Does Early Intravenous Infusion of Magnesium Sulfate Play a Role in the Management of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy?

Dr. Oday Jouni*

(Received 30 / 4 / 2020. Accepted 12 / 7 / 2020)

□ ABSTRACT □

One of the most important causes of mortality and morbidity in neonates is perinatal asphyxia, as it ranks third as the cause of death in neonates. Until now, there is no treatment to fully protect of neurological consequences of perinatal asphyxia. Results of studies conducted on magnesium sulfate (MgSO4) that have not been definitively proven to be a preventative treatment for hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). The aim of our research was to study the effect of the (MgSO4) on the management of HIE, by recording an occurrence of seizures and controlling them with one anticonvulsant, initiation time for oral feeding, neurological examination at graduation, and mortality rate, compared to patients who were managed without applying it.. The sample included 42 patients, from the newborns admitted to the neonatal Department, at Tishreen University Hospital during the period (2016-2017). The drug (MgSO4) was applied intravenously at a dose of 200 mg/kg/day, Within 3 days, or placebo (Normal Saline), was applied randomly according to the random schedule, so that the study (treatment) sample included 22 patients, and the control (placebo) sample 20 patients. No statistical significance was observed in the distribution of seizures prior to the application of the drug combination between the two groups, but the response rate to one anticonvulsant was better in the treatment group (63.63% versus 33.33%), this difference was not statistically significant. We noticed that there were statistically significant differences with regard to the start time of feeding by the nasal gastric tube (NGT), and the time of initiation of feeding by sucking between the two groups (0.05>p value), where the mean start time for NGT was 2 days faster than in the placebo group. (5.2 days versus 6.87 days), and the average time to start feeding with sucking was approximately 6 days faster in the treatment group than in the placebo group (11 days versus 17 days). We found that the proportion of neonates who received their full need from nutrition by sucking was higher in the treatment group (68.18% vs. 35%).
(p <0,05), although the number of deaths was lower in the treatment group (4 out of 22 neonates), and (6 out of 20 neonates) in the placebo group (18% versus 30%), but this difference was not statistically significant. Neurological examination was considered acceptable upon discharge from the hospital with at least two of the three normal criteria of clinical neurological examination being available (muscle tone, reflex Moro, sucking reflex), the result was better in the treatment group (77.78% vs. 35.71%) (p value = 0.016). Our study also showed that The application of (MgSO4) in a dose of (200 mg/kg) was effective and safe, no side effects were observed when it is leaked to newborns.

Keywords: Hypoxic-Ischemic Encephalopathy, Magnesium Sulfate.

* **Associate Professor, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria.**

هل التسريب الوريدي الباكر لسلفات المغنيزيوم يلعب دورا في تدبير اعتلال الدماغ بنقص الأكسجة–نقص التروية عند حديثي الولادة؟

د. عدي جوني*

(تاريخ الإيداع 30 / 4 / 2020. قُبِل للنشر في 12 / 7 / 2020)

□ ملخّص □

يعتبر نقص الأكسجة حول الولادة من أهمّ أسباب الوفيات والمراضة عند حديثي الولادة، إذ يحتّل المرتبة الثالثة كسبب للوفاة عند الولدان. حتّى الآن لا يوجد علاج يقي بشكل تامّ من العقابيل العصبيّة الناتجة عن الحالات الشديدة منه. نتائج الدراسات التي أُجريت على سلفات المغنزيوم لم تثبت بشكل نهائيّ اعتماده كعلاج وقائيّ لاعتلال الدماغ بنقص الأكسجة. وضعنا هدف دراسة تأثير سلفات المغنزيوم في تدبير اعتلال الدماغ بنقص الأكسجة، من خلال تقييم حدوث الاختلاجات والسيطرة عليها بمضاد اختلاج واحد، زمن بدء التغذية الفمويّة، الفحص العصبيّ عند التخريج، ونسبة الوفيات، مقارنة بولدان تم تدبيرهم دون تطبيقه. شملت عينة البحث 42 مريضاً، من الولدان المقبولين في وحدة العناية بالخديج والوليد، في مشفى تشرين الجامعيّ خلال الفترة (2016–2017). طُبِّق المركّب الدوائيّ (سلفات المغنزيوم) وريديا بجرعة 200 مغ/كغ/اليوم على مدى ثلاثة أيام، أو الغفل (نورمال سالين)، بشكل عشوائيّ اعتمادا على الجدول العشوائيّ، بحيث ضمّت عيّنة الدراسة (العلاج) 22 مريضاً، وعيّنة الشاهد (الغفل) 20 مريضاً. لم يُلاحَظ وجود أهميّة إحصائية في توزّع وجود الاختلاجات قبل تطبيق المركّب الدوائيّ بين المجموعتين، لكنّ نسبة الاستجابة لمضاد اختلاج واحد، كانت أفضل في مجموعة العلاج (63,63% مقابل 33,33%)، ولم يكن هذا الاختلاف مهمّاً إحصائياً. لاحظنا وجود فروق هامّة من الناحية الإحصائيّة فيما يتعلّق بزمن بدء التغذية بالأنبوب الأنفيّ المعديّ وزمن بدء التغذية بالمصّ بين مجموعتيّ الدراسة(p value<0,05)، حيث كان متوسط زمن بدء التغذية بالأنبوب الأنفيّ المعديّ أسرع في مجموعة العلاج بيومين تقريباً منه في مجموعة الغفل (5,2 يوم مقابل 6,87 يوم)، كما كان متوسط زمن بدء التغذية بالمصّ أسرع بستة أيام تقريباً في مجموعة العلاج منه في مجموعة الغفل (11 يوم مقابل 17 يوم). وجدنا أنّ نسبة الولدان الذين حصلوا على حاجتهم التامّة من التغذية عن طريق المصّ أعلى في مجموعة العلاج (68,18% مقابل 35%) (p value< 0,05). رغم أن عدد الوفيات أقلّ في مجموعة العلاج (4 ولدان من أصل 22)، و(6 ولدان من أصل 20) في مجموعة الغفل (18% مقابل 30%)، إلا أن هذا الفارق لم يكن مهما احصائيا. اعتُبِر الفحص العصبيّ مقبولاً عند التخريج بتوفّر اثنين على الأقلّ من معايير الفحص السريريّ العصبيّ الثلاثة (مقويّة عضلية، منعكس مورو، منعكس المص)، حيث كانت النتيجة أفضل في مجموعة العلاج منها في مجموعة الغفل (77,78% مقابل 35,71%) (p value=0,016). بينت دراستنا أن تطبيق سلفات المغنزيوم بجرعة (200مع/كغ) فعّال وآمن، إذ لم تُلاحَظ آثار جانبيّة تُذكَر عند تسريبه للولدان.

