

**Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila,
București
Facultatea de Medicină Generală**

**ASFIXIA LA NAȘTERE.
CONSIDERAȚII CLINICE ȘI
ETIOPATOGENICE. STRATEGII
TERAPEUTICE
REZUMAT**

**Conducător științific:
Prof.Dr. Ioan Gherghina**

**Doctorand:
Dr. Magdalena Mogoș**

CAPITOLUL I: INTRODUCERE

Injuria cerebrală hipoxic-ischemică apărută în urma unui eveniment hipoxic peri/neonatal poate produce leziuni tisulare ireversibile și este asociată cu perturbarea majoră a echilibrului energetic cerebral. Hipoxia-ischemia determină sechele neurologice și cognitive severe pe termen lung la copiii supraviețuitori (encefalopatie hipoxic-ischemică, paralizie cerebrală, tetraplagie spastică, retard motor și/sau mental, hipoacuzie, convulsii).

Incidența fenomenului este crescută, între 1-4 cazuri la 1000 nașteri în țările dezvoltate, până la 16-18% în țările cu asistență medicală și socială precară, și o mortalitate estimată la 15-20% și în pofida eforturilor, strategiile terapeutice sunt încă prea puțin eficiente.

Este justificată așadar preocuparea susținută a grupurilor multidisciplinare din întreaga lume, reunind medici, cercetători, asistenți sociali, în vederea găsirii celor mai eficiente metode de identificare timpurie a nou-născutului cu risc crescut de dezvoltare a unei leziuni hipoxic-ischemice, ca și a terapiilor care să stopeze extinderea leziunilor.

Înțelegerea proceselor și mecanismelor moleculare care conduc la apariția și progresia injuriei hipoxic-ischemice oferă speranța unor strategii neuroprotectoare în perioada neonatală și a unor terapii farmacologice și non-farmacologice cu scopul de a obține reversibilitatea mecanismelor fiziopatologice activate de hipoxia-ischemia perinatală.

CAPITOLUL II: ETIOLOGIE. COMPLICAȚII

II.1 Etiologia asfixiei intrauterine

Asfixia la naștere se poate defini prin lipsa declanșării primei respirații imediat după naștere, consecința imediată a injuriei hipoxice-ischemice intrauterine sau intrapartum (¹).

- a) **Factori materni:** oxigenarea inadecvată a sângelui matern - hipotensiune maternă apărută în urma complicațiilor anesteziei spinale sau prin compresia venei cave și a aortei de către uterul gravid; hipertensiunea arterială maternă; contracții uterine puternice, sau relaxare inadecvată a uterului care conduce la bradicardie severă asociată cu hipotensiune arterială; boală cardiacă cianotică; boli pulmonare; infecții; diabetul zaharat; multiparitatea; carențe nutriționale (anemie); insuficiențe placentare de cauze numeroase (toxemie gravidică, postmaturitate); lichid amniotic meconial; hemoragie maternă; ruptură uterină; placenta *praevia*; *abruptio placentae*; col incompetent; polihidramnios; traumatism obstetrical (forceps, cezariană);
- b) **Factori fetal:** compresia mecanică a cordonului ombilical; prolaps de cordon ombilical; anomalii placentare cu afectarea circulației placentare și a aportului de sânge la făt; postmaturitate; retard de creștere al fătului (riscul de dezvoltare al unei leziuni hipoxic-ischemice este de 10 ori mai mare la dismatur; restricția de creștere intrauterină poate evolua către fetus hipoxic cronic, fără semnele clinice recunoscute ale disconfortului fetal, ca de exemplu bradicardia).

II.2 Etiologia asfixiei intrapartum

- prezența anormală (facială, pelvină, transversă);
- travaliu prelungit;
- travaliu precipitat prin administrarea de ocitocice sau prostaglandine;
- depresia centrului respirator prin anestezice și hipnotice administrate mamei;
- sindrom de detresă respiratorie idiopatică;
- imaturitatea plămânului fetal;
- obstrucția mecanică a căilor aeriene superioare prin aspirare de meconiu sau lichid amniotic;
- malformații care împiedică expansionarea plămânilor (hernie diafragmatică);

