

Manuela Cucerea¹, Laura Suci¹, Elena Moldovan², Raluca Marian¹, Simon Marta¹
ASFIXIA PERINATALĂ: PUTEM ANTICIPA ȘI AMELIORA EFECTELE?

¹ Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu-Mureș

² Institutul de Boli Cardiovasculare și Transplant Tîrgu-Mureș

SUMMARY

PERINATAL ASPHYXIA: WE CAN ANTICIPATE AND AMELIORATE THE EFFECTS?

Key words: perinatal asphyxia, hypoxic-ischemic encephalopathy, term newborn.

Introduction: *Despite the progress in monitoring the fetus in utero and broadening knowledge of the pathophysiology, asphyxia at birth remains a very topical issue due to the impact on the immediate and late outcome prognosis. Posthypoxic impairment of the brain is the most serious consequence of perinatal asphyxia, causing the clinical outline of hypoxic-ischemic encephalopathy, resulting in cerebral palsy.*

Case presentation: *authors expose the cases of two term newborns who presented birth asphyxia, who have received a similar treatment, but had a different short term outcome. The first case was a newborn of diabetic and hypertensive mother which subsequently developed multicystic encephalomalacia. The second case, which suffered an acute asphyxia due to maternal intrapartum hypotension had a favorable outcome, with normal neurological examination at discharge.*

Conclusion: *anticipating the effects of perinatal asphyxia is difficult, but the presence of seizures, early and persistent pathological changes on electroencephalogram, cerebral edema detected by ultrasounds and abnormal neurological examination at discharge can be considered poor prognostic factors.*

REZUMAT

Cuvinte cheie: asfixie perinatală, encefalopatie hipoxic-ischemică, nou-născut matur.

Introducere: *În ciuda progreselor făcute în monitorizarea fătului in utero și a lărgirii orizontului cunoașterii fiziopatologiei, asfixia la naștere continuă să rămână o problemă de mare actualitate datorită răsunetului asupra prognosticului imediat și îndepărtat. Afectarea posthipoxică a creierului este consecința cea mai gravă a asfixiei perinatale, determinând conturarea tabloului clinic de encefalopatie hipoxic-ischemică, având ca urmare paralizia cerebrală.*

Prezentări de caz: *autorii expun cazurile a doi nou-născuți la termen care au prezentat asfixie la naștere, care au beneficiat de o atitudine terapeutică similară, dar care au avut o evoluție precoce diferită. Primul caz este al unui nou-născut din mamă diabetică și hipertensivă care a dezvoltat ulterior encefalomalacie multichistică. Al doilea caz, care a suferit o asfixie acută pe fondul hipotensiunii materne postanestezie a avut o evoluție favorabilă, examenul neurologic fiind normal la externare.*

Concluzii: *anticiparea efectelor asfixiei perinatale este dificilă, dar prezența convulsiilor, a modificărilor EEG precoce și persistente, a edemului cerebral detectat prin ETF, precum și examenul neurologic anormal la externare pot fi considerați factori de prognostic nefavorabil.*

Introducere. Tranziția la viața extrauterină este un proces complex și stresant prin care se realizează trecerea de la dependența placentară a schimburilor gazoase fetale la autonomia respiratorie neonatală, respectiv de la hipoxemia relativă intrauterină la hiperoxemia relativă postnatală. Oxigenul este vital pentru procesele metabolice ale organismelor vii, iar întreruperea temporară disponibilității acestuia implică trecerea bruscă de la metabolismul aerob eficient la cel anaerob ineficient, cu repercursiuni variabile asupra evoluției neonatale, până la deces.^[1]

