

# SULFATI I MAGNEZIUMIT DHE PERDORIMI I TIJ PER TE REDUKTUAR DEMIN CEREBRAL TEK TE PORSALINDURIT

GENTIANA MULLALLI-BIME, EDUART TUSHE\*

## Summary

### THE USE OF MAGNESIUM SULFATE TO REDUCE THE CEREBRAL DAMAGE IN THE ASPHYCTIC NEWBORNS

**The objective:** To review the evidence regarding neuroprotective effects of antenatal exposure to magnesium sulphate, as well as short and long outcomes of MgSO<sub>4</sub> used at asphyctic babies born at term.

**Data Sources:** We conducted database searches of MEDLINE, the Cochrane Library and Controlled Trials Register, as well as the ClinicalTrials.gov and International Clinical Trials Register websites. Bibliographies of all relevant articles were reviewed.

**Methods of study selection:** Randomized controlled trials comparing magnesium sulfate with placebo/ other treatment in patients at risk of preterm delivery were evaluated for inclusion and methodological quality. Randomized controlled trials that compare MgSO<sub>4</sub> with placebo in asphyctic term newborns.

**Tabulation and results:** In four big studies (4446 fetuses) identified, the main aim was fetus neuroprotection. In 2 recent studies 70 asphyctic newborns have been studied and magnesium effects on their brain. MgSO<sub>4</sub> given to women with preterm risk delivery, reduced the risk for cerebral palsy to their babies (RR, 0.69; 95% CI, 0.54-0.87). In 22% of asphyctic newborns treated with postnatal was found abnormal neurologic examination compared with 56% at placebo group ( $p < 0.04$ ).

**Conclusion:** Fetal exposure to magnesium sulfate in women at risk of preterm delivery significantly reduces the risk of cerebral palsy without increasing the risk of death. Also are seen benefits of using MgSO<sub>4</sub> in term asphyctic babies, who have had a better neurologic outcome comparing to those who haven't used MgSO<sub>4</sub>.

Mg është kationi i katert me sasinë më të madhe në organizëm. Ai është mëjaft i rendesishëm për ruajtjen dhe utilizimin e energjisë në tru (13). Mg është antagonist i receptoreve të kalciumit dhe NDMA. Sulfati i magneziumit është studiuar për funksionin e fuqishëm neuroprotektor në preeklamsi. Grate me pre-eklamsi janë të riskuara për konvulsione, gjë që ndikon negativisht mbi nënën dhe fetusin.

Në vitet 1980 studimet treguan ulje të hemorragjisë intraventriculare në bebet VLBW të lindur nga nëna me preeklamsi. Mund të shpjegohej ky fakt me ekspozimin ndaj MgSO<sub>4</sub>??

Trajtimet me antikonvulsivante duke përfshirë dhe sulfatin e magnezit, që u behen grave me eklamsi kanë përmirësuar outputin (3). Studimi Magpie, një studim i randomizuar që krahason efektet e sulfatit me

placebon në grate me preeklamsi, ka treguar që sulfati i magneziumit ul në mënyrë sinjifikative riskun për eklamsi. Po kështu u pa një trend i uljes së mortalitetit maternal (15). Nga ky studim nuk ka të dhëna për outputin neurologjik afatgjatë tek fëmijet.

Studime të tjera nuk kanë reduktim të hemorragjisë intraventriculare apo leukomalacisë periventriculare tek bebet preterm, nënave të cilëve u ishte dhënë MgSO<sub>4</sub> si tokolitik apo si antikonvulsivant (1,2,3). Megjithatë (11) gjeti një reduktim të leukomalacisë periventriculare, në lindjet premature të trajtuara me sulfat për tokolizë apo për preeklamsi. Disa autorë kanë sygjerruar reduktim të paralizes cerebrale pas përdorimit të sulfatit të magneziumit në shtatzani (4,10), ndërsa të tjerë nuk kanë qenë në gjendje të tregojnë këtë (4,9,16,17). Nga një studim australian

nuk u demonstrua permiresim i te dhenave neurologjike afatgjata tek femijet nenat e te cileve ishin trajtuar me sulfat per preeklamsi (6,7).

Pavaresisht avancimit ne monitorimin e lindjes, asfiksia perinatale dhe HIE qe pason ate ndodhin 0.9-9 per 1000 lindje te gjalla (2,3). Hipoksia perinatale mund te shkaktoje demtime neurologjike afatgjata.