- hipotonia extremă a mușchilor respiratori – boala Werdnig-Hoffman cu debut intrauterin;
- hemoragie meningocerebrală – leziune dobândită în timpul travaliului, alături de hipoxie intervine elementul traumatic. La nou-născutul la termen sediul hemoragiei este diferit față de prematur (ruptură de sinus sagital cu hematom subdural, subarahnoidian, respectiv periventricular, intraparenhimatos, ventricular)

II.3 Etiologia asfixiei post- partum

- Anemie severă – suficientă pentru a scădea conținutul de oxigen al sângelui până la un nivel critic, în urma hemoragiei severe sau a unei boli hemolitice
- Anomalii congenitale (pulmonare sau cardiace) sau genetice;
- Șoc sever, ca rezultat al unei infecții grave, generalizate, pierdere masivă de sânge, hemoragie intracranială sau adrenală;
- Deficitul în saturarea arterială cu oxigen cauzată de eșecul stabilirii respirației atmosferice adecvate, determinat de leziuni / afecțiuni cerebrale, narcoză.

II.4. Complicațiile asfixiei

Toate organele pot fi afectate de evenimentul hipoxic, ceea ce poate determina insuficiență multiorganică: respiratorie, renală, hepatică, digestivă, miocardică, coagulopatie, leziuni cutanate (Tabelul 1). Afectarea renală este mai frecventă (31%) într-o cohortă studiată de Wayenberg și colaboratorii ⁽²⁾ în corelație cu pH-ul la naștere ⁽³⁾.

CAPITOLUL IV: CRITERII DE DIAGNOSTIC ALE ASFIXIEI PERINATALE

IV.1 Anamneza:

- eventuale complicații apărute în sarcină, în timpul travaliului sau al nașterii
- monitorizare tococardiografică
- status acido-bazic fetal
- scor Apgar la 5, 10 și 20 min
- patologie placentară

IV.2 Examenul clinic

Examenul clinic al nou-născutului este fundamental; se examinează nou-născutul din punct de vedere neurologic în toată perioada post-natală, se identifică dereglările metabolice asociate, se evaluează leziunile la nivelul altor organe.

Academia Americană de Pediatrie (AAP) și Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie (ACOG) au stabilit pe baza consensului internațional multidisciplinar (⁴,⁵), criteriile esențiale de diagnostic ale asfixiei intrapartum, ce trebuie îndeplinite simultan:

1. evidențierea acidozei metabolice fetale pre-partum în sângele arterial ombilical sau post-partum precoce (în prima oră de viață): $\text{pH} < 7,00$, deficit bazic ≥ 12 mmol/L
2. encefalopatie precoce moderat – severă la un nou-născut cu vârsta gestațională ≥ 34 săptămâni
3. paralizie cerebrală de tip tetraplagie spastică sau diskinetică
4. excluderea altor cauze: traumatisme, boli de coagulare, patologie infecțioasă, afecțiuni genetice

Acestor criterii esențiale li se adaugă criterii care luate în ansamblu sugerează prezența unui eveniment hipoxic intrapartum, fără însă a fi specifice acestuia când sunt manifeste singular:

1. existența unui eveniment hipoxic „santinelă” survenit înaintea sau în timpul travaliului
2. alterarea bruscă și prelungită a ritmului cardiac fetal apărută în timpul evenimentului hipoxic (bradicardie, decelerare tardivă, trasee plate nemodulate, tahicardia fixă)
3. scor Apgar între 0 și 3 la 5 minute după naștere
4. afectarea multiorganică precoce (cu debut la 72 ore de la naștere)

5. imagistica neonatală (RMN) evidențiază anomalii nefocalizate

Tabloul clinic al nou-născutului la termen cu encefalopatie hipoxic ischemică se regăsește în Tabelul 2.

Semne	Stadiul I	Stadiul II	Stadiul III
Nivelul de conștiență	Hiperalert	Letargic	Stupor, comă
Tonus muscular	Normal	Hipotonic	Flasc
Postura	Normal	Flexat	Decerebrat
Reflex tendon/ clonus	Hiperactiv	Hiperactiv	Absent
Mioclonii	Prezent	Prezent	Absent
Pupile	Midriaza	Mioza	Inegale, reflexe slabe
Convulsii	Nu	Uzuale	Decerebrare
EEG	Normal	Voltaj scăzut cu modificare spre activitate convulsivă	Supresia vârfulilor către Izoelectric
Durată	< 24h	24 – 14 zile	Zile, săptămâni
Prognostic	Bun	Variabil	Deces, deficite severe