كلمات مفتاحية: اعتلال الدماغ بنقص التهوية–نقص التروية، سلفات المغنيزيوم.

* **أستاذ مساعد، قسم الأطفال، كلية الطب، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.**

مقدمة:

على الرغم من التقدّم الملحوظ في مجال العناية الوليديّة خلال العقود الماضية، إلّا أنّ نقص الأكسجة حول الولادة (perinatal asphyxia)، لايزال يعتبر حالة خطيرة تسبّب إصابة جهازيّة متعددة بما فيها اعتلال الدماغ بنقص الأكسجة (HIE). **يعرف نقص الأكسجة حول الولادة (Perinatal Asphyxia)** بأنه الحالة الناجمة عن نقص أوكسجين وارتفاع ثنائي أكسيد كربون الدم، وما ينجم عن ذلك من اضطرابات على مستوى الدورة الدمويّة والجهاز العصبيّ المركزيّ، ولا يعبّر مصطلح نقص الأكسجة (asphyxia) عن حالة محدّدة أو مرض معيّن، إنّما هو حدثية تختلف في المدّة والشدّة من وليد إلى آخر، لذلك لا يمكننا استخدامه بناء على اضطراب غازات الدم الشريانيّة التي أجريت عند الولادة فقط، أو لوجود اضطراب في الفحص السريري بعد الولادة مباشرة.

لتحديد حدثية اعتلال الدماغ بنقص الأكسجة–نقص التروية الحادّ تمّ اعتماد المعايير المعدلة للأكاديميّة الأمريكيّة لطب الأطفال (AAP) والكليّة الأمريكيّة لأطباء النساء والتوليد (ACOG) لعام 2002م التي شملت أربعة معايير أساسيّة وخمسة إضافيّة [1]:

المعايير الأساسيّة:

1–حماض استقلابيّ في غازات الدم الشريانيّة (pH<7,0 و/أو BD>أو = 12 ميلي مول/ ل).

2–بدء باكر لتظاهرات اعتلال دماغيّ متوسط الشدّة أو شديد عند ولدان بعمر حملي 34 أسبوع أو أكثر.

3–شلل دماغيّ: رباعيّ تشنّجيّ أو كنعيّ.

4–استبعاد أسباب أخرى لاعتلال الدماغ مثل: الرضّ، اضطرابات صبغيّة، إنتان داخل الرحم.

أما **المعايير الإضافيّة** فهي ليست نوعيّة، لكنها تدعم حدثية نقص الأكسجة حول الولادة:

1–sentinel hypoxic event: حدث محرّض لحدوث نقص الأكسجة (مثل تحريض الولادة بالأوكسيتوسين).

2–اضطراب معدّل ضربات قلب الجنين (تسرّع قلب جنينيّ مستمر، غياب النبض الجنينيّ، نقص تغاير النبض الجنينيّ، تباطؤ متأخر في النبض).

3–مشعر أبغار الدقيقة الخامسة أقل أو يساوي 3.

4–بدء إصابة جهازية متعددة خلال 72 ساعة الأولى من الولادة.

5–إجراء تصوير باكر للدماغ بعد الولادة، سواء بالرنين المغناطيسيّ أو الطبقيّ المحوريّ أو الأمواج فوق الصوتيّة، يظهر شذوذاً دماغيّاً غير بؤريّ. وضعت د. فرجينيا أبغار عام 1952م، مشعر أبغار كطريقة سريعة لتقييم الحالة السريريّة للوليد خلال الدقيقة الأولى من الولادة، وتقدير حاجته للتداخل والإنعاش، لكنّه لم يكن مناسباً لتقدير الحالة العصبيّة المتوقعة لدى الوليد [2]. حالياً نقوم بتقدير مشعر أبغار في الدقيقة الأولى والخامسة لجميع الولدان، ونتابع بتقديره حتى الدقيقة عشرين بفاصل خمس دقائق في حال كان التقييم أقلّ من 7 في الدقيقة الخامسة [3].

يعتبر اعتلال الدماغ الوليدي واعتلال الدماغ بنقص الأكسجة متلازمة سريريّة تُعرّف كاضطراب في الوظائف العصبيّة، خلال الأيام الأولى للحياة عند الولدان، بعمر 34 أسبوع حملي وما فوق، مثل: اضطراب الوعي أو الاختلاجات، مع اضطراب في التنفّس، واضطراب في المقويّة والمنعكسات. والتي قد تنتج عن العديد من الأسباب، منها نقص الأكسجة حول الولادة، لكن ليس بالضرورة أن تسبب عجزاً عصبيّاً على المدى البعيد، فهو مجرد وصف سريريّ لاضطراب الوظيفة العصبيّة، بغض النظر عن الأسباب والإمراضيّة، إذ توجد أسباب عديدة لا يمكن حصرها فقط بحدثيّة نقص

الأكسجة حول الولادة، فقد يسبّب الإنتان، الخداجة، الاضطرابات الصبغيّة، الآفات الاستقلابّية وغيرها اعتلالاً دماغيّاً [5،4].

