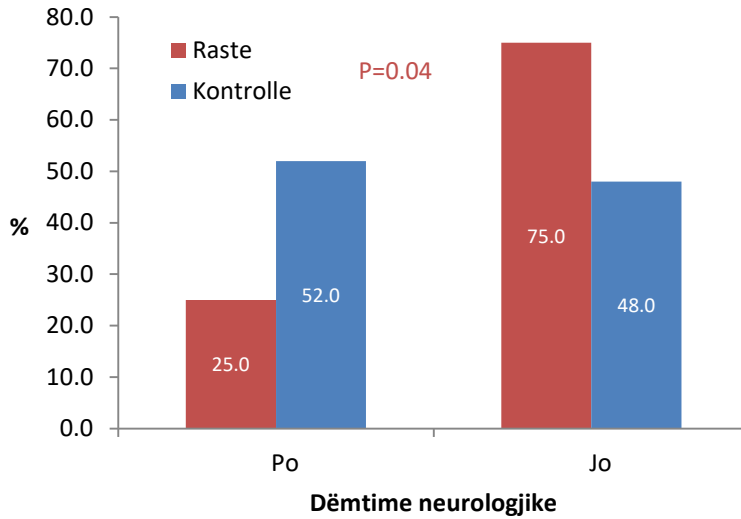


Figura 3. 26 Frekuenca e dëmtimeve neurologjike

Dëmtime neurologjike u gjetën në 25% të rasteve dhe 52% të kontrolleve, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre, ($p=0.04$).

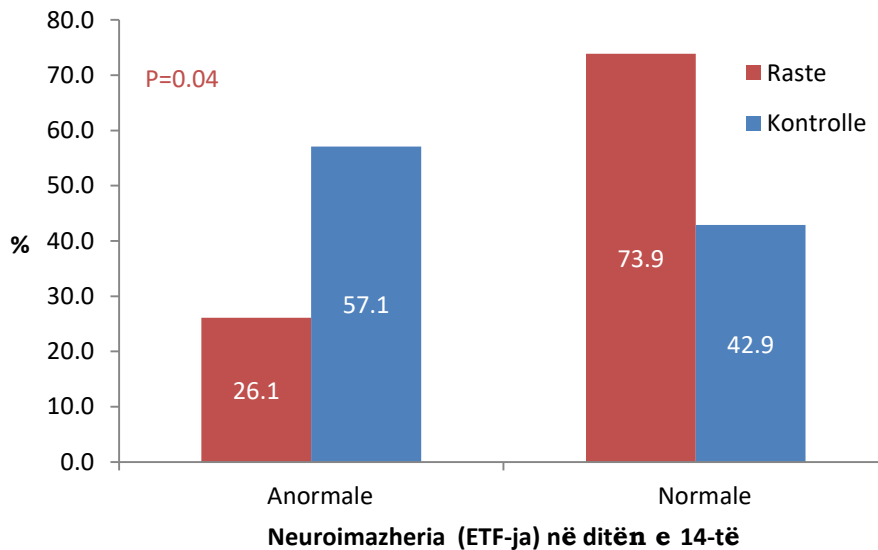


Figura 3. 27 Neuroimazheria (ETF-ja) në ditën e 14-të

Neuroimazheria (ETF) në ditën e 14-të ishte normale në 73.9% të rasteve dhe 42.9% të kontrolleve, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre, ($p=0.04$).

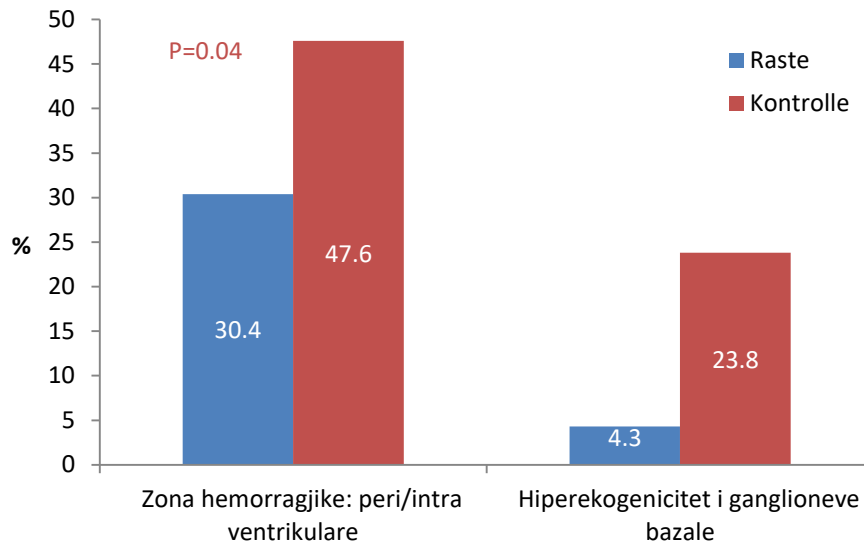


Figura 3. 28 Ndryshimet në ETF

Përsa i përket ndryshimeve neuroimazherike në (ETF-në) e ditës së 14-të zona hemorragjike peri/intra ventrikulare u gjetën në 30.4% të rasteve dhe 47.6% të kontrolleve ndërsa hiperekogenicitet i ganglioneve bazale u gjet në 4.3% të rasteve dhe 23.8% të kontrolleve, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre, ($p=0.03$).

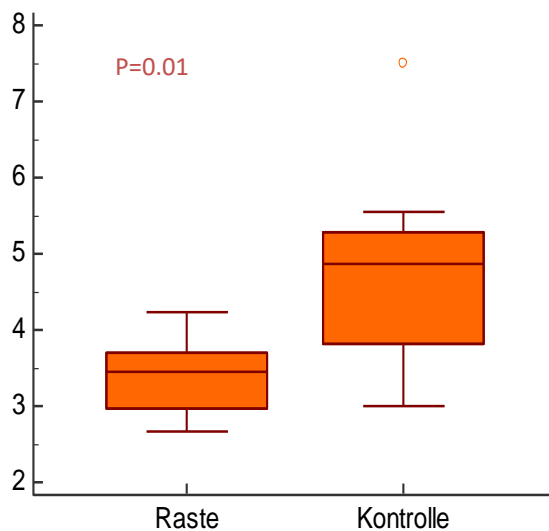


Figura 3. 29 Kohëzgjatja mesatare e përmirësimit nga dëmtimet neurologjike

Kohëzgjatja mesatare e përmirësimit nga dëmtimet neurologjike ishte 3.34 ± 1.12 ditë tek rastet dhe 4.88 ± 1.49 ditë tek kontrollet, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre, ($p=0.01$).

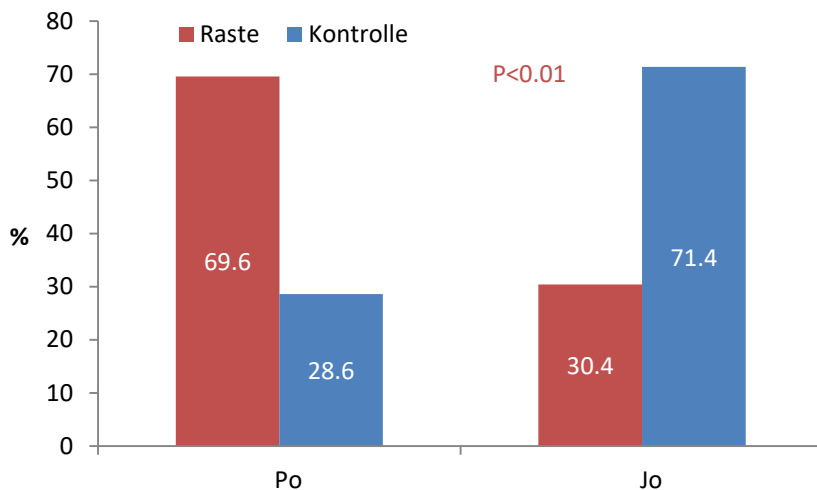


Figura 3. 30 Rezultati i hershëm neurologjik më i mirë

Rezultati i hershëm neurologjik më i mirë në dalje u vërejt për 69.6% të rasteve dhe 28.6% të kontrolleve, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre, ($p < 0.01$).