Tabel 1 – Encefalopatia hipoxic-ischemică la nou-născutul la termen (modificat după Sarnat și Sarnat⁶)

Raportul de cauzalitate dintre asfixia intra-partum și un handicap neurosenzorial permanent asociază trei criterii clinice și biochimice care trebuie îndeplinite simultan (⁷):

1. evidențierea unui episod intrapartum acut cu alterarea ritmului cardiac fetal
2. prezența markerilor biologici ai asfixiei
3. encefalopatie neonatală

IV.3 Explorări paraclinice

IV.3.1 Cordocenteză

Este o metodă invazivă. Stabilește hipoxia fetală și acidoza lactică (determinarea pH-ului sanguin, a gazelor sanguine și a lactacidemiei prenatale).

IV.3.2 Velocimetrie ombilicală Doppler

În cazul unui făt cu suferință generată de hipoxie examenul ultrasonografic ombilical arată viteza undei diastolice redusă, absentă sau inversată în aorta fetală sau artera ombilicală. Se evidențiază rezistență vasculară fetală crescută: impedanța placentară ombilicală este atât de crescută încât componenta diastolică indică fluxul în direcția opusă; aceasta este o indicație a hipoxiei intrauterine severe și a restricției creșterii intrauterine (⁸).

IV.3.3 Echografie transfontanelară

Alături de alte tehnici imagistice (tomografie computerizată, RMN), echografia transfontanelară oferă informații valoroase privind statusul neurologic al nou-născutului cu asfixie perinatală. Modificările parametrilor hemodinamici ai circulației cerebrale orientează diagnosticul și stadializarea hemoragiei intracraniene și prognosticul imediat și pe termen lung al afecțiunii (^{9, 10, 11, 12}) (Fig. 7, 8). Datorită accesibilității, a specificității și sensibilității crescute, ultrasonografia Doppler a devenit o metodă de elecție în patologia neurologică a nou-născutului (^{13,14}), cu sensibilitate și acuratețe similare tomografiei computerizate (¹⁵).

Determinarea modificărilor neurologice prin înregistrarea echografică transfontanelară în primele ore de la naștere a nou-născutului cu asfixie poate fi un indicator timpuriu al evoluției HIE, ceea ce face posibilă intervenția în perioada ferestrei terapeutice (¹⁶).

Examenul Doppler cerebral standard se efectuează în plan coronal (6 secțiuni: anterior de coarnele frontale ale ventriculilor laterali; în planul coarnelor anterioare ale ventriculilor laterali; la nivelul nucleilor talamici și al ventriculului III; prin trigonul ventriculului lateral – glomusul; prin coarnele occipitale ale ventriculilor laterali; posterior de coarnele occipitale) și în plan sagital (5 secțiuni: sagitală mediană prin ventriculul III; parasagital prin ventriculul lateral; plexurile coroide; lateral de ventriculul lateral; secțiune sagitală externă) și evidențiază:

- pe secțiunea parasagitală mediană – fluxul sanguin la nivelul arterei carotide interne (ACI) și arterei cerebrale anterioare (ACA);
- determină vitezele maxime sistolică și diastolică;
- indicele de rezistivitate (IR) la nivelul ACA (valorile normale medii sunt: 0.75+/- 0,10);
- indicele de pulsilitate (IP) (valori normale medii 0,70+/-0,30);

Cele două efecte cerebrale majore care pot apărea secundar hipoxiei perinatale sunt hemoragiile peri- și intraventriculare, respectiv leucomalacia periventriculară (¹⁷)

Pe baza parametrilor hemodinamici înregistrați ultrasonografic se poate diagnostica și evalua gradul de severitate al injuriei (^{18, 19}):

- asfixie ușoară și moderată - IR și IP scade;
- asfixie severă - IR crește;
- asfixie foarte severă - IR crescut, cu flux diastolic inversat
- hemoragie intraventriculară – inițial IP este scăzut, crește în momentul producerii hemoragiei (vasospasm)
- hemoragii peri-intraventriculare la nou-născut
- leziuni ale substanței albe: leucomalaciile paraventriculare și infarctele cerebrale

IV.3.4 Tomografie computerizată (TC), rezonanță magnetică nucleară (RMN)

RMN furnizează informații detaliate asupra patternului leziunilor injuria cerebrală perinatală (^{20, 21, 22, 23}) și este un predictor excelent al evoluției copilului cu HIE (^{24, 25, 26}).