وقد صنّف سارنات وسارنات اعتلال الدماغ الوليديّ بنقص الأكسجة، إلى ثلاثة مراحل سريريّة: الأولى (خفيف الشدّة)، الثانية (متوسط الشدّة)، الثالثة (شديد)[6]. ولكنه عدل في السويد من قِبَل ليفين بحيث يُوضَع تشخيص درجة اعتلال الدماغ، اعتماداً على أربع موجودات سريريّة وهي: درجة الوعي، المقويّة العضليّة، المنعكسات البدئيّة، الاختلاجات [7]. يقدر معدل حدوث HIE بين 1,3– 1,7 من كل 1000ولادة حيّة. يتطوّر 30%من هذه الحالات في الدول المتطوّرة، و60% الباقيّة في الدول الناميّة، مما يبيّن دور العناية الطبيّة بتحسين الإنذار. يرتبط نقص الأكسجة حول الولادة ب 920 ألف حالة وفاة للولدان حول العالم سنويّاً، بينما يبقى حوالي مليون طفل ممن تعرّضوا لنقص الأكسجة على قيد الحياة، مع عقابيل تالية مثل: الشلل الدماغيّ (cerebral palsy)، التخلّف العقليّ(mental retardation)، صعوبات التعلّم واعاقات أخرى، مع الإشارة إلى أنّ نقص الأكسجة حول الولادة ليس سبباً لأكثر من 14,5% من حالات الشلل الدماغيّ [8,9]. يقدّر معدّل الوفيات في اعتلال الدماغ بنقص الأكسجة الشديد بنسبة 25–50%، وتحدث معظم الوفيات خلال الأيام الأولى بسبب الإصابة الجهازيّة المتعددة، 80% ممن بقوا على قيد الحياة يعانون من اختلاطات خطيرة. وفي اعتلال الدماغ بنقص الأكسجة المتوسط الشدّة، يعاني 30–50% من الرضع من اختلاطات خطيرة على المدى البعيد. أما في حالات اعتلال الدماغ بنقص الأكسجة خفيف الشدّة، فان أغلبهم لا يعانون من مضاعفات عصبيّة مهمّة [10]

إنّ دراسة آليّة الموت الخلويّ في الجهاز العصبيّ المركزيّ، خلال العقود الأخيرة من القرن الماضي، أظهرت مصطلحات حديثة لم تكن معروفة وهي (excitotoxicity) والموت الخلويّ المبرمج (apoptosis). وكنتيجة لهذه الأبحاث وغيرها توضّحت آليّة أذيّة الخلايا العصبيّة، و تبيّن دور الشوارد خلال هذه العمليّة، من بينها شاردة المغنزيوم، من خلال دراسات بدأت في الثمانينات من القرن الماضي على حيوانات التجربة [11]، ففي الحالة الطبيعيّة يتركّز وجود Mg^{+2} داخل الخليّة، ونسبة قليلة منها تتوزع في الحيّز خارج الخلويّ، حيث يتم تبادلها بين الحيّزين عبر قنوات موجودة في الغشاء الخلويّ، للحفاظ على هذا التوازن، وكما تحدثنا سابقاً تعتبر Mg^{+2} حاصراً طبيعيّاً لشوارد الكالسيوم، والتي تلعب دوراً هاماً في الآليّة الإمراضيّة لنقص الأكسجة حول الولادة. إذ يطلق عليها: "nature's physiologic calcium blocker"، حيث تنافس شوارد المغنزيوم ثنائيّة التكافؤ، الحموض الأمينية المحفّزة (EAA). خاصة الغلوتامات المتراكمة في الحيز خارج الخلويّ، على مستقبلات غشائيّة. أهمها NMDA, AMPAR. مانعة فتح القنوات الخاصّة بشوارد الكالسيوم و تدفّقها إلى داخل الخليّة، وبالتالي تمنع تراكم الكالسيوم و تأثيره على وظيفة المتقدرات، كما تحافظ على استقلاب الطاقة بشكله الطبيعيّ داخل الخليّة العصبيّة، فتُوقف من الناحية النظريّة حدثية الموت الخلويّ المبرمج [13,12].

لكن تختلف الجرعات المطلوبة للحفاظ على هذا التركيز المصليّ حسب الوظيفة الكلويّة، كما لوحظ أن تركيز المغنزيوم في السائل الدماغيّ الشوكيّ، أعلى منه في المصل (1,5± 0,16 ميلي مول/ل في المصل مقابل 2,14± 0,21 ميلي مول/ل CSF)، مما يدل على وجود نقل فعّال عبر الحاجز الدموي الدماغيّ، تتباطأ سرعته لتستقر بعد عدة أيام من تسريب جرعة عالية من المغنزيوم، وهذا يمنح حماية طبيعيّة من فرط تركيزه في النسيج العصبيّ.

حتى الآن لم توضع ($MgSO_4$) كخيار أساسي في تدبير نقص الأكسجة حول الولادة، ولم يُنفَ دورها، ولازالت محوراً للبحث، وتأتي دراستنا هذه لرفد ما تقدّمها، بنتائج سريرية توصّلنا إليها في وحدة العناية بالخديج والوليد، علماً أنّنا ركّزنا على مراقبة النظم القلبيّ والنظم التنفسيّ والإشباع الأوكسجينيّ والضغط الدمويّ، خلال تسريب هذه المادّة، بالإضافة إلى معايرة مغنزيوم المصل، معتمدين على جرعة من ($MgSO_4$) مستخدمة في وحدة العناية بالخديج والوليد منذ عدة سنوات.

أهمية البحث وأهدافه:

يعتبر نقص الأكسجة حول الولادة من أهمّ أسباب الوفيات والمراضة في مرحلة الوليد [1]، ويعتبر واحداً من الأسباب العشرين الرئيسيّة للمرض (مسؤوليته عن حدوث الاعاقة) لجميع الفئات العمريّة للأطفال حسب منظمة الصحة العالميّة. تأتي أهمية هذه الدراسة كونها من الدراسات القليلة عالميا التي درست دور ($MgSO_4$) في تدبير الاعتلال الدماغي بنقص الأكسجة–نقص التروية والأولى على مستوى الجمهورية العربية السورية. تم اجراء الدراسة اعتماداً على فرضية الدور الذي تلعبه شاردة المغنزيوم، كمنافس طبيعيّ للغلوتامات، على مستقبلات N ميتيل دي أسبارتات (NMDA)، مما يمنع تدفّق شوراد الكالسيوم، إلى داخل الخلية العصبية، الذي يحدث في مرحلة زوال الاستقطاب الخلويّ، خلال حدثية نقص الأكسجة حول الولادة. مع العلم أن الدراسات التي أُجريت على ($MgSO_4$)، لم تثبت بشكل نهائيّ اعتماده كعلاج وقائيّ لاعتلال الدماغ بنقص الأكسجة.