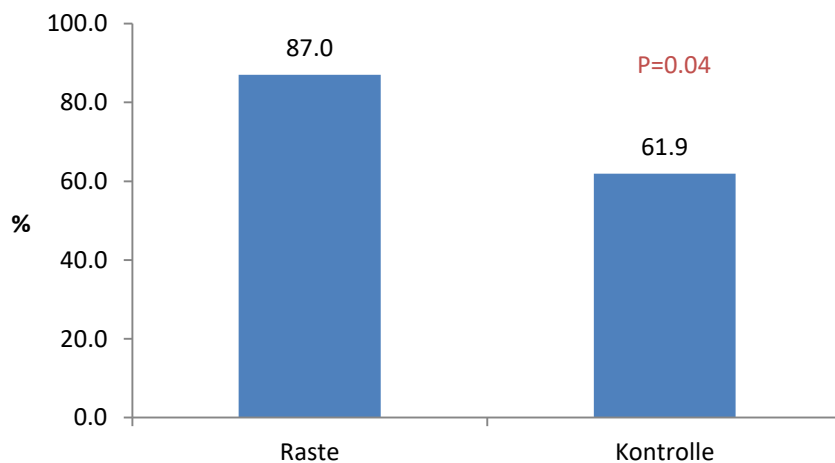


Figura 3. 31 Tonus normal

Tonus normal u gjet në 87% të rasteve dhe 61.9% të kontrolleve, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre, ($p = 0.04$).

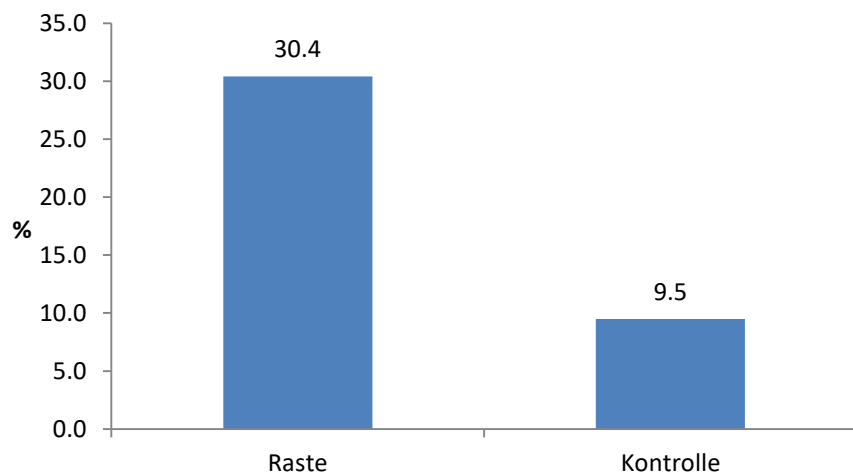


Figura 3. 32 Frekuenca e efekteve anësore: Hipotension

Në lidhje me efektet anësore, hipotensioni u gjet në 30.4% të rasteve dhe 9.5% të kontrolleve, pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre, ($p=0.1$).

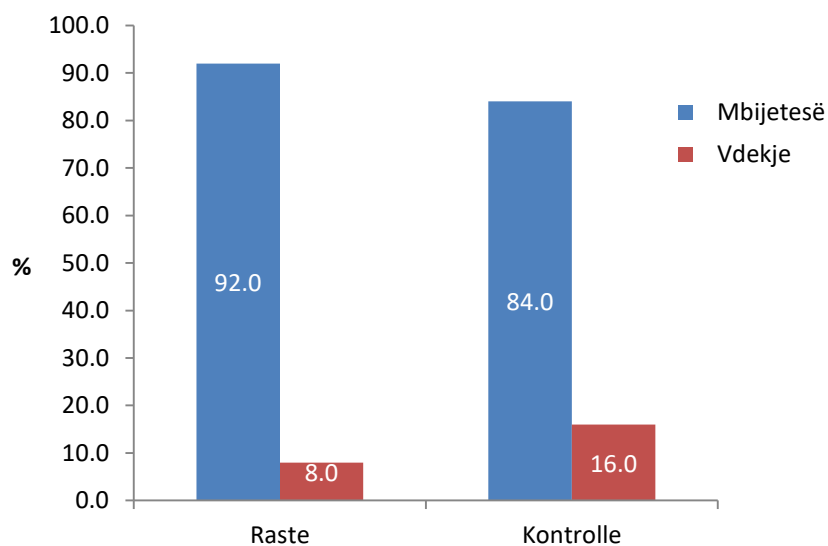


Figura 3. 33 Mbijetesa e pacientëve sipas grupeve

Në exitus perfunduan 2 (8%) foshnja tek raste dhe 4 (16%) tek grupi i kontrollit, pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre, ($p=0.3$).

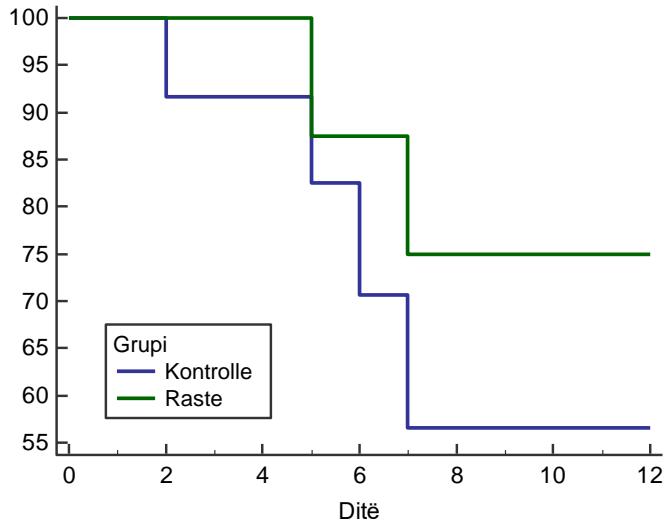


Figura 3. 34 Krahasimi i mbijetesës ndërmjet dy grupeve

Probabiliteti i mbijetesës tek rastet është 75% ndërsa tek kontrollet 57%, pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($p=0.4$).

Tabela 3. 6 Faktorët parashikues të rezultatit të hershëm neurologjik.
Regresioni logjistik multivariat.

Faktorët	OR	95%CI	P
Koha e ekstubimit	2.13	1.22 – 12.20	0.01
Fillimi i ushqyerjes me sonde nazogastrike	1.82	0.79 -9.18	0.1
Fillimi i ushqyerjes orale	1.94	0.80 - 7.19	0.2
Thithja normale dhe ushqyerja e drejtpërdrejtë me gji	2.63	1.38 - 6.52	0.01
Tonus normal	1.72	0.74 - 11.78	0.1
Përmirësimi imazherik	2.53	1.43 -14.23	0.02