Privarea de oxigen (hipoxia) și/sau diminuarea perfuziei (ischemia) la nivelul diferitelor organe, apărute

simultan sau succesiv vor contura tabloul asfixiei perinatale. Nu există un consens unanim acceptat în ceea ce privește definiția asfixiei perinatale. Scorul Apgar de sine stătător și acidoza metabolică izolată, s-au dovedit a avea o valoare predictivă slabă pentru leziunile cerebrale perinatale semnificative, sugerându-se asocierea acestora cu acidoza metabolică, mai degrabă decât cu acidoza respiratorie.^[2,3,4] Conform Academiei Americane de Pediatrie (AAP) și a Colegiului American de Obstetrică și Ginecologie (AOGC) vorbim despre asfixie atunci când următoarele criterii sunt îndeplinite: acidoză metabolică sau mixtă reflectată prin pH < 7 și EB > -12 mmol/L în sângele recoltat din cordonul ombilical, scor Apgar < 3

la 5 minute, simptomatologie neurologică (convulsii, comă, hipotonie), disfuncție multiorganică.^[5,6] Tendința actuală este de a defini asfizia la naștere doar când nou-născutul dezvoltă encefalopatie hipoxic-ischemică (EHI), respectiv handicap pe termen lung, această abordare fiind considerată mai fiabilă decât raportarea la alți markeri perinatali ai asfiziei.^[7] De fapt, creierul neonatal este organul cu rata metabolică cea mai crescută, fiind deosebit de vulnerabil la hipoxie-ischemie, care poate determina perturbarea până la anulare a autoreglării fluxului sanguin cerebral, cu risc ischemic/hemoragic consecutiv. Dezvoltarea leziunilor cerebrale după insulta hipoxic-ischemică are un aspect bifazic. Mecanismul patogenic care stă la baza leziunilor hipoxic-ischemice acute este privarea de glucoză și oxigen care provoacă un deficit energetic urmat de inițierea unei cascade de procese biochimice având ca rezultat moartea celulară imediată (necroza). Reoxigenarea - condiție esențială pentru supraviețuire - poate duce la recuperare parțială dar și la continuarea alterării metabolismului cerebral prin utilizarea căilor metabolice alternative, prelungind deficitul energetic (rată scăzută de formare a ATP), acumularea lactatului (scăderea pH-ului) și/sau generarea stresului oxidativ prin producerea de specii reactive de oxigen (ROS) care în final vor determina moartea celulară tardivă (apoptoză).^[1,8]

Asfizia perinatală poate surveni in utero, în timpul travaliului și al nașterii, sau în perioada postnatală imediată. Incidența este variabilă, între 2-6/1.000 născuți la

termen.^[9,10] La nivel mondial, asfizia perinatală este o cauză majoră de deces neonatal și de leziuni cerebrale, care depind de gradul insultei, de perioada de timp în care respirația normală este restabilă și de maturitatea sistemului nervos central. Astfel, 15%-20% dintre nou-născuții afectați decedează postnatal, iar 25% vor dezvolta sechele neuropsihice severe și permanente.^[8,10,11] În funcție de clasificarea clinică a encefalopatiei hipoxic-ischemice după Sarnat&Sarnat, complicațiile ulterioare sunt variabile: asfizia severă este asociată cu paralizie cerebrală, retard mintal, și epilepsie, în timp ce asfizia ușoară/moderată este asociată cu modificări cognitive și comportamentale (hiperactivitate, autism, deficite de atenție, coeficient de inteligență scăzut).^[5,12] Astfel, repercursiunile hipoxiei/ischemiei perinatale pot fi devastatoare și permanente, ridicând probleme majore pentru pacient, familie și societate, inclusiv costuri financiare importante. Se impun măsuri eficiente și fiabile pentru identificarea categoriilor de nou-născuți cu risc pentru sechele pe termen lung și intervenții terapeutice care pot ameliora prognosticul și calitatea vieții acestor pacienți. Pentru aceasta, se impune o bună urmărire a sarcinii, asistarea corectă a nașterii, resuscitarea adecvată și măsuri de neuroprotecție în primele ore postinsultă.^[5,13]

Prezentări de caz:

Prezentăm cazurile a doi nou-născuți cu asfizie perinatală, care deși au beneficiat de o atitudine terapeutică asemănătoare, au avut o evoluție imediată diferită.

Tabel 1.