هدف الدراسة:

دراسة تأثير سلفات المغنيزيوم في تدبير اعتلال الدماغ بنقص الأكسجة، من خلال تقييم الاختلاجات (حدوثها، السيطرة عليها بمضاد اختلاج واحد)، التغذية الفمويّة (زمن بدئها عن طريق الأنبوب الأنفي المعديّ، زمن البدء عن طريق المصّ، واكتمالها عن طريق المص)، موجودات الدراسة بالأمواج فوق الصوتيّة للدماغ بعمر أسبوع، الفحص العصبيّ عند التخريج، ونسبة الوفيات، مقارنة بولدان تم تدبيرهم دون تطبيقه.

طرائق البحث ومواده:

طرائق البحث والمرضى:

٢–٣–١ عينة الدراسة:

- **حجم العيّنة:** شملت الدراسة 42 مريضاً، خلال الفترة (2016–2017) م، وتنطبق عليهم معايير الاشتمال.
- **مكان الدراسة:** قسم الأطفال، وحدة العناية بالخديج والوليد، في مشفى تشرين الجامعيّ.
- **معايير الاشتمال:**

الولدان اعتباراً من عمر حملي 35 أسبوع، اعتبارا من أوّل يوم لآخر دورة طمثيّة، بعمر قبول 6 ساعات أو أقل، بعد أن تعرّضوا لنقص أكسجة حول الولادة، بشرط تحقيق ثلاثة من المعايير الأربعة التالية [14]:

1. قصة شدّة جنينيّة حول الولادة (مخاض عسير، بطء أو تسرّع أو تباطؤ في نظم القلب الجنينيّ، تعقّي سائل أمنيوسيّ).

2. الحاجة لإجراءات إنعاشيّة سريعة بعد الولادة (حجرة أو قناع أو تنبيب رغاميّ مدّة دقيقتين على الأقل بعد الولادة).

3. مشعر أبغار في الدقيقة الخامسة أقل من7.

4. حماض استقلابي في غازات الدمّ الشريانيّ عند القبول: pH أقل أو يساوي 7,20 و/أو BD أكثر أو يساوي 15 ميلي مكافئ/ ل.

- **معايير الاستبعاد:**

1. فشل النمو داخل الرحم.

2. ولدان الأمهات اللواتي تلقّين (MgSO4) قبل الولادة.

3. الاضطرابات الاستقلابيّة.

4. الاضطرابات الصبغيّة.

5. التشوهات الخَلقيّة.

٢-٣-٢ طريقة العمل

- طُبِّق (MgSO4) أو محلول ملحيّ (normal saline) عند القبول، على الولدان الذين حقّقوا معايير الاشتمال والاستبعاد، بشكل عشوائيّ اعتماداً على الجدول العشوائيّ.
- جرعة (MgSO4): 200مغ/كغ سُرِّبت وريدياً في 20مل من محلول سكريّ (Dextrose5%)، خلال ثلاث ساعات، ثمّ أُعيدَت الجرعة نفسها بعد 24 ساعة وبعد 48 ساعة.
- جرعة نورمال سالين: 1مل/ كغ سُرِّبت في 20 مل من محلول سكريّ (Dextrose 5%)، خلال ثلاث ساعات، ثمّ أُعيدَت الجرعة نفسها بعد 24 ساعة وبعد 48 ساعة.
- تمّ مراقبة: النظم القلبيّ، النظم التنفسيّ، الإشباع الأكسجينيّ، الضغط الشريانيّ (خلال تسريب المركّب الدوائيّ، وخلال 24 ساعة التالية).
- تضمّنت المتابعة السريريّة:

1- دراسة الحالة العصبيّة عند القبول، مع تحديد درجة اعتلال الدماغ بنقص الأكسجة، اعتماداً على توفّر علامة أو أكثر، في ثلاثة معايير من الستّة المذكورة في الجدول التالي [15]:

الجدول (3): تحديد درجة اعتلال الدماغ في الدراسة

مستوى الوعي	النشاط العفوي	المقوية العضلية	الوضعية	المنعكسات البدئية	الجهاز العصبي اللاإرادي
طبيعي أو متهيج خمول سبات	طبيعي ناقص غائب	طبيعية ناقصة رخاوة	طبيعية وضعية فصل القشر وضعية فصل المخ	المص: طبيعي، ضعيف، غائب مورو: مشتد، مضطرب، غائب	النظم القلبي: تسرع، بطء، متغير التنفس: تسرع، مضطرب، متغير الحدقة: متوسعة، متقبضة، عدم تناظر وتفاعل ضعيف

2- مقارنة حدوث الاختلاجات عند الولادة، والسيطرة عليها بمضاد اختلاج واحد، بين المجموعتين.

3- مقارنة زمن بدء التغذية عبر الأنبوب الأنفيّ المعديّ، وزمن بدء التغذية الفمويّة بالمصّ، واكتمالها بالمص، بين المجموعتين.

4- مقارنة الفحص العصبيّ عند التخريج بين المجموعتين (من خلال تقييم المقويّة ومنعكسيّ مورو والمص واعتباره مقبولاً بإيجابيّة اثنين على الأقلّ منهم).

5- مقارنة نسبة الوفيّات بين المجموعتين.

تضمّنت المتابعة المخبريّة:

تركيز مغنزيوم المصل بعد 48 ساعة من تطبيق المركّب الدوائيّ، في مجموعتي الدراسة.

- تضمّنت المتابعة الشعاعيّة:

التصوير بالأمواج فوق الصوتيّة عبر اليافوخ الأمامي لجميع الولدان الذين شملتهم الدراسة خلال 24 ساعة من القبول، وبعمر أسبوع، ومقارنة النتائج بين المجموعتين.