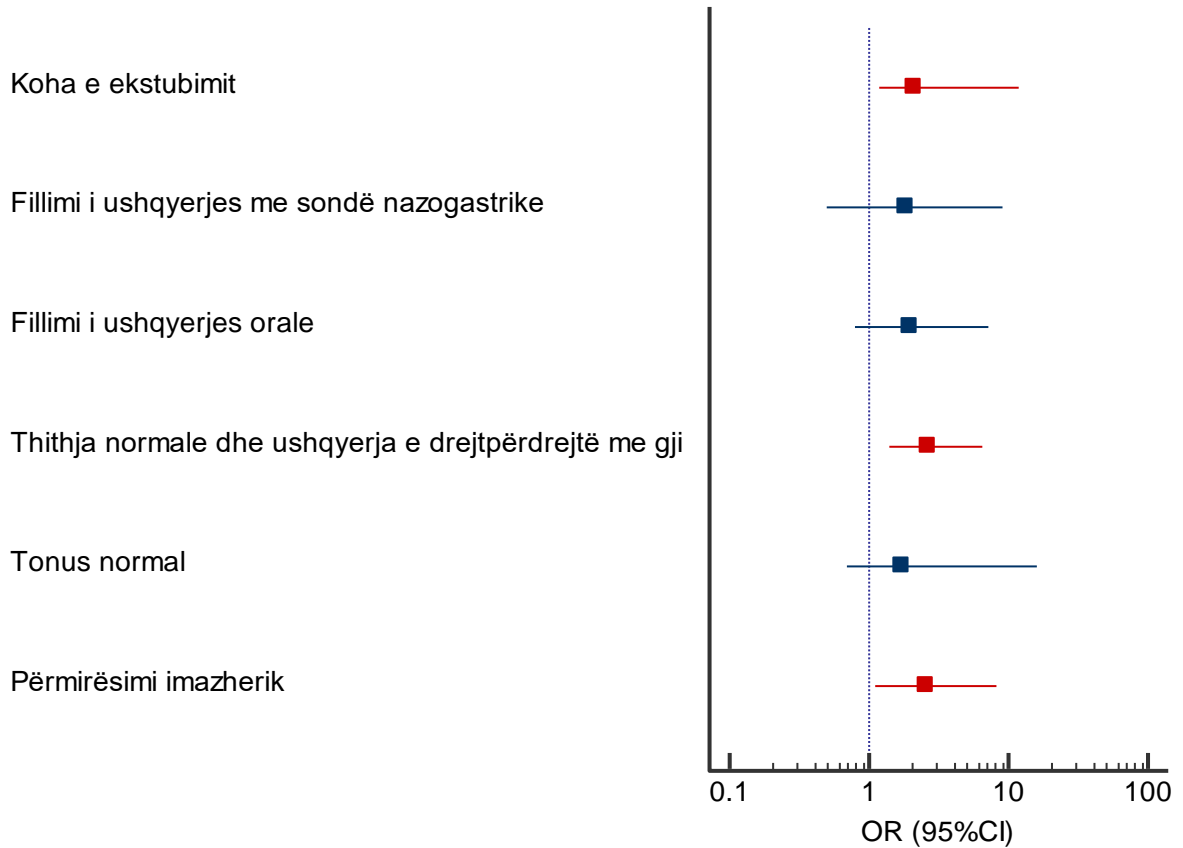


Figura 3. 35 Faktorët parashikues të rezultatit të hershëm neurologjik

Në analizën multivariate të regresionit logjistik që kontrollon për të gjithë konfunduesit e mundshëm faktorë sinjifikantë dhe të pavarur parashikues të përgjigjes më të mirë neurologjike rezultuan:

Koha e ekstubimit OR= 2.13 95%CI 1.22 – 12.20 p= 0.01

Thithja normale dhe ushqyerja e drejtpërdrejtë me gji OR =2.63 95%CI 1.38 - 6.52 p=0.01

Përmirësimi imazherik OR=2.53 95%CI 1.43 -14.23 p=0.02

IV DISKUTIM

Ky studim u krye për vlerësimin e rolit të terapisë intravenoze të MgSO₄-ës si një preparat i sigurt dhe efektiv për të përmiresuar rezultatet neurologjike afatshkurtra në të porsalindurit në term me asfiksi të rëndë.

Ky është një studim prospektiv longitudinal placebo-kontroll në të cilin u përfshinë 50 bebe në term (moshe barre ≥ 37 javë) me asfiksi të rëndë në lindje, nga 25 foshnja në secilin grup. Pacientët u zgjodhën në mënyrë të randomizuar për të marrë me infuzion 3 doza MgSo₄ 250 mg/kg dozë (1 ml/kg dozë) me 24 orë diferencë (grupi i trajtimit) ose 3 doza infuzion me Sol. Fiziologjik 0.9% (1 ml/kg dozë) me 24 orë diferencë (grupi placebo). Të dy grupet morën kujdes mbështetës sipas protokollit të njësisë tonë intensive për asfiksine perinatale. Në studim u morën të dhëna mbi shenjat dhe simptomat klinike, ekzaminimet laboratorike dhe imazherike.

Në studim nuk u gjet ndryshim sinjifikant ndërmjet grupit të trajtimit përsa i përket karakteristikave demografike dhe klinike, pra të dy grupet ishin plotësisht të krahasueshme nga karakteristikat demografike dhe klinike.

Në lidhje me gjininë, në grupin e trajtimit ishin (60%) meshkuj dhe (40%) femra, ndërsa në grupin e placebo 16 (64%) meshkuj dhe 9 (36%) femra,;

Mosha mesatare e nënave në grupin e trajtimit ishte 28.7 ± 5.2 vjeç ndërsa në grupin e placebo 27.5 ± 4.8 vjeç,;

Në lidhje me paritetin, në grupin e trajtimit ishin (56%) primipare dhe (44%) pluripare, ndërsa në grupin e placebo (64%) primipare dhe (36%) pluripare;

Sipas mënyrës së lindjes, në grupin e trajtimit (60%) e nënave kishin lindje vaginale, (32%) sectio cesarea urgjence dhe (8%) lindje vaginale të asistuar (forceps), ndërsa në grupin e placebo (68%) e nënave kishin lindje vaginale, (20%) sectio cesarea urgjence dhe (12%) lindje vaginale të asistuar (forceps);

Në lidhje me praninë e faktorëve të riskut, në grupin e trajtimit (20%) e nënave kishin likid amniotik mekonial, (24%) PROM > 18 orë, (32%) lindje të zgjatur dhe (24%) kishin probleme të tjera amtare. Në grupin e placebo (12%) e nënave kishin likid amniotik mekonial, (20%) PROM > 18 orë, (36%) lindje të zgjatur dhe (32%) kishin probleme të tjera amtare.

Në lidhje me peshën për moshën e barrës, në grupin e trajtimit në (52%) të neonatëve pesha ishte AGA, në (28%) ishte SGA/IUGR dhe në (20%) ishte LGA. Në grupin e placebo në (60%) të neonatëve pesha ishte AGA, në (64%) ishte SGA/IUGR dhe në (10%) ishte LGA. Në lidhje me variablat fiziologjike: në grupin e trajtimit PA-ja mesatar ishte 45.7 ± 3.21 mm Hg ndërsa në grupin placebo ishte 45.6 ± 2.97 mm Hg.

Në grupin e trajtimit FK-ja mesatare ishte 146 ± 14.56 për min ndërsa në grupin placebo ishte 148 ± 3.20 për min.

Në grupin e trajtimit FR-ja mesatare ishte 46 ± 7.90 për min ndërsa në grupin placebo ishte 46 ± 5.89 për min; Në grupin e trajtimit saturimi i $O_{2\text{-shit}}$ ishte $96.6 \pm 3.39\%$ ndërsa në grupin placebo $97.5 \pm 1.81\%$.

Metoda e reanimimit në sallë të lindjes ishte ventilim me presion pozitiv në 40% të rasteve dhe 48% të kontrolleve, PPV me intubim endotrakeal në 52% të rasteve dhe 52% të kontrolleve dhe PPV me intubim endotrakeal dhe masazh kardiak në 8% të rasteve dhe në asnjë prej kontrolleve.

Gjithashtu nuk u gjet ndryshim sinjifikant ndërmjet dy grupeve përsa i përket karakteristikave klinike: me HIE të moderuar ishin 60% e rasteve dhe 64% e kontrolleve, ndërsa me HIE të rëndë 40% e rasteve dhe 36% e kontrolleve.

Konvulsione kanë manifestuar (68%) e rasteve dhe (76%) e kontrolleve.

Konvulsione brenda 24 orëve të para kanë manifestuar (35.3%) e rasteve dhe (26.3%) e kontrolleve.

Në lidhje me tipin e konvulsioneve tek rastet 76.5% ishin unifokale dhe 23.5% të gjeneralizuara ndërsa tek kontrollet në 73.7% ishin unifokale dhe 23.3% të gjeneralizuara. Pas aplikimit të $MgSO_{4\text{-ës}}$ kriza të izoluara brenda 48 orëve të para shfaqën në 70.6% të rasteve dhe 36.8% të kontrolleve, ndërsa kriza të përsëritura që zgjatën mbi 48 orë u shfaqën në 29.4% të rasteve dhe 63.2% të kontrolleve, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre.

Konvulsionet u kontrolluan vetëm me një antikonvulsivant në 82.4% të rasteve dhe 47.4% të kontrolleve, dhe me më shumë se 1 antikonvulsivant në 17.6% të rasteve dhe 52.6% të kontrolleve, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre. Nuk u gjet ndryshim sinjifikant përsa i përket vlerave laboratorike ndërmjet rasteve dhe kontrolleve në pranim. Niveli mesatar i trombociteve tek rastet ishte 137 ± 8.7 , ndërsa tek kontrollet ishte 141 ± 10.5 (mm^3).