Date perinatale

	Caz 1	Caz 2
VG	37 săptămâni	40 săptămâni
GN	3680 g (LGA)	3800 (AGA)
Mama	29 ani, GI PI, diabet zaharat tip I și HTA indusă de sarcină	28 ani, GI PI, fără patologie
Sarcină	corect dispensarizată, membrane rupte cu 10 ore înaintea nașterii	corect dispensarizată, membrane rupte cu 5 ore înaintea nașterii
Suferință fetală	Bradycardie fetală	Nu
Naștere	cezariană pentru debut de suferință fetală, extragere dificilă a nou-născutului	cezariană pentru lipsă de progresie a prezentației
Anestezie maternă	peridurală	inițial peridurală, apoi anestezie generală pentru hipotensiune maternă
Scor Apgar	1/1, 3/5, 6/10, 8/15	1/1, 5/5, 5/10, 7/15, 9/20
Resuscitare	DCRS, stimulare tactilă, IOT, VPP timp de 5 minute cu FiO ₂ 40-100%, MCE timp de 2 minute	DCRS, stimulare tactilă, IOT, VPP timp de 10 minute cu FiO ₂ 40-100%
Prima respirație spontană eficientă	după 2 minute de VPP combinată cu MCE	după 10 minute de VPP
Gaze sanguine din cordonul ombilical	pH 6,84, pCO ₂ 83 mmHg, pO ₂ 19 mmHg, HCO ₃ ⁻ 5,1 mEq/L, EB -19,7 mmol/L	pH 6,86, pCO ₂ 98 mmHg, pO ₂ 16 mmHg, HCO ₃ ⁻ 6,9 mEq/L, EB -18,9 mmol/L
SaO ₂ la 5 minute	80%	85%
Detubare	după 10 minute de la naștere	după 10 minute de la naștere
Adaptare postnatală	detresă respiratorie scor Silverman 4, SaO ₂ 90%	detresă respiratorie scor Silverman 4, SaO ₂ 92%
Transfer în terapia intensivă	după 15 minute de la naștere	după 20 minute de la naștere

DCRS – dezobstrucție căi respiratorii superioare
IOT – intubație orotraheală

VPP – ventilație cu presiune pozitivă
MCE – masaj cardiac extern

Este vorba despre doi nou-născuți la termen, cazul 1- early term cu aspect de copil din mamă diabetică, cazul 2 cu VG 40 săptămâni, proveniți din sarcini urmărite. Nașterea s-a produs prin secțiune cezariană în ambele cazuri, dar indicația a fost diferită. La primul caz s-a intervenit pentru suferință fetală (bradicardie fetală), iar la al doilea caz s-a intervenit pentru lipsa de progresie a travaliului, dar după anestezie a intervenit un episod acut de hipotensiune maternă marcată. Scorul Apgar a fost mic la ambele cazuri. Resuscitarea s-a realizat conform protocolului, ambii nou-născuți necesitând IOT și VPP, primul necesitând și MCE. Res-

pirațiile spontane s-au instalat la 2 minute, respectiv la 10 minute după inițierea VPP, putând fi detubați la 10 minute după naștere. La ambii nou-născuți s-a decelat acidoză mixtă severă (pH<7) în sângele recoltat din cordonul ombilical. Postnatal au prezentat detresă respiratorie formă medie, fiind transferați în compartimentul de terapie intensivă neonatală.

Postnatal, cazul 1 a prezentat polipnee, bradicardie, hipotensiune arterială, hipoglicemie, oligo-anurie și tablou neurologic corespunzător stadiului Sarnat II de EHI. Cazul 2 a prezentat polipnee și un tablou neurologic minor, corespunzător stadiului Sarnat I.

Tabel 2.

Aspecte clinice și monitorizare în primele 24 de ore

		Caz 1	Caz 2
Examen clinic/ monitorizare	stare generală	alterată	mediocră
	tegumente	acrocianoză, echimoze diseminate, vernix abundent	palide
	detresă respiratorie	scor Silverman 4 (polipnee, geamăt discret, tiraj intercostal)	scor Silverman 4 (polipnee, geamăt discret, tiraj intercostal)
	ficat	în limite fiziologice	în limite fiziologice
	FR	66/minut	67/minut
	AV	100/minut	140/minut
	TAM	35 mmHg	48 mmHg
	SaO ₂	90%	94%
	FA	1/1 cm, normotensivă	2/2 cm, normotensivă
	glicemie	hipoglicemie	normală
diureză	< 1 ml/h	1,5 ml/h	
Examen neurologic inițial		Hipotonie marcată, generalizată, iritabilitate, plâns ascuțit, Moro incomplet (Sarnat II)	Hipotonie axială, hiperexcitabilitate (Sarnat I)
Examen cardiologic		Cardiomiopatie hipertrofică, FOP, CAP mic	FOP, CAP mic

Tabel 3-4.