الدراسة الإحصائية Statistical Study

دراسة اختباريّة عشوائيّة مضبوطة (Controlled Randomized Trial)

التحليل الاحصائيّ:

تمّ استخدام الاختبارات الإحصائيّة التالية:

- استخدم اختبار كاي مربع Chi–square test لمقارنة النسب المئويّة بين المجموعتين المدروستين.
- اختبار "تِ" للبيانات المستقلة two samples T test: لمقارنة متوسط المتغيرات المتّصلة بين المجموعتين المدروستين.
- اعتُبِرَت الفروق عند عتبة الدلالة p value أقلّ أو تساوي 0,05 هامّة إحصائيّاً.
- تمّ التحليل الإحصائيّ بمساعدة البرنامج الإحصائيّ (version 6.0) Stata وبإشراف اختصاصيّ مستقل بتحليل البيانات.

النتائج والمناقشة:

- شملت العيّنة 42 مريضاً، من الولدان المقبولين في شعبة الخديج والوليد، في مشفى تشرين الجامعيّ خلال الفترة (2016–2017)، بحيث حقّقوا معايير الاشتمال والاستبعاد التي ذُكِرَت سابقاً.
- طُبِّق المركّب الدوائيّ أو الغفل { (MgSO4) أو نورمال سالين }، بشكل عشوائيّ اعتمادا على الجدول العشوائيّ، بحيث ضمّت عيّنة الدراسة (العلاج treatment) 22 مريضاً، وعيّنة الشاهد (الغفل placebo) 20 مريضاً.
- لم تُلاحَظ فروق هامّة من الناحية الإحصائيّة، عند مقارنة خصائص الولدان بين المجموعتين، فيما يتعلّق بتوزيع كلّ ممّا يلي: الجنس، العمر عند القبول، العمر الحمليّ، طريقة الولادة، وزن الولادة، مشعر أبغار في الدقيقة الخامسة، غازات الدمّ الشريانية عند القبول (p. value>0,05). **(جدول 6,5,4)**.

جدول: مقارنة توزع الجنس والعمر عند القبول والعمر الحمليّ بين مجموعتيّ الدراسة

			المجموعة		
			Placebo n = 20	Treatment n = 22	p value
الجنس	إناث	العدد	4	6	0,58
		النسبة المئوية	20	27,27	
	ذكور	العدد	16	16	
		النسبة المئوية	80	72,73	
العمر عند القبول	ساعة	المتوسط	3,5	2,5	0,07
		الانحراف المعياري	1,99	1,43	
العمر الحملي	أسبوع	المتوسط	37,10	37,27	0,738
		الانحراف المعياري	1,41	1,86	

جدول 5: مقارنة توزع وزن الولادة وطريقة الولادة وقيمة مشعر أبغار في الدقيقة الخامسة بين المجموعتين

			المجموعة		
			Placebo n = 20	Treatment n = 22	p value
طريقة الولادة	طبيعية	العدد	2	7	0,085
		النسبة المئوية	10	31,82	
	قيصرية	العدد	18	15	
		النسبة المئوية	90	68,18	
وزن الولادة	غرام	المتوسط	2888	2992	0,602
		الانحراف المعياري	442	783	
مشعر أبغار	في الدقيقة الخامسة	المتوسط	4	5	0,456
		الانحراف المعياري	2	2	

كذلك لم تُلاحَظ وجود فروق هامّة من الناحية الإحصائيّة فيما يتعلق بتوزيع قيم غازات الدمّ الشريانيّ، التي أجريت عند قبول الوليد بين المجموعتين المدروستين (p value >0,05) (جدول6) .

الجدول (6): مقارنة توزع نتائج غازات الدم الشريانيّة بين المجموعتين

				المجموعة	
غازات الدمّ الشرياني			Placebo n = 20	Treatment n = 22	p value
Ph	٧،٢٠=>	العدد	18	21	0,493
		النسبة المئوية	90	95,45	
	٧،٢٠<	العدد	2	1	
		النسبة المئوية	10	4,55	
BD	≤١٥ميلي مكافئ/ل	العدد	20	22	
		النسبة المئوية	100	100	

- **عند مقارنة توزع درجة HIE بين المجموعتين،** كانت نسبة الدرجة المتوسطة الشدّة (درجة II) 59% في مجموعة العلاج، مقابل 55% في مجموعة الغفل، ونسبة الدرجة الشديدة (درجة III) (40,91% مقابل 45%)، ولا أهميّة إحصائيّة لهذا التوزّع بين المجموعتين. **(جدول 7)**.

الجدول (7): مقارنة توزّع درجتيّ اعتلال الدماغ بنقص الأكسجة المتوسط الشدّة والشديد في كل من المجموعتين

			المجموعة		
درجة HIE			Placebo n = 20	Treatment n = 22	p value
	درجة II	العدد	11	13	0,789
		النسبة المئوية	55	59,09	
	درجة III	العدد	9	9	
		النسبة المئوية	45	40,91	

عند مقارنة توزّع الاختلاجات، والسيطرة عليها بمضاد اختلاج واحد بين المجموعتين، لم يُلاحَظ وجود أهميّة إحصائية في توزّع وجود الاختلاجات قبل تطبيق المركّب الدوائيّ بين المجموعتين، لكنّ نسبة الاستجابة لمضاد اختلاج واحد، كانت أفضل في مجموعة العلاج (63,63% مقابل 33,33%)، ولم يكن هذا الاختلاف مهمّاً إحصائيّاً. (جدول 8)

الجدول (8): مقارنة توزع الاختلاجات واستجابتها لمضاد اختلاج واحد بين المجموعتين

			المجموعة		
			Placebo n = 20	Treatment n = 22	p value
وجود اختلاجات قبل تطبيق المركب الدوائي	لا	العدد	14	11	0,187
		النسبة المئوية	70	50	
	نعم	العدد	6	11	
		النسبة المئوية	30	50	
السيطرة على الاختلاجات بمضاد اختلاج واحد	لا	العدد	4	4	0,115
		النسبة المئوية	66,66	36,36	
	نعم	العدد	2	7	
		النسبة المئوية	33,33	63,63	