Niveli mesatar i RBC tek rastet ishte 4.36 ± 0.42 , ndërsa tek kontrollet ishte 4.56 ± 0.47 (mm^3). Niveli mesatar i HCT tek rastet ishte 33.6 ± 1.6 , ndërsa tek kontrollet ishte $30.8 \pm 1.4\%$. Niveli mesatar i glicemisë tek rastet ishte 55 ± 0.9 , ndërsa tek kontrollet ishte 4.56 ± 0.47 mg/dl. Niveli mesatar i WBC tek rastet ishte 17.76 ± 3.8 , ndërsa tek kontrollet ishte 19.60 ± 3.2 mm^3 . Niveli mesatar i azotemisë tek rastet ishte 0.62 ± 0.6 , ndërsa tek kontrollet ishte 0.64 ± 0.4 mg/dl. Niveli mesatar i kreatinemisë tek rastet ishte 0.51 ± 0.3 , ndërsa tek kontrollet ishte 0.74 ± 0.2 mg/dl. Niveli mesatar i SGOT-së tek rastet ishte 43.8 ± 7.8 , ndërsa tek kontrollet ishte 45.4 ± 7.1 mg/dl. Niveli mesatar i SGPT-së tek rastet ishte 39.4 ± 10.8 , ndërsa tek kontrollet ishte 42.8 ± 9.1 IU/l. Niveli mesatar i pH-it tek rastet ishte 7.0 ± 0.12 , ndërsa tek kontrollet ishte 7.0 ± 0.12 . Niveli mesatar i BE-it tek rastet ishte -19.5 ± 0.4 , ndërsa tek kontrollet ishte -17.8 ± 0.9 . Niveli mesatar i $PCO_{2\text{-it}}$ tek rastet ishte 62 ± 5.1 , ndërsa tek kontrollet ishte 69 ± 4.9 . Niveli mesatar i $PO_{2\text{-it}}$ tek rastet ishte 33 ± 7.2 , ndërsa tek kontrollet ishte 37 ± 5.5 .

Studimi ynë tregon se trajtimi pas lindjes me sulfat magnezi përmirëson rezultatet neurologjike gjatë daljes nga spitali për të porsalindurit me HIE. Sulfati i magnezit është neuroprotektiv, sepse jonet Mg_2 mbyllin receptorin NMDA, duke reduktuar kështu fluksin e kalciumit që mund të shkaktojë vdekjen e qelizave. Megjithatë, ky bllok varet nga voltazhi dhe kapërcehet gjatë depolarizimit aksonal që ndodh me ndryshimet hipoksike-ishemike (125-128). Nëse rritet përqendrimi jashtëqelizor i magnezit, atëherë kjo bllokadë mund të rikthehet. Infuzioni pas lindjes i sulfatit të magnezit ishte neuroprotektiv në studimin tonë.

Kjo u reflektua me një numër më të vogël të porsalindurish me dëmtime neurologjike dhe më shumë foshnja që merrnin ushqim oral (OF) dhe me gji në momentin e daljes nga spitali në grupin e trajtimit.

Pas aplikimit të $MgSO_4$ -ës u gjet ndryshim sinjifikant në lidhje me karakteristikat klinike ndërmjet dy grupeve. Kohëzgjatja mesatare e ekstubimit tek rastet ishte 5.2 ± 2.4 ditë, ndërsa tek kontrollet 6.7 ± 3.7 ditë, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre.

Kohëzgjatja për fillimin e ushqyerjes me sondë nazogastrike tek rastet ishte 6.03 ± 0.97 ditë, ndërsa tek kontrollet 8.5 ± 1.72 ditë, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre.

Kohëzgjatja (ditë) për fillimin e ushqyerjes orale (OF) tek rastet ishte 8.5 ± 1.36 ditë, ndërsa tek kontrollet 10.1 ± 2.53 ditë, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre. Në vlerësimin e gjendjes në dalje, thithja normale dhe ushqyerja e drejtpërdrejtë me gji u vërejt në 68.8% të rasteve dhe 40% te kontrolleve, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre.

Dëmtime neurologjike u gjetën në 25% të rasteve dhe 52% të kontrolleve, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre.

Neuroimazheria (ETF-ja) në ditën e 14-të ishte normale në 73.9% të rasteve dhe 42.9% të kontrolleve, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre. Kohëzgjatja mesatare e përmirësimit nga ndryshimet neurologjike ishte 3.34 ± 1.12 ditë tek rastet dhe 4.88 ± 1.49 ditë tek kontrollet, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre.

Përsa i përket ndryshimeve neuroimazherike në ETF-në e ditës së 14-të zona hemorragjike peri/intra ventrikulare u gjetën në 30.4% të rasteve dhe 47.6% të kontrolleve, ndërsa hiperekogenicitet i ganglioneve bazale u gjet në 4.3% të rasteve dhe 23.8% të kontrolleve, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre.

Rezultati i hershëm neurologjik më i mirë në dalje u vërejt për 69.6% të rasteve dhe 28.6% të kontrolleve, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre.

Tonus normal u gjet në 87% të rasteve dhe 61.9% të kontrolleve, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre. Në lidhje me efektet anësore, hipotensioni u gjet në 30.4% të rasteve dhe 9.5% të kontrolleve, pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre.

Në analizën multivariate të regresionit logjistik që kontrollon për të gjithë konfunduesit e mundshëm faktorë sinjifikantë dhe të pavarur, parashikues të përgjigjes më të mirë neurologjike rezultuan:

Koha e ekstubimit OR= 2.13 95%CI 1.22 – 12.20 p= 0.01;

Thithja normale dhe ushqyerja e drejtpërdrejtë me gji OR =2.63 95%CI 1.38 - 6.52

p=0.01;

Përmirësimi imazherik OR=2.53 95%CI 1.43 -14.23 p=0.02;

Shkalla e përgjithshme e vdekshmërisë në studimin tonë ishte 8% tek rastet dhe 16% tek kontrollet, pa ndryshim ndërmjet tyre.

Në exitus përfunduan 2 (8%) foshnja tek raste dhe 4 (16%) tek grupi i kontrollit, pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre. Probabiliteti i mbijetesës tek rastet është 75% ndërsa tek kontrollet 57%, pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre.

Shkalla e vdekshmërisë për pacientët tanë ishte më e ulët se ajo në studimet e publikuara më parë (129).

Gjithashtu, gjetje të ngjashme me këtë studim janë raportuar edhe në studime të tjera në literaturë, disa nga të cilat janë përmbledhur në tabelën e mëposhtme.

Tabela Studime klinike të MgSO₄-ës

Studimi	Tipi i studimit, Doza e MgSO ₄ dhe &Koha (n=numri)	Kriteret e pëfshirjes	Rezultati	Përmbledhje e gjetjeve
Bhat (2009)	RCT në një (n=40) <u>MgSO₄</u> 250mg/kg/doza ditore për 3 ditë. <i>Doza e 1-rë brenda 3 orëve nga lindja.</i>	Mosha < 6 orë Barra > 37 javë HIE e moderuar- e rëndë. Evidencë e asfiksisë perinatale (3 nga 4) shenja të : -distresit fetal -kërkohej IPPV > 2min -pH <7, BE>15 në orën e 1-rë të jetës - Apgar i min së 5-të < 6	Koha deri në ushqyerjen orale. Ekzaminimi neurologjik në dalje. CT e kokës (dita e 14-të) EEG brenda 72 orëve dhe ditën e 14-të.	2 pacientë shfaqën apne gjatë dozës së 2-të të MgSO ₄ -ës; nevojë për ventilim mekanik. Rezultate “të mira” (neurologjike, CT-ja dhe thithje normale,) më të larta në grupin e magnezit (OR 5.5, CI 1.2-23.6).
Gathwala (2010)	RCT në një qëndër (n=40) <u>MgSO₄</u> 250mg/kg doza; 125mg/kg në 24 dhe 48 orë. <i>Doza e 1-rë brenda 3 min nga lindja.</i>	Apgar në min e 5-të < 6 Barra > 37 javë.	CT e kokës, EEG, ekzaminimi neurologjik në dalje. Zhvillimi në 6 muaj (Denver II).	Statusi neurologjik i foshnjave në randomizim nuk është deklaruar. Pa ndryshime sinjifikante në gjetjet e EEG-së, CT-së. Asnjë ndryshim në neurozhvillim.
Groenendaal (2002)	RCT në një qëndër (n=22) <u>MgSO₄</u> 250mg/kg doza; 125mg/kg në 24 dhe 48 orë. <i>Koha e dozës 1-rë nuk citohet</i>	Barra > 37javë. Të paktën 3 nga: -Shenja të distresit fetal -pH në k. umbilikal < 7.10 -nevojë për reanimim në lindje -Apgar në min e 10-të <5 - IPPV në min e 10-të	Pikëzimi i EEG -pre-infuzion - doza e parë 3orë -e dyta 12 orë - e treta 24 orë Ndjekje në 24 muaj (Griffiths’).	Studimi përfundoi pas vdekjes së 2 foshnjave që merrnin doza të larta magnezi. Pa ndryshim sinjifikant në aEEG ose në rezultatit afatgjatë.