Studime observuese te publikuara ne mes te viteve 90 (3,4,10) sygjerruan qe bebet preterm te lindur nga nenat qe merrnin MgSO<sub>4</sub> gjate lindjes kishin me pak

gjasa per insulte cerebrale ne me shume se 90% te bebeve me pak se 1500 gr (4,8,16). Qe prej asaj periudhe, 3 studime te publikuara (pervec MagNET) kane testuar hipotezen e neuroproteksionit fetal nga perdorimi antenatal i sulfatit te magnezit. Keto perfshijne ACTOMgSO<sub>4</sub> studim Australasian i publikuar ne 2003, studimin PREMAG Francez publikuar ne 2007 dhe i perditeluar ne 2008. Dhe studimi i fundit nga MFMU Network i publikuar ne 2008.

**Tabela nr.1 Krahassimi i 3 studimeve te lartpermendura**

Studimi	MgSO <sub>4</sub> (g)	IC (%)	Vdekje (%)	Vdekje ose IC (%)
ACTOMgSO <sub>4</sub>	Me pak se 10.5 *	+1.4	+3.3	+4.2
PREMAG	Vetem 4	+3.2	+1.6	+4.1
MFMU	31.5 *	+1.6 †	-1.0	+0.4

IC, insult cerebral; ACTOMgSO<sub>4</sub> Australasian collaborative Trial of MgSO<sub>4</sub>; MFMU, Materno-Fetal Medicine Units. Nr positive reflektojne difference perfituese, nr. negative reflektojne difference joperfituese.\* Ekspozimi median.† Statistikisht sinjifikant. Prej vitit 1997, 5 studime klinike te kontrolluara, te randomizuara kane analizuar vleren e MgSO<sub>4</sub> si neuroprotektor. Pas perjashtimit te studimit ku magneziumi ishte perdorur per te

parandaluar eklamsine, 4 studimet e tjera ku qellimi primar ishte neuroproteksioni, treguan qe trajtimi reduktoi outcomin primar per vdekjen ose insultin cerebral (RR, 0.86; 95% CI, 0.75-0.99) dhe nr total te insulteve (RR, 0.71; 95% CI, 0.55-0.91), pa rritje ne riskun per vdekje. 3 meta-analiza demonstruan rezultate sinjifikative ne favor te trajtimit, per outcomin e izoluar te insultit cerebral, ku efektet me te fuqishme u pane ne insultet e renda (reduktim 35-40%).