مقارنة زمن بدء التغذية الفمويّة عن طريق الأنبوب الأنفيّ المعديّ وزمن بدء التغذية الفمويّة بالمص بين المجموعتينّ:

لوحِظ وجود فروق هامّة من الناحية الإحصائيّة فيما يتعلّق بزمن بدء التغذية بالأنبوب الأنفيّ المعديّ وزمن بدء التغذية بالمصّ بين مجموعتيّ الدراسة (p value< 0,05)، حيث وجدنا أنّ متوسط زمن بدء التغذية بالأنبوب الأنفيّ المعديّ كان أسرع في مجموعة العلاج بيومين تقريباً منه في مجموعة الغفل (5,2 يوم مقابل 6,87 يوم)، وكذلك كان متوسط زمن بدء التغذية بالمصّ أسرع بستة أيام في مجموعة العلاج منه في مجموعة الغفل (11 يوم مقابل 17 يوم) (جدول 9).

الجدول (9): مقارنة زمن بدء التغذيّة بالأنبوب الأنفيّ المعديّ وزمن بدء التغذيّة بالمصّ بين مجموعتيّ الدراسة

			المجموعة		
			Placebo n = 20	Treatment n = 22	p value
زمن بدء التغذية بالأنبوب الأنفي المعدي	يوم	المتوسط	6,87	5,20	**0,0495**
		الانحراف المعياري	2,36	2,42	
زمن بدء التغذية الفموية بالمص	يوم	المتوسط	17	11	**0,0124**
		الانحراف المعياري	6,4	6	

- **مقارنة اكتمال التغذية الفموية بالمصّ بين المجموعتين:**

وجدنا أنّ نسبة الولدان الذين حصلوا على حاجتهم التامّة من التغذية عن طريق المصّ أعلى في مجموعة العلاج (68,18% مقابل 35%)، مع فارق إحصائيّ هامّ (p value< 0,05) (جدول10)

الجدول (10): مقارنة اكتمال التغذية الفموية بالمص بين المجموعتين

		المجموعة		
		Placebo n = 20	**Treatment n = 22**	**p value**
اكتمال التغذية الفموية بالمص	العدد	7	15	**0,032**
	النسبة المئوية	35	68,18	

مقارنة الفحص العصبيّ عند التخريج بين المجموعتين:

اعتُبِر الفحص العصبيّ مقبولاً عند الوليد، بتوفّر اثنين طبيعيين على الأقلّ من معايير الفحص السريريّ العصبيّ الثلاثة (مقويّة عضلية، منعكس مورو، منعكس المص)، وكانت النتيجة أفضل في مجموعة العلاج منها في مجموعة الغفل، بنسبة مئويّة (77,78% مقابل 35,71%)، وبدلالة إحصائيّة هامّة (0,016=p value)

الجدول (12): مقارنة الفحص العصبي عند التخريج بين المجموعتين

			المجموعة	
			Placebo n = 14	**Treatment n = 18**	**p value**
الفحص العصبي عند التخريج	غير طبيعي	العدد	9	4	**0,016**
		النسبة المئوية	64,29	22,22	
	مقبول	العدد	5	14	
		النسبة المئوية	35,71	77,78	

مقارنة نتائج التصوير بالأمواج فوق الصوتيّة للدماغ بين المجموعتين:

أُجرِي التصوير بالأمواج فوق الصوتيّة للدماغ لجميع الولدان بعمر 24 ساعة في مجموعة العلاج، وكانت النتيجة غير طبيعيّة (وذمة دماغية بدرجات مختلفة) عند 12 وليد من أصل 22 (54,55%)، بينما أُجري ل 19 وليداً من 20 في مجموعة الغفل، وكانت النتيجة غير طبيعيّة عند 11 وليداً (57,89%)، ولا أهمية إحصائيّة لهذه الفروق بين المجموعتين. وعند إعادة التصوير بالأمواج فوق الصوتيّة للدماغ بعمر أسبوع، ل 20 وليد من 22 في مجموعة العلاج بسبب وفاة وليدين منهم قبل عمر أسبوع، كانت النتيجة غير طبيعيّة (تراجع المادة البيضاء حول البطينات الدماغية) عند 7 ولدان (35%)، بالمقابل أُعيد ل 16 وليد من 19 في مجموعة الغفل بسبب وفاة ثلاثة ولدان أيضاً، وكانت النتيجة غير طبيعيّة لدى 8 ولدان منهم (50%)، ولم يكن للفروق في التحسّن بنتيجة التصوير بالأمواج فوق الصوتيّة بين مجموعتي الدراسة أهميّة إحصائيّة (جدول 13)

الجدول (13): مقارنة نتائج التصوير بالأمواج فوق الصوتيّة للدماغ بين المجموعتين

			المجموعة		
			Placebo n = 19	**Treatment n = 22**	**p value**
دراسة الدماغ بالأمواج فوق الصوتية بعمر ٢٤ ساعة	غير طبيعي	العدد	11	12	0,829
		النسبة المئوية	57,89	54,55	
	طبيعي	العدد	8	10	
		النسبة المئوية	42,11	45,45	
دراسة الدماغ بالأمواج فوق الصوتية بعمر أسبوع			**n = 16**	**n = 20**	0,364
	غير طبيعي	العدد	8	7	
		النسبة المئوية	50	35	
	طبيعي	العدد	8	13	
		النسبة المئوية	50	65	

مقارنة تركيز مغنزيوم المصل الذي أُجري بعمر ٤٨ ساعة بين المجموعتين:

وجِدنا أنّ متوسط تركيز المغنيزيوم في مجموعة العلاج (3,05±0,30) مغ/دل، لا يترافق هذا التركيز المصليّ عادة مع آثار جانبيّة مهمة، وفعلاً لم يُلاحَظ أثناء المتابعة السريريّة أي اختلاط خلال تسريب (MgSO4) لجميع الولدان، وبالتالي فان هذا التركيز المصليّ يعكس أمان الجرعة التي طُبّقت، كما عكست النتائج السابقة فعالية هذه الجرعة. أما متوسط تركيز المغنزيوم في مجموعة الغفل (1,89±0,26) ملغ/دل، وهو ضمن المجال الطبيعيّ لتركيز مغنزيوم المصل. وعند مقارنة المتوسط بين المجموعتين، لُوحِظ أنّ هذا الفرق هامّ من الناحية الإحصائيّة (p value=0,0001)، كنتيجة طبيعيّة لتسريب (MgSO4) لإحدى المجموعتين (جدول 14)