Ichiba (2002)	RCT në shumë qendra (n=33) <u>MgSO₄</u> 250mg/kg/doza ditore për 3 ditë. Tek grupi i magnezit jepet dopaminë (5mcg/kg/min). <i>Doza e 1-ëe brenda 24 orë nga lindja.</i>	Të gjithë kriteret e mëposhtme: - Barra > 37 javë - Apgar < 7 në min e 5-të -Nevojë për IPPV në min e 10-të - Konvulsione brenda 24 orëve	EEG (dita e 14-të) CT (dita e 14-të) Ushqyerje orale (dita e 14-të). Rezultat i “mirë” (EEG, CT dhe ushqyerje normale).	Koha mesatare e dozës 1-rë 10 orë. Përmirësim i kohës së rezultatit më të mirë në grupin e magnezit (p<0.04).
Khashaba[(2006)	RCT në një qendër (n=47) <u>MgSO₄</u> 250 mg/kg/doza një dozë e vetme. <i>Doza jepet brenda 24 orëve nga lindja.</i>	Barra > 37 javë Apgar ne min e 5-të < 3 dhe / ose gaspi i 1-rë > 10 min pas lindjes. Graviteti i HIE-së bazohet në ekzaminimin neurologjik.	CSF glutamat dhe aspartat në pranim dhe 72 orë.	Nivel i ritur i glutamateve dhe aspartateve me rritjen e gravitetit të HIE-së. Nivel i ritur i aminoacideve pas HI E-së dhe ulje e tyre në 72 orë. MgSO ₄ nuk ndryshon nivelet e aminoacideve në CSF.

Studimi tregoi rezultate të mira midis pacientëve të trajtuar me sulfat magnezi në periudhën e menjëhershme neonatale. Studimi ynë, studimi i parë i kontrolluar me placebo që tregon rezultate të përmirësuar neurologjike në dalje nga spitali në grupin e sulfatit të magnezit. Roli i sulfatit të magnezit në mbrojtjen neurologjike po vlerësohet gjithashtu në dëmtimin akut traumatik të trurit, si tek të rriturit ashtu edhe tek fëmijët. Në një studim të kohëve të fundit, administrimi i sulfatit të magnezit tek fëmijët me lëndime të rënda traumatike të trurit nuk uli presionin e perfuzionit cerebral ose presionin mesatar arterial dhe nuk pati efekte negative në përcjelljen kardiake (130-133).

Infuzioni pas lindjes i sulfatit të magnezit është efektiv në përmirësimin e rezultateve për foshnjat me asfiksi të rëndë perinatale kur jepet herët (brenda 6 orëve) dhe, në kombinim me modalitete të tjera trajtimi si hipotermia, mund të jetë shumë i dobishëm. Infuzioni pas lindjes i sulfatit të magnezit është efektiv në përmirësimin e rezultateve për foshnjat me asfiksi të moderuar dhe te rëndë perinatale kur jepet herët brenda 6 orëve. Sulfati i magnezit është i sigurt dhe ka efekte të dobishme në: vendosjen e hershme të ushqyerjes orale, kontrollin më të mirë të konvulsioneve, dhe gjendjen më të mirë neurologjike në momentin e daljes nga spitali.

V PËRFUNDIME

Pas aplikimit tek grupi i trajtimit u vërejt nivel më i ulët i krizave që zgjasnin mbi 48 orë dhe konvulsionet u kontrolluan me 1 antikonvulsivant.

Tek grupi i trajtimit kohëzgjatja mesatare e ekstubimit ishte më e shkurtër krahasuar me placebo.

Kohëzgjatja për fillimin e ushqyerjes me sondë nazogastrike dhe për fillimin e ushqyerjes orale (OF) ishte më e shkurtër tek grupi i trajtimit.

Në vlerësimin e gjendjes në dalje:

Thithja normale dhe ushqyerja e drejtpërdrejtë me gji mbizotëron tek grupi i trajtimit ndërsa dëmtimet neurologjike tek grupi i kontrollit.

Neuroimazheria normale (ETF-ja) në ditën e 14-të mbizotëron në grupin e trajtimit.

Kohëzgjatja mesatare e përmirësimit nga dëmtimet neurologjike është më e shkurtër në grupin e trajtimit, dhe gjithashtu rezultati i hershëm neurologjik më i mirë në dalje, dhe tonusi normal u gjet në mbizotërim tek grupi i trajtimit.

Komplikacione të tilla si hipotensioni, u gjet në të dy grupet pa ndryshim.

Frekuenca e exitus nuk pati ndryshim në të dy grupet përkatësisht 8% në grupin e trajtimit dhe 16% në grupin placebo.

Në analizën multivariate të regresionit logjistik konfonduesit e mundshëm faktorë sinjifikantë dhe të pavarur parashikues të përgjigjes më të mirë neurologjike rezultuan:

- Koha e ekstubimit
- Thithja normale dhe ushqyerja e drejtpërdrejtë me gji
- Përmirësimi imazherik

Infuzioni pas lindjes i sulfatit të magnezit është efektiv në përmirësimin e rezultateve për foshnjat me asfiksi të rëndë në lindje kur jepet herët, brenda 6 orëve. Sulfati i magnezit është i sigurt dhe ka efekte të dobishme në vendosjen e hershme të ushqyerjes orale, në kontrollin e konvulsioneve dhe gjendjen më të mirë neurologjike në daljen nga spitali.

VI REKOMANDIME

Vlerësimi i gjendjes neurologjike, parametrave klinike dhe imazherike

Fillim i hershëm i trajtimit brenda 6 orësh

Ekzaminimi fizik dhe vlerësimet e neurozhvillimit janë të nevojshme përpara daljes nga spitali të pacientëve me HIE.

Edhe pas daljes nga spitali, monitorimi nga afër dhe ndjekja e rregullt janë thelbësore për të arritur rezultate më të mira.

Vazhdimi i medikamenteve antikonvulsivante duhet të varet nga evoluimi i simptomave të sistemit nervor qendror (SNQ) dhe gjetjet e EEG-së.

Në shumicën e rasteve, medikamentet antikonvulsivante mund të ndërpriten përpara daljes nga NICU. Rekomandohet ndjekja nga një neuro peditër.

VII SHTOJCA

U morën të dhëna mbi shenjat dhe simptomat klinike:

-Variablat fiziologjike të monitoruar:

- Frekuenca kardiake
- Frekuenca respiratore, saturimi
- Presioni arterial
- Temperatura

-Në vlerësimet klinike përfshihen:

Statusi neurologjik në pranim dhe gjatë qëndrimit në NICU

Tipi i suportit respirator të kërkuar,

Përcaktimi i gradës së HIE-së

Prezenca e konvulsioneve dhe koha e fillimit të tyre

Koha e fillimit të plotë të ushqyerjes orale,

Ekzaminimi neurologjik në dalje.

-Ekzaminimet laboratorike

Gjak komplet

RBC

WBC

HCT

Trombocitet

Glicemia
Astrupograma
Provat renale
Azotemia
Kreatinemia
Provat hepatike
SGOT
SGPT

-Ekzaminimiet imazherike

Ultrasonografia ETF

VII BIBLIOGRAFIA

1. Ferriero DM. Neonatal brain injury. *N Engl J Med*. 2004 Nov 4. 351(19):1985-95. .
2. Perlman JM. Brain injury in the term infant. *Semin Perinatol*. 2004 Dec. 28(6):415-24. .
3. Grow J, Barks JD. Pathogenesis of hypoxic-ischemic cerebral injury in the term infant: current concepts. *Clin Perinatol*. 2002 Dec. 29(4):585-602, v. .
4. Shankaran S. The postnatal management of the asphyxiated term infant. *Clin Perinatol*. 2002 Dec. 29(4):675-92. .
5. Stola A, Perlman J. Post-resuscitation strategies to avoid ongoing injury following intrapartum hypoxia-ischemia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2008 Dec. 13(6):424-31. .
6. Laptook A, Tyson J, Shankaran S, et al. Elevated temperature after hypoxic-ischemic encephalopathy: risk factor for adverse outcomes. *Pediatrics*. 2008 Sep. 122(3):491-9. . [\[Full Text\]](#).
7. Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, et al, for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Effect of depth and duration of cooling on death or disability at age 18 months among neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017 Jul 4. 318(1):57-67. .