Gazele sanguine în primele 24 de ore la cele două cazuri

Caz 1	la naștere	30 min	2 ore	4 ore	12 ore	24 ore
pH	6,84	7,04	7,21	7,35	7,37	7,37
pCO₂, mmHg	83	52	49	46	43	38
pO₂, mmHg	19	41	46	91	51	58
HCO₃, mEq/L	5,1	14,1	21,2	25,4	24,2	22,5
EB mmol/L	-22	-16,5	-6,7	-0,2	-0,4	-2,9
Lactat mmol/L	13,8	7,2	4,8	3,6	2,6	3,2
Caz 2	la naștere	30 min	2 ore	4 ore	12 ore	24 ore
pH	6,86	7,09	7,41		7,43	7,46
pCO₂, mmHg	98	58	22		45	41
pO₂, mmHg	16	49	59		52	62
HCO₃, mEq/L	6,9	15,9	18,7		21,2	22,9
EB mmol/L	-18,9	-12,6	-7,6		-3,1	-2,7
Lactat mmol/L	10	6,9	3,9		3,6	0,8

Deși analiza gazelor sanguine din cordonul ombilical au arătat o acidoză severă, în primele 24 ore, s-a reușit corectarea acidozei prin administrare de bicarbonat, la ambele cazuri.

Între 24-72 ore, la primul caz a persistat detresa respi-

ratorie, bradicardia, hipoglicemia și tabloul neurologic. La 72 de ore de viață, prezentat echivalențe convulsive pentru care a necesitat tratament anticonvulsivant asociat, reflexul de supt a fost absent, la fel și toleranța digestivă. La cazul 2 a persistat doar hiperexcitabilitatea.

Aspecte clinice și monitorizare între 24 -72 ore

		Caz 1	Caz 2
Examen clinic/ monitorizare	stare generală	mediocră	relativ bună
	detresă respiratorie	minimă	nu
	FR	60/minut	40/minut
	AV	80-100/minut	140/minut
	TAM	40 mmHg	50 mmHg
	SaO ₂	94%(oxigen 30%)	96%
	FA	normotensivă	normotensivă
	glicemie diureză	hipoglicemie 2 ml/h	normală 3 ml/h
Examen neurologic		Hipotonie marcată, generalizată, iritabilitate, plâns ascuțit, Moro incomplet (Sarnat II)	hiperexcitabilitate (Sarnat I)
Convulsii		Echivalențe convulsive (mioclonii, devierea globilor oculari, pedalare, apnee, desaturări)	nu
Apnee		da	nu
Reflex de supt		nu	da
Toleranță digestivă		nu	da

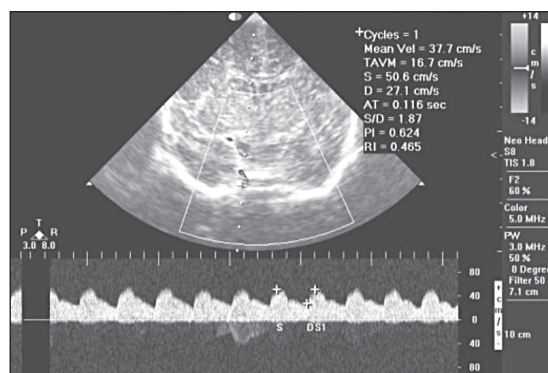
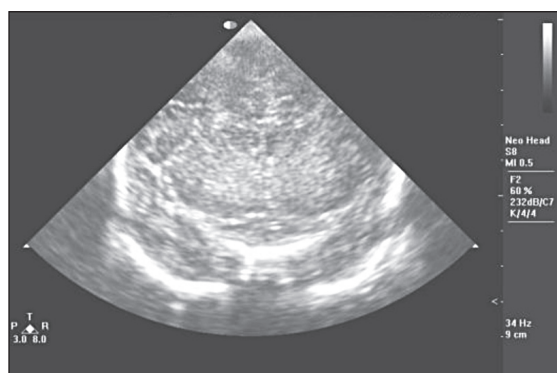