الجدول (14): مقارنة متوسط تركيز مغنزيوم المصل بين المجموعتين

		المجموعة		
		Placebo	**Treatment**	**p value**
تركيز مغنزيوم المصل مغ/دل	المتوسط	1,89	3,05	0,0001
	الانحراف المعياري	0,26	0,30	

مقارنة نسبة الوفيّات بين المجموعتين:

رغم أن عدد الوفيات أقلّ في مجموعة العلاج (4 ولدان من أصل 22)، و(6 ولدان من أصل 20) في مجموعة الغفل، بنسب مئوية (18% مقابل 30%)، لم يكن لهذا الاختلاف أهميّة من الناحية الإحصائيّة (جدول 11)

الجدول (11): مقارنة نسبة الوفيات بين المجموعتين

		المجموعة		
		Placebo n = 20	**Treatment n = 22**	**p value**
الوفيات	العدد	6	4	0,369
	النسبة المئوية	30	18,18	

النتائج والمناقشة:

شملت الدراسة 42 مريضاً كانوا قد قبلوا في وحدة العناية بالخديج والوليد في مشفى تشرين الجامعيّ، ووزعوا على مجموعتي العلاج والغفل. لم تكن هناك فروق إحصائيّة هامّة في توزّع خصائص الولدان بين المجموعتين، من حيث الجنس، العمر عند القبول، العمر الحمليّ، طريقة الولادة، وزن الولادة، قيمة مشعر أبغار في الدقيقة الخامسة، غازات الدمّ الشريانيّة عند القبول.

كانت النسبة المئويّة للذكور أعلى من الإناث في عينة الدراسة (76%)، والنسبة المئويّة لعدد الولدان الذين ولدوا ولادة طبيعيّة أقلّ بشكل ملحوظ من الولادة القيصريّة (21,4%). عند تقدير درجة اعتلال الدماغ بنقص الأكسجة للولدان، كانت النسبة المئويّة ل HIE (درجة II) أعلى من HIE (درجة III) (57,2% مقابل 42,8%)، دون وجود أهميّة إحصائيّة لتوزّعهما بين مجموعتي الدراسة.

عند مقارنة النسبة المئويّة للولدان الذين تمّت السيطرة على الاختلاجات لديهم بمضاد اختلاج واحد، ونسبة الوفيات، ونتائج التصوير بالأمواج فوق الصوتيّة للدماغ بعمر أسبوع، كانت النسبة المئويّة أفضل قليلاً في مجموعة العلاج، لكن دون أهميّة إحصائيّة لهذه الفروق بين المجموعتين.

أمّا عند دراسة التغذية المعوية للولدان، فقد كانت أفضل في مجموعة العلاج، سواء بزمن بدء التغذية بالأنبوب الأنفيّ المعديّ، أو زمن بدئها عن طريق المص، أو اكتمال التغذية الفمويّة عن طريق المص، فالنسبة المئويّة للولدان الذين حصلوا على تغذيّة فمويّة كاملة بواسطة المص، في مجموعة العلاج 68% مقابل 35% في مجموعة الغفل، مع دلالة إحصائيّة هامّة **p value =0,032.**

وعند دراسة الفحص العصبيّ عند التخريج، لُوحِظ أنّ النسبة المئويّة للولدان الذين تخرّجوا بفحص عصبيّ مقبول، أفضل في مجموعة العلاج (77,78% مقابل 35,71%)، وبدلالة إحصائيّة هامّة p value =**0,016**. هذه النتائج تتوافق مع نتائج دراسة Bhat *et al.* في الهند بين عاميّ (2004–2006) على 40 وليداً ممن تعرّضوا لنقص أكسجة حول الولادة، بتطبيق ثلاث جرعات (250مغ/كغ/جرعة) من (MgSO4) خلال الأيام الثلاثة الأولى التالية للولادة، حيث لوحِظ تحسّن الحالة السريريّة للولدان عند التخريج من حيث (الفحص العصبيّ، التغذية الفموية بالمص)[15]. **كما توافقت مع** دراسة Hossain *et al.* في بنغلاديش عام 2010 على 50 وليداً شُخِّص لديهم اعتلال دماغ بنقص الأكسجة من الدرجة المتوسطة والشديدة، تلقّوا ثلاث جرعات (250مع/كغ/جرعة) من (MgSO4)

خلال الأيام الثلاثة الأولى للولادة، حيث توصّلت إلى وجود فعالية (MgSO4) من خلال تحسّن التغذية الفمويّة بالمص، والفحص العصبيّ عند التخريج، دون تأثير على نسبة الوفيات [16]. وفي دراسة Sreenivasa *et al.* في الهند، التي أُجريت بين عاميّ (2015–2016) على 100 وليد تعرّضوا لنقص أكسجة حول الولادة، بتطبيق جرعة 250 مع/كغ خلال الساعات الستة الأولى للولادة، ثمّ أُعيدت الجرعة نفسها بعمر 24 ساعة و48 ساعة. واعتبرت الدراسة أنّ التسريب الوريديّ (MgSO4)، ذو فعالية جيّدة في تحسين الحالة السريريّة للوليد على المدى القريب، من خلال السيطرة على الاختلاجات بمضاد اختلاج واحد، والتغذية الفمويّة، والفحص العصبيّ عند التخريج، لكن نسبة الوفيات كانت متقاربة في المجموعتين [17]. لم تتوافق هذه الدراسة مع دراستنا من حيث نسبة الولدان الذين تمّت السيطرة على الاختلاج لديهم بمضاد اختلاج واحد (96% في مجموعة العلاج)، وبدلالة إحصائيّة هامّة p value <0,05، كذلك الأمر في نسبة الولدان الذين تحسّنت نتائج التصوير بالأمواج فوق الصوتيّة لديهم (72% في مجموعة العلاج)، وبدلالة إحصائيّة هامّة لكن توافقت مع دراستنا بأهمية نسبة الولدان الذين تخرجوا بفحص عصبي مقبول (74,5% في مجموعة العلاج)، وبالتغذية الفموية الباكرة عن طريق المص (72% في مجموعة العلاج)**{17}**.