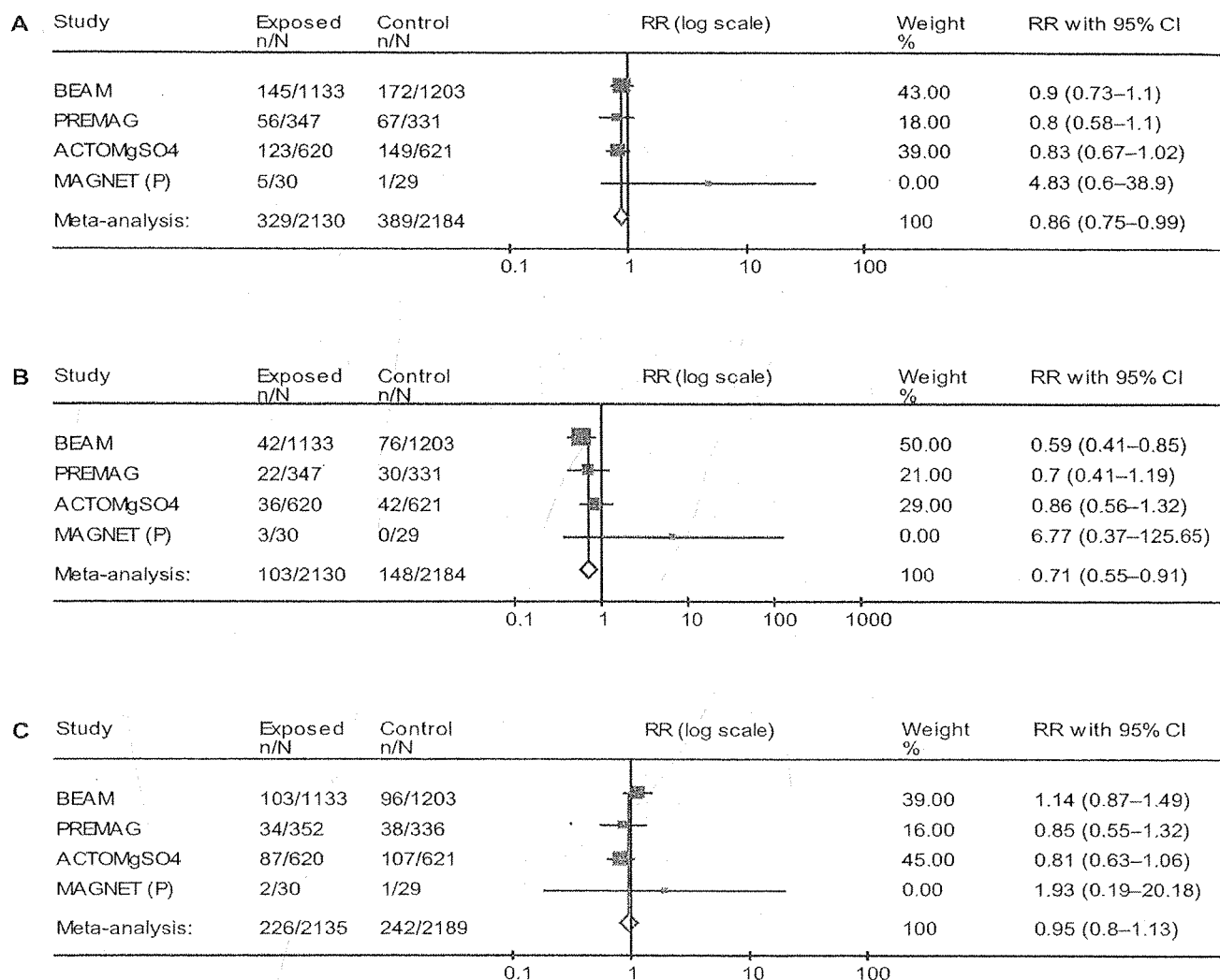


Figura nr.2

Permbledhje e studimeve kontroll te randomizuara, te cilet perfshijne efektet e ekspozimit antenatal te MgSO<sub>4</sub> mbi insultin cerebral ose vdekjen (A), insultin cerebral (B), dhe vdekjen (C). Ky eshte nje model meta-analize i efektit trajtim/ekspozim i shprehur me RR dhe CI 95%.

Persa i perket perdorimit te sulfatit ne bebet asfiktik ne term ka patur mendime kontradiktore. Nje studim i ndermarre para 12 vjetesh ne UK ende i papublikuar u nderpre pasi pati konfuzion rreth dozes se MgSO<sub>4</sub> qe duhej perdorur (13).

Disa studime ne kafshe sygjerman reduktimin e demit cerebral te shkaktohet nga insultet asfiktike (2,3).

Se fundmi jane publikuar 2 studime nga Japonia e India (18,19). Ata sygjerojne qe dhenia e MgSO<sub>4</sub> bebeve ne term me shenja te qarta te encefalopatis se rende nga asfiksia mund te reduktoje demin

cerebral. Bebeve ne keto studime iu dha MgSO<sub>4</sub> 250 mg/kg doze 3 here me interval 24 ore, ku doza e pare ishte dhene brenda 6 oreve te para te jetes.

Persa i perket te dhenave afatgjata grupi Japonez ka raportuar qe rezultatet ne 30 femijet e studiuar pas 18 muajve ishin me te mira sesa priteshin (18).

Fillimisht ka patur shqetesime qe trajtimi me sulfat mund te shkaktohte hipotension por Profesor Levene dhe koleget ne 1995 konkluduan qe doza 250 mg/kg nuk shkakton ulje te presionit te gjakut (12). Megjithese ne studimin Japonez per kete arsye u perdor profilaksi me dopamin, ne studimin indian nuk u pa e nevojshme nje gje e tille. Duhet ditur qe kjo doze mund te shkaktoje depresion respirator.

Deri tani nuk ka te dhena per perfitim ne menaxhimin e traumave te kokes tek femijet (12).

**Perzgjedhja e studimeve dhe pjesemarresve ne studim**

**Perzgjedhja e bebeve ne term:**

Neonat  $\geq 37$  jave me asfiksi perinatale te percaktuar sipas AAP dhe Poland 1992:

- Acidoze metabolike ose mikse,  $\text{pH} < 7$  ne kordonin umbilikal.

- Apgar 0-3 per me shume se 5 min.

- Komplikacione neurologjike si: konvulsione, koma ose hipotoni dhe

- Disfunksion multisistemik.

**Lloji i nderhyrjes:** 250 mg/kg peshe brenda 6 oreve nga lindja, pasuar nga 2 doza te tjera pas 24 e 48 oresh.

**Tabela nr.2 Karakteristikat e studimeve te perfshira**

Studimi	Mosha e barres (jave)	Nr i grave	Nr i fetuseve	Doza e Mg
MagNET (2)	25-33	149	165	Vetem doze sulmi 4g
ACTOMgSO4 (6,7)	<30	1062	1255	Doze sulmi 4g Doze mbajtese 1g/h
MAGPIE (15)	<37, me preeklamsi te rende	1544	1593	Doze sulmi 4g Doze mbajtese 1g/h
PREMAG (14)	<33	573	688	Vetem doze sulmi 4g
BEAM (11) per lindje spontane	24-31, me risk te larte	2241	2444	Doze sulmi 6g Doze mbajtese 2g/h