Fig.1-2. Ecografie transfontanelară (ETF) caz 1: edem cerebral, IR 0,47

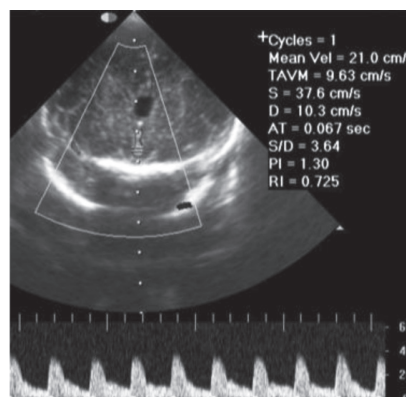
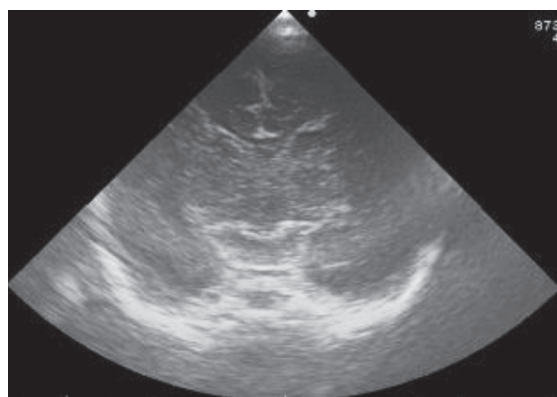


Fig.3-4. ETF caz 2: ventricoli laterali pensați, IR 0,72

La cazul 1 probele hepatice, ureea, creatinina, LDH au fost alterate peste 7 zile; înregistrarea EEG a relevat un traseu hipovoltat, iar ecografia transfontanelară a evidențiat edem cerebral și flux cerebral luxuros cu indice de rezistivitate (IR) scăzut în faza de reperfuzie. La cazul 2 examinările paraclinice au fost în limite normale.

Atitudinea terapeutică a fost asemănătoare în am-

bele cazuri, aceasta constând în restricție de lichide, alimentație parenterală, oxigenoterapie, stimulare minimă, corecția acidozei cu bicarbonat, tratament neuroprotector disponibil (sulfat de magneziu i.v. și Fenobarbital i.m.) Primul caz a necesitat tratament diuretic și anticonvulsivant asociat, precum și corticoterapie pentru scăderea edemului cerebral.

Tabel 5.

Examinări paraclinice		
	Caz 1	Caz 2
Modificări hematologice	nu	nu
Uree	↑ 7 zile (max 112 mg/dl)	normal
Creatinină	↑ 5 zile (max 1,3mg/dl)	normal
AST (GOT)	↑ 16 zile (max 180 U/L)	normal
ALT(GPT)	normal	normal
ALP (fosfataza alcalină)	307 U/L	normal
LDH	↑ 7 zile (max 1544 U/L)	normal
LCR	Pandy pozitiv, hematii ratatinate 5%, proteinorahie 980 mg/dl	-
EEG	traseu hipovoltat, fără semne de focar edem cerebral, hiperecogenitate difuză, IR 0,46 (5 zile)	fără anomalii de focar
ETF primele 72 h		ventricoli laterali pensați, IR 0,72

Tabel 6.

Atitudine terapeutică		
	Caz 1	Caz 2
Confort termic	da	da
Restricție de lichide	40ml/kg/zi + diureza zilei precedente	nu
Alimentație parenterală	totală 24 ore, parțială 10 zile	parțială 48 ore
Oxygenoterapie	cort cefalic 6l/minut 72 ore	cort cefalic 6l/minut 24 ore
Corecția acidozei (bicarbonat)	da	da
Corecția hipoglicemiei	da - 72 ore	nu
Diuretice	Furosemid - 72 ore	nu
Dexametazonă	da - 72 ore	nu
Vitamina B1 B6	da	da
Neuroprotecție	MgSO ₄ 250 mg/kg/zi 3 zile	da
	Fenobarbital 40 mg/kg/zi	
Tratament anticonvulsivant	Fenobarbital atac 20 mg/kg, apoi 5 mg/kg/zi 30 zile Fenitoin i.v.atac 15 mg/kg, apoi 5 mg/kg/zi 7 zile	nu
Alimentație enterală	Repaus digestiv 24 ore, gavaj 15 zile, gavaj/sân 5 zile, sân 15 zile	gavaj 2 zile, sân 8 zile

Tabel 7.