أما دراسة Gathwala *et al.* في الهند لعام 2010 على 40 وليداً، التي طُبِّقت (MgSO4) بجرعة 250مغ/كغ خلال الساعات الستة الأولى للولادة، ثمّ جرعة 125مع/كغ بعمر 24 ساعة وبعمر 48 ساعة، لم يُلاحَظ فيها اختلاف في نسبة الوفيّات، أو تحسّن نتائج التصوير بالطبقيّ المحوريّ وEEG بين المجموعتين [18].

بشكل عامّ اتّفقت معظم الدراسات السابقة ودراستنا، بفعالية (MgSO4) في تحسين الفحص العصبيّ عند التخريج والتغذية الفمويّة عن طريق المص، دون تحسّن هامّ في نسبة البقيا (الوفيات)، واختلفت في جرعة (MgSO4) (250مغ/كغ، حيث كانت في دراستنا (200مغ/كغ)، مع ملاحظة أنّ دراسة Sreenivasa *et al.* وحدها، كانت قد أظهرت تحسّناً هامّاً في نتائج التصوير بالأمواج فوق الصوتيّة للدماغ لصالح مجموعة العلاج (علماً أن بعضها اعتمد على التصوير بالطبقيّ المحوريّ للدماغ)، وأيضاً في نسبة السيطرة على الاختلاجات.

لم نلاحَظ أيّة آثار جانبيّة، عند تطبيق (MgSO4) على الولدان، وهذا يتّفق مع متوسط تركيز المغنزيوم، الذي حصلنا عليه بعد معايرة مغنزيوم المصل بعمر 48 ساعة (3,05±،0,30) مغ/دل.

من كل ماسيق يمكن القول أن نسبة الولدان الذين حصلوا على تغذية فمويّة كاملة عن طريق المص، والذين تخرّجوا بفحص عصبيّ مقبول، أفضل بشكل واضح في مجموعة العلاج، إضافة الى أرجحية نسبة الولدان الذين تمّت السيطرة على الاختلاج لديهم بمضاد اختلاج واحد، وتحسن نتائج متابعتهم بالأمواج فوق الصوتيّة للدماغ في مجموعة الدراسة بالمقارنة مع مجموعة الغفل. كما بينت دراستنا أن تطبيق (MgSO4) بجرعة (200مع/كغ) فعّال وآمن، إذ لم تُلاحَظ آثار جانبيّة تُذكَر عند تسريبه للولدان.

الاستنتاجات والتوصيات:

1–التسريب الوريدي ل(MgSO4) عند الولدان الذين تعرّضوا لنقص الأكسجة حول الولادة، مع علامات اعتلال الدماغ بنقص الأكسجة من الدرجة المتوسطة أو الشديدة، بالجرعة التي اعتُمدَت في الدراسة.

2–إجراء دراسة لاحقة لتقييم فعالية (MgSO4) على المدى البعيد.

References:

1. Perinatal asphyxia and hypoxic ischemic encephalopathy – the current situation. **Article (PDF Available)** · April 2017
2. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. Curr Res Anest Anal. 1953;32(4):260–267.
3. Apgar V, Holaday DA, James LS, Weisbrot IM, Berrien C. Evaluation of the newborn infant; second report. J Am Med Assoc. 1958;168(15):1985–1988.
4. Gomella T, Cunningham M, Eyal F. Chapter 119. Neonatology, Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs. 7th ed. 2013; 805:814.
5. Volpe JJ. Neurology of the newborn. 4th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001, pp. 217-76.
6. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal Encephalopathy Following Fetal Distress. A Clinical and Electroencephalographic Study. Arch Neurol. 1976;33(10):696-705.
7. Levene, M.I., et al., Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. Lancet, 1986. 1(8472): p. 67-9.
8. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. Early Hum Dev. 2010;86:329-38.
9. 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. [Medline].
10. Patel J, Edwards AD. Prediction of outcome after perinatal asphyxia. *Curr Opin Pediatr*. 1997 Apr. 9(2):128-32. [Medline].
11. Nowak, L. P., Bregestovski, P., Ascher, P., Herbert, A. & Prochiantz, A. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse. Nature 307. 462_465. February 1984.
12. Velasco M, Rojas-Quintero J, et al. Excitotoxicity: An Organized Crime at The Cellular Level. Journal of Neurology and Neuroscince. Vol. 8 No. 3: 193. June 28, 2017.
13. Iseri, L.T. and J.H. French. "Magnesium: nature's physiologic calcium blocker". *American Heart Journal* Vol. 108, No. 1 (1994): 188–193.
14. Portman RJ, Carter BS, Gaylord MS, Murphy MG, Thieme RE, Merenstein GB. Predicting neonatal morbidity after perinatal asphyxia: a scoring system. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(1): 174 –182.
15. Bhat MA, Magnesium sulfate in severe perinatal asphyxia: a random- ized, placebo-controlled trial. Pediatrics. 2009;23(5):764-9.
16. Hossain MM, Mannan MA, *et al.* Short-term outcome of magnesium sulfate infusion in perinatal asphyxia. Mymensingh Med J. 2013 Oct;22(4):727-35.
17. Sreenivasa B, Lokeshwari K, Nivil Joseph. Role of magnesium sulphate in management and prevention of short term complications of birth asphyxia. Sri Lanka Journal of Child Health, 2017; 46(2): 148-151.
18. Gathwala G, Khera A, Singh J, Balhara B. Magnesium for neuroprotection in birth asphyxia. J Pediatr Neurosci. 2010; 5(2): 102–104. doi: 10.4103/1817-1745.76094. [PubMed]