8. [Guideline] American Academy of Pediatrics. Relation between perinatal factors and neurological outcome. In: Guidelines for Perinatal Care. 3rd ed. Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics; 1992:221-234.
9. [Guideline] Committee on fetus and newborn, American Academy of Pediatrics and Committee on obstetric practice, American College of Obstetrics and Gynecology. Use and abuse of the APGAR score. *Pediatr*. 1996. 98:141-2. .
10. Papile LA, Rudolph AM, Heymann MA. Autoregulation of cerebral blood flow in the preterm fetal lamb. *Pediatr Res*. 1985 Feb. 19(2):159-61. .
11. Rosenkrantz TS, Diana D, Munson J. Regulation of cerebral blood flow velocity in nonasphyxiated, very low birth weight infants with hyaline membrane disease. *J Perinatol*. 1988. 8(4):303-8. .
12. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev*. 2007 Jan. 87(1):315-424. .
13. Roth SC, Baudin J, Cady E, Johal K, Townsend JP, Wyatt JS. Relation of deranged neonatal cerebral oxidative metabolism with neurodevelopmental outcome and head circumference at 4 years. *Dev Med Child Neurol*. 1997 Nov. 39(11):718-25. .
14. Berger R, Garnier Y. Pathophysiology of perinatal brain damage. *Brain Res Brain Res Rev*. 1999 Aug. 30(2):107-34. .
15. Rivkin MJ. Hypoxic-ischemic brain injury in the term newborn. Neuropathology, clinical aspects, and neuroimaging. *Clin Perinatol*. 1997 Sep. 24(3):607-25. .
16. Vannucci RC. Mechanisms of perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Semin Perinatol*. 1993 Oct. 17(5):330-7. .
17. Vannucci RC, Yager JY, Vannucci SJ. Cerebral glucose and energy utilization during the evolution of hypoxic-ischemic brain damage in the immature rat. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1994 Mar. 14(2):279-88. .
18. de Haan HH, Hasaart TH. Neuronal death after perinatal asphyxia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1995 Aug. 61(2):123-7. .
19. McLean C, Ferriero D. Mechanisms of hypoxic-ischemic injury in the term infant. *Semin Perinatol*. 2004 Dec. 28(6):425-32. .
20. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, et al. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *British Medical Journal*. 1998. 317:1549-53. .
21. Graham EM, Ruis KA, Hartman AL, Northington FJ, Fox HE. A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Dec. 199(6):587-95. .
22. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet*. 2005 Mar 26-Apr 1. 365(9465):1147-52. .

23. Lawn J, Shibuya K, Stein C. No cry at birth: global estimates of intrapartum stillbirths and intrapartum-related neonatal deaths. *Bull World Health Organ.* 2005 Jun. 83(6):409-17. . [\[Full Text\]](#).
24. Patel J, Edwards AD. Prediction of outcome after perinatal asphyxia. *Curr Opin Pediatr.* 1997 Apr. 9(2):128-32. .
25. Gunn AJ, Wyatt JS, Whitelaw A, et al. Therapeutic hypothermia changes the prognostic value of clinical evaluation of neonatal encephalopathy. *J Pediatr.* 2008 Jan. 152(1):55-8, 58.e1. .
26. Massaro AN, Chang T, Kadom N, et al. Biomarkers of brain injury in neonatal encephalopathy treated with hypothermia. *J Pediatr.* 2012 Sep. 161(3):434-40. .
27. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet.* 2005 Feb 19-25. 365(9460):663-70. .
28. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2005 Oct 13. 353(15):1574-84. .
29. Pappas A, Shankaran S, Laptook AR, et al, for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Hypocarbia and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2011 May. 158(5):752-758.e1. .
30. van Handel M, Swaab H, de Vries LS, Jongmans MJ. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review. *Eur J Pediatr.* 2007 Jul. 166(7):645-54. .
31. Pin TW, Eldridge B, Galea MP. A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009 May. 13(3):224-34. .
32. Simon NP. Long-term neurodevelopmental outcome of asphyxiated newborns. *Clin Perinatol.* 1999 Sep. 26(3):767-78. .
33. Martin-Ancel A, Garcia-Alix A, Gaya F, Cabanas F, Burgueros M, Quero J. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *J Pediatr.* 1995 Nov. 127(5):786-93. .
34. Shah P, Riphagen S, Beyene J, Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004. 89:F152-F155. .
35. Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology.* 1987 Dec. 37(12):1837-44. .
36. Hahn JS, Olson DM. Etiology of neonatal seizures. *NeoReviews.* 2004 Aug. 5(8):e327. [\[Full Text\]](#).

37. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976 Oct. 33(10):696-705. .
38. Enns, GM. Inborn errors of metabolism masquerading as hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neoreviews.* 2005. 6(12):e549-e558. [[Full Text](#)].
39. Hobson EE, Thomas S, Crofton PM, Murray AD, Dean JC, Lloyd D. Isolated sulphite oxidase deficiency mimics the features of hypoxic ischaemic encephalopathy. *Eur J Pediatr.* 2005 Nov. 164(11):655-9. .
40. Shastri AT, Samarasekara S, Muniraman H, Clarke P. Cardiac troponin I concentrations in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Acta Paediatr.* 2012 Jan. 101(1):26-9. .
41. Huang BY, Castillo M. Hypoxic-ischemic brain injury: imaging findings from birth to adulthood. *Radiographics.* 2008 Mar-Apr. 28(2):417-39; quiz 617. .
42. Latchaw RE, Truwit CE. Imaging of perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Semin Pediatr Neurol.* 1995 Mar. 2(1):72-89. .
43. Rutherford M, Pennock J, Schwieso J, Cowan F, Dubowitz L. Hypoxic-ischaemic encephalopathy: early and late magnetic resonance imaging findings in relation to outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996. 75:F145-F151. .
44. Rutherford M, Biarge MM, Allsop J, Counsell S, Cowan F. MRI of perinatal brain injury. *Pediatr Radiol.* 2010. 40(6):819-33. .
45. Cowan FM, de Vries LS. The internal capsule in neonatal imaging. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005 Oct. 10(5):461-74. .
46. Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Kapellou O, et al. Predicting motor outcome and death in term hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neurology.* 2011 Jun 14. 76(24):2055-61. . [[Full Text](#)].
47. Kidokoro H, Anderson PJ, Doyle LW, Woodward LJ, Neil JJ, Inder TE. Brain injury and altered brain growth in preterm infants: predictors and prognosis. *Pediatrics.* 2014 Aug. 134(2):e444-53. .
48. Cheong JL, Coleman L, Hunt RW, et al, for the Infant Cooling Evaluation Collaboration. Prognostic utility of magnetic resonance imaging in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: substudy of a randomized trial. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012. 7:634-40. .
49. Pinto PS, Tekes A, Singhi S, Northington FJ, Parkinson C, Huisman TA. White-gray matter echogenicity ratio and resistive index: sonographic bedside markers of cerebral hypoxic-ischemic injury/edema?. *J Perinatol.* 2012. 32:448-53. .
50. Gerner GJ, Burton VJ, Poretti A, et al. Transfontanellar duplex brain ultrasonography resistive indices as a prognostic tool in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy before and after treatment with therapeutic hypothermia. *J Perinatol.* 2016. 36:202-6. .

51. Brenner DJ. Estimating cancer risks from pediatric CT: going from the qualitative to the quantitative. *Pediatr Radiol*. 2002 Apr. 32(4):228-1; discussion 242-4. .
52. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2012. 380(9840):499-505. .
53. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*. 2007 Nov 29. 357(22):2277-84. .
54. Barkovich AJ. The encephalopathic neonate: choosing the proper imaging technique. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997 Nov-Dec. 18(10):1816-20. .
55. de Vries LS, Toet MC. Amplitude integrated electroencephalography in the full-term newborn. *Clin Perinatol*. 2006 Sep. 33(3):619-32, vi. .
56. Hellstrom-Westas L, Rosen I. Continuous brain-function monitoring: state of the art in clinical practice. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006 Dec. 11(6):503-11. .
57. van Rooij LGM, Toet MC, Osredkar D, van Huffelen AC, Groenendaal F, de Vries LS. Recovery of amplitude integrated electroencephalographic background patterns within 24 hours of perinatal asphyxia. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed*. 2005. 90:F245-F251. .
58. Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007. 4:CD003311. .
59. Spitzmiller RE, Phillips T, Meinzen-Derr J, Hoath SB. Amplitude-integrated EEG is useful in predicting neurodevelopmental outcome in full-term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: a meta-analysis. *J Child Neurol*. 2007 Sep. 22(9):1069-78. .
60. Pressler RM, Boylan GB, Morton M, Binnie CD, Rennie JM. Early serial EEG in hypoxic ischaemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol*. 2001 Jan. 112(1):31-7. .
61. Rowe JC, Holmes GL, Hafford J, et al. Prognostic value of the electroencephalogram in term and preterm infants following neonatal seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1985 Mar. 60(3):183-96. .
62. Volpe JJ. Hypoxic-ischemic encephalopathy: clinical aspects. *Neurology of the Newborn*. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders-Elsevier; 2008. chapter 9.
63. Murray DM, Boylan GB, Ryan CA, Connolly S. Early EEG findings in hypoxic-ischemic encephalopathy predict outcomes at 2 years. *Pediatrics*. 2009 Sep. 124(3):e459-67. .
64. Sinclair DB, Campbell M, Byrne P, Prasertsom W, Robertson CM. EEG and long-term outcome of term infants with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol*. 1999 Apr. 110(4):655-9. .
65. Tong AY, El-Dairi M, Maldonado RS, et al. Evaluation of optic nerve development in preterm and term infants using handheld spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2014 Sep. 121(9):1818-26. . [\[Full Text\]](#).