**Tabela nr.3. Numri i subjekteve te perfshira dhe outcome**

Studimi	Nr i te randomizuarve		Mortaliteti		Insult cerebral	
	Mg	Pl	Mg	Pl	Mg	Pl
MagNET	30	29	2(6.7)	1(3.4)	3(10)	0(0)
ACTOMgSO4	629	626	87(13.8)	107(17.1)	36(5.7)	42(6.7)
PREMAG	352	336	34(9.7)	38(11.3)	22(6.2)	30*(8.9)
BEAM	1188	1256	103(8.7)	96(7.6)	41(3.5)	74(5.9)
Subtotal	2199	2247	226(10.3)	242(10.8)	102(4.6)	146(6.5)

\*1 femije vdiq para moshes 2 vjec, por para vdekjes u diagnostikua me insult cerebral

#### Rezultatet

Ndersa ne 22% te te porsalindurve asfiktik te trajtuar me MgSO4 postnatal u gjet nje ekzaminim neurologjik jonormal, krahasuar me 56% qe u perkiste grupit placebo ( $p < 0.04$ ).

#### Perfundime

Terapia me sulfat magneziumi antenatal dhene grave me risk per lindje preterme eshte neuroprotektive, si dhe ne grupin e te porsalindurve asfiktik ne term te trajtuar me MgSO4 u pa outcom neurologjik i permiresur ne dalje.

## BIBLIOGRAFIA

1. **Canterino JC, Verma UL, Visintainer PF, Figueroa R, Klein SA, Tejani NA.** Maternal magnesium sulfate and the development of neonatal periventricular leukomalacia and intraventricular hemorrhage. *Obstet Gynecol* 1999;93:396–402.
2. **Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, Lee KS, Gianopoulos JG, Besinger RE, et al.** Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1111–8.
3. **Hauth JC, Goldenberg RL, Nelson KG, et al.** Reduction of cerebral palsy with maternal MgSO<sub>4</sub> treatment in newborns weighing 500–1000 G. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:419.
4. **Nelson KB, Grether JK.** Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics* 1995;95:263–9.
5. **Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al.** A randomized controlled trial of magnesium sulfate for prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* 2008; 359:895–905.
6. **Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR.** Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2669–76.
7. **Grether JK, Hoogstrate J, Selvin S, Nelson KB.** Magnesium sulfate tocolysis and risk of neonatal death. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1–6.
8. **Paneth N, Jetton J, Pinto-Martin J, Susser M.** Magnesium sulfate in labor and risk of neonatal brain lesions and cerebral palsy in low birth weight infants. *Pediatrics* 1997;99:E1.
9. **Schendel DE, Berg CJ, Yeargin-Allsopp M, Boyle CA, Decoufle P.** Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk for cerebral palsy or mental retardation among very low-birth-weight children aged 3 to 5 years. *JAMA* 1996;276:1805–10.
10. **Finesmith RB, Roche K, Yellin PB, Walsh KK, Shen C, Zeglis M, et al.** Effect of magnesium sulfate on the development of cystic periventricular leukomalacia in preterm infants. *Am J Perinatology* 1997;14:303–7.
11. **Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S.** Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD004661. DOI: 10.1002/14651858.CD004661.pub3.
12. **Higgins JP, Green S.** *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.1 [updated September 2008]. The Cochrane Collaboration. Available from: <http://www.cochrane-handbook.org>. Retrieved November 14, 2008.
13. **Marret S, Marpeau L, Follet-Bouhamed C, Cambonie G, Astruc D, Delaporte B, et al.** Effect of magnesium sulphate on mortality and neurologic morbidity of the very-preterm newborn (of less than 33 weeks) with two-year neurological outcome: results of the prospective PREMAG trial [in French]. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36:278–88.
14. **Magpie Trial Follow-up Study Collaborative Group.** The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months. *BJOG* 2007;114:289–99.
15. **Paneth N, Jetton J, Pinto-Martin J, Susser M.** Magnesium sulfate in labor and risk of neonatal brain lesions and cerebral palsy in low birth weight infants. *The Neonatal Brain Hemorrhage Study Analysis Group. Pediatrics* 1997;99:E1.
16. **Boyle CA, Yeargin-Allsopp M, Schendel DE, Holmgren P, Oakley GP.** Tocolytic magnesium sulfate exposure and risk of cerebral palsy among children with birth weights less than 1,750 grams. *Am J Epidemiol* 2000;152:120–4.
17. **Ichiba H, Yokoi T, Tamai H, Ueda T, Kim TJ, Yamaho T.** *Pediatr Int.* 2006 Feb; 48 (1): 70-5.
18. **Bhat et al.:** *Pediatr. Int* 2009 Jan; 69: 56-7.