Externare		
	Caz 1	Caz 2
Durata spitalizării	36 zile	10 zile
Transfer în rooming-in	Ziua 21	Ziua 4-a
Alimentație exclusivă la sân	Ziua 21	Ziua 4-a
Examen neurologic externare	PC staționar de la naștere, hipotonie generalizată, ROT vii, police acoperit, reflex automat de mers absent	normal
ETF	ventriculomegalie, encefalomalacie multichistică, IR 0,68	normală, IR 0,71

Din cauza complicațiilor postasfixice, primul caz a necesitat o spitalizare prelungită, examenul neurologic la externare fiind modificat, iar ETF a evidențiat o encefalomalacie multichistică. Al doilea caz a avut o perioadă de internare mai scurtă, examenul neurologic și ETF la externare fiind normale.

Discuții

Deși ambii nou-născuți au avut la naștere scoruri Apgar mici iar măsurile de resuscitare și atitudinea

terapeutică ulterioară au fost similare, cei doi nou-născuți au avut o evoluție imediată diferită. Care au fost cauzele? Primul caz, provenit din mamă diabetică cu hipertensiune de sarcină a fost un nou-născut cu risc, care a prezentat și complicațiile acestei categorii cu risc (hipoglicemie, cardiomiopatie hipertrofică) pe lângă suferința fetală decelată antepartum. Al doilea caz a suferit un accident hipoxic acut cauzat de hipotensiunea maternă, dar care nu explică însă acidoza severă de la naștere, ridicând suspiciunea debutului



Fig. 5, 6, 7. ETF la externare Caz 1: Encefalomalacie multichistică

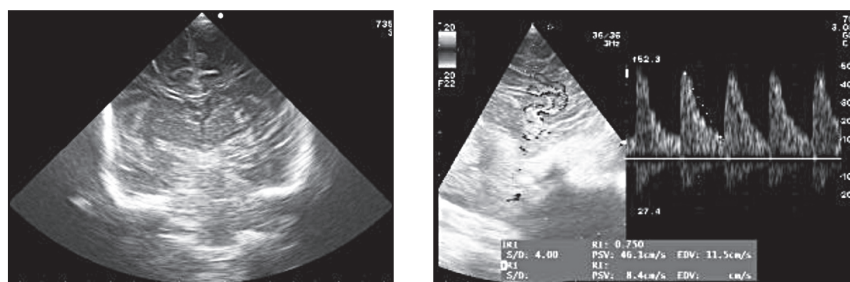


Fig. 8, 9. ETF la externare Caz 2: aspect normal, IR 0,75

suferinței fetale în timpul travaliului. În ambele cazuri resuscitarea a fost eficientă, răspunsul fiind rapid.

Se știe că *scorul Apgar* are o sensibilitate și specificitate scăzută în predicția paraliziei cerebrale, astfel încât 80% dintre cei cu un scor Apgar ≤ 7 la 5 minute au o evoluție fără invaliditate moderată sau severă ulterior.^[3] Unele studii au demonstrat că majoritatea nou-născuților care au nevoie de resuscitare semnificativă la naștere și nu prezintă semne de encefalopatie, recuperează rapid având o evoluție favorabilă. În schimb, nou-născuții cu encefalopatie moderată/severă intervenția neuroprotectoare trebuie să se instituie imediat.^[14] Alte studii au sugerat că evoluția ulterioară a nou-născuților cu asfixie perinatală fără encefalopatie clinică au totuși un risc crescut de a avea un IQ scăzut la vârsta de 8 ani.^[15,16]

În schimb, *scorul Apgar mic la 5 minute* combinat cu *acidoza metabolică* și cu *nivelul lactatului* poate îmbunătăți predicția EHI - fără însă a specifica gradul de severitate, fiind utilă monitorizarea pH-ului din scalpul fetal în timpul travaliului, pentru a interveni în timp util.^[17] La cazurile prezentate s-a asociat acidoza mixtă severă, pH-ul fiind ≤ 7 , EB > -12 mmol/L, fără a exista însă diferențe semnificative între cele două cazuri.