66. Perlman JM. Intervention strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury. *Clin Ther*. 2006 Sep. 28(9):1353-65. .
67. [Guideline] Biban P, Filipovic-Grcic B, Biarent D, Manzoni P; International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR); European Resuscitation Council (ERC); American Heart Association (AHA); American Academy of Pediatrics (AAP). New cardiopulmonary resuscitation guidelines 2010: managing the newly born in delivery room. *Early Hum Dev*. 2011. 87 (suppl 1):S9-11. .
68. [Guideline] Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, et al, for the American Heart Association. Neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Pediatrics*. 2010 Nov. 126(5):e1400-13. .
69. Sabir H, Jary S, Tooley J, Liu X, Thoresen M. Increased inspired oxygen in the first hours of life is associated with adverse outcome in newborns treated for perinatal asphyxia with therapeutic hypothermia. *J Pediatr*. 2012 Sep. 161(3):409-16. .
70. [Guideline] American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Use of inhaled nitric oxide. *Pediatrics*. 2000 Aug. 106(2 Pt 1):344-5. .
71. Kecskes Z, Healy G, Jensen A. Fluid restriction for term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy following perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20. CD004337. .
72. Bakr AF. Prophylactic theophylline to prevent renal dysfunction in newborns exposed to perinatal asphyxia--a study in a developing country. *Pediatr Nephrol*. 2005 Sep. 20(9):1249-52. .
73. Bhat MA, Shah ZA, Makhdoomi MS, Mufti MH. Theophylline for renal function in term neonates with perinatal asphyxia: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2006 Aug. 149(2):180-4. .
74. Jenik AG, Ceriani Cernadas JM, Gorenstein A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effects of prophylactic theophylline on renal function in term neonates with perinatal asphyxia. *Pediatrics*. 2000 Apr. 105(4):E45. .
75. Salhab WA, Wyckoff MH, Laptok AR, Perlman JM. Initial hypoglycemia and neonatal brain injury in term infants with severe fetal acidemia. *Pediatrics*. 2004 Aug. 114(2):361-6. .
76. Miller SP, Weiss J, Barnwell A, et al. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. *Neurology*. 2002 Feb 26. 58(4):542-8. .
77. Scher MS. Neonatal seizures and brain damage. *Pediatr Neurol*. 2003 Nov. 29(5):381-90. .
78. Holmes GL. Effects of seizures on brain development: lessons from the laboratory. *Pediatr Neurol*. 2005 Jul. 33(1):1-11. .

79. Boylan GB, Rennie JM, Chorley G, et al. Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: a video-EEG monitoring study. *Neurology*. 2004 Feb 10. 62(3):486-8. .
80. Boylan GB, Rennie JM, Pressler RM, Wilson G, Morton M, Binnie CD. Phenobarbitone, neonatal seizures, and video-EEG. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002 May. 86(3):F165-70. .
81. Painter MJ, Scher MS, Stein AD, et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med*. 1999 Aug 12. 341(7):485-9. .
82. Castro Conde JR, Hernandez Borges AA, Domenech Martinez E, Gonzalez Campo C, Perera Soler R. Midazolam in neonatal seizures with no response to phenobarbital. *Neurology*. 2005 Mar 8. 64(5):876-9. .
83. Maytal J, Novak GP, King KC. Lorazepam in the treatment of refractory neonatal seizures. *J Child Neurol*. 1991 Oct. 6(4):319-23. .
84. Gunn AJ, Gunn TR. The 'pharmacology' of neuronal rescue with cerebral hypothermia. *Early Hum Dev*. 1998 Nov. 53(1):19-35. .
85. Gunn AJ. Cerebral hypothermia for prevention of brain injury following perinatal asphyxia. *Curr Opin Pediatr*. 2000 Apr. 12(2):111-5. .
86. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: safety outcomes. *Pediatr Neurol*. 2005. 32(1):18-24. .
87. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr Neurol*. 2005 Jan. 32(1):11-7. .
88. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, et al, for the Infant Cooling Evaluation Collaboration. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011 Aug. 165(8):692-700. .
89. Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr*. 2010 Sep. 157(3):367-72, 372.e1-3. .
90. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muche R. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics*. 2010 Oct. 126(4):e771-8. .
91. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med*. 2009 Oct 1. 361(14):1349-58. .
92. Shankaran S, Pappas A, Laptook AR, et al. Outcomes of safety and effectiveness in a multicenter randomized, controlled trial of whole-body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2008 Oct. 122(4):e791-8. . [\[Full Text\]](#).

93. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med*. 2012 May 31. 366(22):2085-92. .
94. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, et al, for the TOBY Study Group. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med*. 2014 Jul 10. 371(2):140-9. .
95. Laptook AR. Use of therapeutic hypothermia for term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Clin North Am*. 2009 Jun. 56(3):601-16, Table of Contents. .
96. Shankaran S. Neonatal encephalopathy: treatment with hypothermia. *J Neurotrauma*. 2009 Mar. 26(3):437-43. . [\[Full Text\]](#).
97. Fairchild K, Sokora D, Scott J, Zanelli S. Therapeutic hypothermia on neonatal transport: 4-year experience in a single NICU. *J Perinatol*. 2010 May. 30(5):324-9. .
98. Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, et al, for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Effect of depth and duration of cooling on deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Dec 24-31. 312(24):2629-39. .
99. Zanelli SA, Naylor M, Dobbins N, et al. Implementation of a 'Hypothermia for HIE' program: 2-year experience in a single NICU. *J Perinatol*. 2008 Mar. 28(3):171-5. .
100. Vannucci RC, Perlman JM. Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 1997 Dec. 100(6):1004-14. .
101. Hall RT, Hall FK, Daily DK. High-dose phenobarbital therapy in term newborn infants with severe perinatal asphyxia: a randomized, prospective study with three-year follow-up. *J Pediatr*. 1998 Feb. 132(2):345-8. .
102. Goldberg RN, Moscoso P, Bauer CR, et al. Use of barbiturate therapy in severe perinatal asphyxia: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 1986 Nov. 109(5):851-6. .
103. Evans DJ, Levene MI, Tsakmakis M. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18. CD001240. .
104. Zhu C, Kang W, Xu F, et al. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2009 Aug. 124(2):e218-26. .
105. Van Bel F, Shadid M, Moison RM, et al. Effect of allopurinol on postasphyxial free radical formation, cerebral hemodynamics, and electrical brain activity. *Pediatrics*. 1998 Feb. 101(2):185-93. . [\[Full Text\]](#).

106. Cotten CM, Murtha AP, Goldberg RN, et al. Feasibility of autologous cord blood cells for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2014 May. 164(5):973-979.e1. .
107. Gonzales-Portillo GS, Reyes S, Aguirre D, Pabon MM, Borlongan CV. Stem cell therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Front Neurol*. 2014 Aug 12. 5:147. .
108. Mitsialis SA, Kourembanas S. Stem cell-based therapies for the newborn lung and brain: Possibilities and challenges. *Semin Perinatol*. 2016 Apr. 40(3):138-51. .
109. Thyagarajan B, Tillqvist E, Baral V, Hallberg B, Vollmer B, Blennow M. Minimal enteral nutrition during neonatal hypothermia treatment for perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy is safe and feasible. *Acta Paediatr*. 2015 Feb. 104(2):146-51. .
110. Depp R. Perinatal asphyxia: assessing its causal role and timing. *Semin Pediatr Neurol*. 1995 Mar. 2(1):3-36. .
111. Robertson CM, Perlman M. Follow-up of the term infant after hypoxic-ischemic encephalopathy. *Paediatr Child Health*. 2006 May. 11(5):278-82. . [\[Full Text\]](#).
112. Edwards AD, Azzopardi DV. Therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal ed*. 2006. 91:F127-F131. .
113. Guillet R, Edwards AD, Thoresen M, et al, for the CoolCap Trial Group. Seven- to eight-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatr Res*. 2012 Feb. 71(2):205-9. .
114. Gunn AJ, Gunn TR, de Haan HH, Williams CE, Gluckman PD. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest*. 1997 Jan 15. 99(2):248-56. .
115. Gunn AJ, Hoehn T, Hansmann G, et al. Hypothermia: an evolving treatment for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2008 Mar. 121(3):648-9; author reply 649-50. .
116. Hull J, Dodd KL. Falling incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy in term infants. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992 May. 99(5):386-91. .
117. Perlman M, Shah PS. Ethics of therapeutic hypothermia. *Acta Paediatr*. 2009 Feb. 98(2):211-3. .
118. Schulzke SM, Rao S, Patole SK. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy - are we there yet?. *BMC Pediatr*. 2007 Sep 5. 7:30. .
119. Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007 Oct. 161(10):951-8. .

120. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, et al, for the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med*. 2012 May 31. 366(22):2085-92. .
121. Smith J, Wells L, Dodd K. The continuing fall in incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy in term infants. *BJOG*. 2000 Apr. 107(4):461-6. .
122. Srinivasakumar P, Zempel J, Wallendorf M, Lawrence R, Inder T, Mathur A. Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: electrographic seizures and magnetic resonance imaging evidence of injury. *J Pediatr*. 2013 Aug. 163(2):465-70. .
123. [Guideline] Ten VS, Matsiukevich D. Room air or 100% oxygen for resuscitation of infants with perinatal depression. *Curr Opin Pediatr*. 2009 Apr. 21(2):188-93. .
124. Wilkinson DJ. Cool heads: ethical issues associated with therapeutic hypothermia for newborns. *Acta Paediatr*. 2009 Feb. 98(2):217-20. .
125. Yoon JH, Lee EJ, Yum SK, et al. Impacts of therapeutic hypothermia on cardiovascular hemodynamics in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a case control study using echocardiography. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Aug. 31 (16):2175-82. .
126. McNamara K, O'Donoghue K, Greene RA. Intrapartum fetal deaths and unexpected neonatal deaths in the Republic of Ireland: 2011 - 2014; a descriptive study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Jan 4. 18(1):9. . [\[Full Text\]](#).
127. Chiang MC, Jong YJ, Lin CH. Therapeutic hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr Neonatol*. 2017 Dec. 58 (6):475-83. . [\[Full Text\]](#).
128. Thyagarajan B, Baral V, Gunda R, Hart D, Leppard L, Vollmer B. Parental perceptions of hypothermia treatment for neonatal hypoxic-ischaemic
129. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2005;353(15):1574-1584
130. Natale JE, Guerguerian AM, Joseph JG, et al. Pilot study to determine the hemodynamic safety and feasibility of magnesium sulfate infusion in children with severe traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med*. 2007;8(1):1-9
131. encephalopathy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Oct. 31 (19):2527-33. .
132. Choi DW, Park JH, Lee SY, An SH. Effect of hypothermia treatment on gentamicin pharmacokinetics in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2018 Aug. 43 (4):484-92.
133. Liljestrom L, Wikstrom AK, Jonsson M. Obstetric emergencies as antecedents to neonatal hypoxic ischemic encephalopathy, does parity matter?. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018 Jul 6.

Abstrakt

Hyrje: Asfiksia perinatale është një shkak madhor i vdekjes së hershme neonatale. Është kontribuesi i dytë më i madh i rritjes së mortalitetit neonatal global duke përbërë rreth 23% të vdekjeve neonatale në rang botëror dhe rreth 1 milion raste në mbarë botën.

Qëllimi: Vlerësimi i rolit të terapisë intravenoze të $MgSO_4$ si një preparat i sigurt dhe efektiv për të përmirësuar rezultatet neurologjike afatshkurtra në të porsalindurit në term me asfiksi të rëndë.

Materiali dhe metoda: Ky është një studim prospektiv longitudinal placebo-kontroll i kryer në Maternitetin “K. Gliozheni” gjatë periudhës kohore 1 janar 2010-31 dhjetor 2016, në të cilin u përfshinë 50 bebe në term (moshë barre ≥ 37 javë) me asfiksi të rëndë në lindje, nga 25 foshnja në secilin grup. **Rezultate:** Pas aplikimit të $MgSO_4$ -ës u gjet mdryshim sinjifikant në lidhje me karakteristikat klinike ndërmjet dy grupeve. Koha mesatare e ekstubimit tek rastet ishte 5.2 ± 2.4 ditë ndërsa tek kontrollet 6.7 ± 3.7 ditë, ($p=0.02$). Në vlerësimin e gjendjes në dalje, thithja normale dhe ushqyerja e drejtpërdrejtë me gji u vërejt në 68.8% të rasteve dhe 40% të kontrolleve, ($p=0.04$). Dëmtime neurologjike u gjetën në 25% të rasteve dhe 52% të kontrolleve, me, ($p=0.04$). Rezultati i hershëm neurologjik më i mirë në dalje u vërejt për 69.6% të rasteve dhe 28.6% të kontrolleve, ($p<0.01$). Në exitus perfunduan 2 (8%) foshnja tek rastet dhe 4 (16%) tek grupi i kontrollit. ($p=0.3$). Në analizën multivariate të regresionit logjistik që faktorë sinjifikantë dhe të pavarur parashikues të përgjigjes më të mirë neurologjike rezultuan: Koha e ekstubimit (OR= 2.13 95%CI 1.22 – 12.20) $p=0.01$; Thithja normale dhe ushqyerja me gji (OR =2.63 95%CI 1.38 - 6.52) $p=0.01$; Përmirësimi imazherik (OR=2.53 95%CI 1.43 -14.23) $p=0.02$.

Përfundim: Aplikimi intravenoz pas lindjes i sulfatit të magnezit është efektiv në përmirësimin e rezultateve për foshnjat me asfiksi të rëndë në lindje kur jepet herët, brenda 6 orëve. Sulfati i magnezit është i sigurt dhe ka efekte të dobishme në vendosjen e hershme të ushqyerjes orale, kontrollin më të mirë të konvulsioneve dhe gjendjen më të mirë neurologjike në daljen nga spitali.

Fjalë kyç: encefalopati hipoksike-ishemike, $MgSO_4$, placebo

Fusha: Neonatologji

Abstract

Introduction: Perinatal asphyxia is a major cause of early neonatal death. It is the second largest contributor to global neonatal mortality accounting for about 23% of neonatal deaths worldwide and about 1 million cases worldwide.

Purpose: To evaluate the role of intravenous therapy of MgSO₄ as a safe and effective preparation to improve short-term neurological outcomes in neonates with severe asphyxia.

Material and methods: This is a prospective longitudinal placebo-control study conducted at the Maternity Hospital "K. Gliozheni" during the period January 1, 2010 to 31 December 2016, which included 50 term babies (gestational age ≥ 37 weeks) with severe asphyxia at birth, 25 infants in each group.

Results: After the administration of MgSO₄ a significant difference was found regarding the clinical features between the two groups. The mean extubation time in cases was 5.2 ± 2.4 days while in controls 6.7 ± 3.7 days ($p=0.02$). In the assessment of the condition at discharge, normal sucking and direct breastfeeding was observed in 68.8% of cases and 40% of controls, ($p=0.04$). Neurological lesions were found in 25% of cases and 52% of controls ($p=0.04$). The best early neurological outcome at discharge was observed for 69.6% of cases and 28.6% of controls, ($p<0.01$). 2 (8%) infants in cases and 4 (16%) in control group ended up in exitus ($p=0.3$). In the multivariate analysis of logistic regression significant and independent predictor factors of the best neurological response resulted: Extubation time (OR = 2.13 95% CI 1.22 - 12.20) $p=0.01$; Normal sucking and breastfeeding (OR = 2.63 95% CI 1.38 - 6.52) $p=0.01$; Improved image (OR = 2.53 95% CI 1.43 - 14.23) $p=0.02$.

Conclusion: Intravenous postpartum administration of magnesium sulfate is effective in improving outcomes for infants with severe asphyxia at birth when given early, within 6 hours. Magnesium sulfate is safe and has beneficial effects on early placement of oral nutrition, better control of convulsions and better neurological condition on discharge from hospital.

Keywords: hypoxic-ischemic encephalopathy, MgSO₄, placebo

Domain: Neonatology