Din punct de vedere clinic, au existat diferențe semnificative între cele două cazuri. Primul a prezentat tabloul clinic al unei EHI moderate (Sarnat II), fiind prezente episoadele convulsive, în comparație cu cazul 2 unde acestea au lipsit. În cazul nostru, *prezența convulsiilor* a înrăutățit prognosticul, cu atât mai mult cu cât a fost nevoie de asocierea a două anticonvulsivante. În general, o treime din nou-născuții cu EHI moderată dezvoltă convulsii clinice, ameliorarea apărând treptat după cuparea acestora. Există studii care au arătat că prognosticul și evoluția copiilor cu asfixie perinatală depinde tocmai de prezența convulsiilor și

timpul necesar pentru a obține alimentația orală completă.^[18,19] Astfel, dacă la al doilea caz s-a ajuns la alimentație exclusivă la sân în 4 zile - putând fi îngrijit în rooming-in, la primul caz a fost nevoie de alimentație prin gavaj timp de 15 zile, ajungându-se la alimentație exclusivă la sân la 21 zile de viață.

Am constatat diferențe în ceea ce privește *aspectul traseului EEG* și al *ETF* în primele zile de viață între cele două cazuri. La primul caz, traseul EEG a fost persistent hipovoltat și asimetric comparativ cu al doilea caz, unde a fost normal. Un traseu EEG normal înregistrat în primele zile după naștere este asociat cu o dezvoltare normală la vârsta de 2 ani. În schimb, un EEG anormal la scurt timp după naștere care rămâne anormal, are probabil un prognostic prost.^[20] ETF a evidențiat modificări cerebrale la primul caz, respectiv hiperecogenitate difuză, pensarea ventriculilor laterali și IR foarte mic (0,48), aspect care s-a menținut 5 zile. După 14 zile de viață s-au decelat ventriculomegalie moderată și chisturi - inițial periventricular, apoi diseminate în masa cerebrală, de la lobul frontal la cel occipital - precum și mărirea spațiului interemisferic. La cazul 2, ETF din prima zi de viață a evidențiat doar pensarea ventriculilor laterali, dar cu IR normal. Edemul cerebral este prezent în primele 48 de ore după asfixie și poate fi evidențiat prin ETF, atât prin observarea în dinamică a ventriculilor laterali, cât mai ales prin măsurarea IR (doppler color), a velocităților sistolice (VS) și diastolice (VD) la nivelul arterelor cerebrale anterioară și mijlocie. Aceste măsurători pot sugera diagnosticul precoce al severității EHI. IR poate fi utilizat ca un indicator important al hemodinamicii cerebrale postasfixice.^[21]

În ceea ce privește atitudinea terapeutică, aceasta a fost asemănătoare. În lipsa echipamentului pentru hipotermie controlată, s-a recurs la alte modalități de

neuroprotecție respectiv la administrarea de sulfat de magneziu i.v. și fenobarbital i.m.

Unele studii au demonstrat că cea mai buna predicție a EHI la nou-născuții maturi se realizează prin examenul neurologic la externare, examenul clinic în prima zi după naștere, nefiind un bun predictor pentru evoluția ulterioară datorită unor factori care pot influența această evaluare (medicație sedativă, anticonvulsivantă, hipotermie).^[22] La primul caz, examenul neurologic la externare a fost modificat – persistând hipotonia, exacerbară reflexelor osteo-tendinoase și diminuarea reflexelor arhaice, în timp ce la al doilea caz, examenul neurologic la externare a fost normal.

Concluzii:

- factorii de risc asociați pot agrava prognosticul în evoluția nou-născutului afectat de hipoxie-ischemie perinatală
- scorul Apgar - datorită caracterului subiectiv, dar chiar și acidoza metabolică au o sensibilitate și specificitate scăzută în predicția EHI
- prezența convulsiilor, a modificărilor EEG precoce și persistente, a edemului cerebral detectat prin ETF, precum și examenul neurologic anormal la externare pot fi considerați factori de prognostic nefavorabil

Bibliografie

1. Herrera-Marschitz M, Morales P, Leyton L, et al. Perinatal asphyxia: current status and approaches towards neuroprotective strategies, with focus on sentinel proteins. *Neurotoxicity Research*. 2011;19(4):603-627.

2. Hermansen MC. The acidosis paradox: asphyxial brain injury without coincident academia. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:353–356.

3. Ruth VJ, Raivio KO. Perinatal brain damage: predictive value of metabolic acidosis and the Apgar score. *BMJ* 1988;297:24–27.

4. Malin GL, Morris RK, Khan KS. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340:c1471. doi:10.1136/bmj.c1471.

5. Morales P, Bustamante D, Espina-Marchant P, et al. Pathophysiology of perinatal asphyxia: can we predict and improve individual outcomes? *The EPMA Journal*. 2011;2(2):211-230.

6. American College of Obstetrics and Gynecology., Task Force on Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy., American Academy of Pediatrics. Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy: Defining the Pathogenesis and Pathophysiology. Edited by Washington, DC, American College of Obstetricians and Gynecologists, 2003.

7. G , Sikarwar S , Gupta S . The Correlation Of Clinical Perinatal Asphyxia With Counts Of NrbC/100 Wbc In Cord Blood . WebmedCentral OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY 2011;2(1):WMC001511

8. Ming-Chi Lai and San-Nan Yang, “Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy,” *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, vol. 2011, Article ID 609813, 6 pages, 2011.

9. de Haan M, Wyatt JS, Roth S, Vargha-Khadem F, Gadian D, Mishkin M. Brain and cognitive-behavioural development after asphyxia at term birth. *Dev Sci*. 2006;9:350–358.

10. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. 2010;86:329–338.

11. R. C. Vannucci and J. M. Perlman, “Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy,” *Pediatrics*, 1997, vol. 100, no. 6:1004–1014.

12. 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;166:645–654.

13. Ahearne CE, Boylan GB, Murray DM. Short and long term prognosis in perinatal asphyxia: An update. *World J Clin Pediatr*. 2016 Feb 8 ;5(1):67-74. doi: 10.5409/wjcp.v5.i1.67. eCollection 2016.

14. Odd DE, Whitelaw A, Gunnell D, Lewis G. The association between birth condition and neuropsychological functioning and educational attainment at school age: a cohort study. *Arch Dis Child* 2011; 96: 30-37.

15. Odd DE, Lewis G, Whitelaw A, Gunnell D. Resuscitation at birth and cognition at 8 years of age: a cohort study. *Lancet* 2009; 373:1615-1622.

16. Natarajan G, Shankaran S, Lptook AR, Pappas A, Bann CM, McDonald SA, Das A, Higgins RD, Hintz SR, Vohr BR. Apgar scores at 10 min and outcomes at 6-7 years following hypoxic ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98: F473-F479.

17. Rorbye C, Perslev A, Nickelsen C. Lactate versus pH levels in fetal scalp blood during labor - using the Lactate Scout System. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015: 1-5.

18. Glass HC, Glidden D, Jeremy RJ, Barkovich AJ, Ferrero DM, Miller SP. Clinical Neonatal Seizures are Independently Associated with Outcome in Infants at Risk for Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *J Pediatr* 2009; 155: 318-323.

19. Srinivasakumar P, Zempel J, Trivedi S, Wallendorf M, Rao R, Smith B, Inder T, Mathur AM. Treating EEG Seizures in Hypoxic Ischemic Encephalopathy: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2015; 136: e1302-e1309.

20. Murray DM, Boylan GB, Ryan CA, Connolly S. Early EEG findings in hypoxic-ischemic encephalopathy predict outcomes at 2 years. *Pediatrics* 2009; 124: e459-e467.

21. Shen W, Pan J-H, Chen W-D. Comparison of transcranial ultrasound and cranial MRI in evaluations of brain injuries from neonatal asphyxia. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(10):18319-18326.

22. Murray DM, Bala P, O'Connor CM, Ryan CA, Connolly S, Boylan GB. The predictive value of early neurological examination in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy and neurodevelopmental outcome at 24 months. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: e55-e59.