Leziunile ganglionilor bazali și talamici se asociază puternic cu apariția dizabilităților motorii, severitatea acestora fiind în strânsă dependență de întinderea leziunii.

Infarctul sever al materiei albe conduce la retard cognitiv, dar are repercursiuni mai puțin severe asupra funcțiilor motorii. Imaginile anormale în RMN clasic pot deveni evidente după câteva zile de la producerea injuriei, timp în care s-ar putea obține beneficii maxime în ceea ce privește reversibilitatea consecințelor acesteia. Confirmarea cât mai timpurie a locului și severității insultei ar abilita intervenția terapeutică țintită.

În acest sens, tehnicile RMN cu difuzie rapidă și-au arătat potențialul (^{27, 28, 29, 30}) (Figura 8, 9).

Modificările sunt evidente între zilele 1-4 de la naștere, semnalul anormal scade în intensitate până la finalul primei săptămâni, în timp ce pe RMN convențional se modifică tot mai mult.

a) T1-weighted spin echo convențională b); T2-weighted spin echo rapidă și c) hartă a urmelor de difuziune ADC; a, i – creștere anormală a SI la nivelul BGT și scădere anormală a SI în PLIC; ii- câteva focare mici de SI crescute în profunzimea corticalei (săgeți); b- SI

anormal scăzute la nivelul nucleilor lentiformi și al talamusului lateral; c- SI difuz scăzut de-a lungul BGT

a) T1-weighted spin echo conventională; b) T2-weighted spin echo rapidă și c) hartă a urmelor de difuziune ADC.

Abrevieri: SI – intensitatea semnalului; BGT – ganglia bazala și talamus; PLIC – limb posterior al capsulei interne; ADC – coeficient de difuziune aparent

IV.3.5 Electroencefalograma (EEG)

Diagnosticarea precoce a copiilor care vor dezvolta encefalopatie hipoxic-ischemică și convulsii în urma asfixiei perinatale rămâne un obiectiv dificil. După asfixia perinatală, nici condiția la naștere, nici gradul de acidoza metabolica nu prognozează apariția convulsiilor neonatale, care rămâne un eveniment neurologic semnificativ. Dezvoltarea neurologică pe termen lung este schimbată dramatic de convulsiile clinice, plasând nou-născutul în categoria cu encefalopatie moderat-severă (^{31, 32}). Convulsiile au fost definite ca o activitate ritmică repetitivă cu durata de peste 10 sec și început, mijloc și sfârșit distincte.

Studiile care prognozează convulsiile s-au bazat pe convulsii diagnosticate clinic și confirmate de înregistrările EEG intermitente. Totuși, este cunoscut că aproximativ 60% dintre convulsiile neonatale sunt subclinice și nu pot fi diagnosticate fără monitorizare EEG continua (³³), metoda care este standardul de aur în detectarea cu acuratețe a acestora.

EEG convențională este folosită de mult timp în unitățile de terapie intensivă neonatală pentru formularea prognosticului neurologic, identificarea leziunilor cerebrale, gradul de maturare cerebrală, demonstrarea statusului funcțional cerebral, a prezenței și numărului convulsiilor electrografice.

EEG rămâne cea mai bună metodă de predicție a evoluției neurologice în encefalopatia hipoxic-ischemică (^{34, 35}). Un traseu EEG normal sau cu modificări ușoare în primele 24 de ore de viață are o valoare predictivă pozitivă de 94% în prognosticul unei evoluții neurologice normale. Dimpotrivă, EEG modificate sever sau inactive au prognostic de deces sau de dizabilități grave de 100%. Anomaliile moderate sunt asociate cu sechele neurologice în aproximativ 60% din cazuri. Din păcate, multe maternități nu au acces fie la echipament, fie la interpretarea promptă a EEG.

Anomalii	Activitate
Normală /ușoare	Pattern normal pentru vârsta gestațională, inclusiv activitate slab anormală (asimetrii, hipovoltaj usor)
Moderate	Activitate discontinuă cu intervale între vârfuri sub 10 sec, asimetric sau desincronizare evidentă
Majore	Intervale de 10-60 sec, depresie severă, inexistența ciclurilor somn/veghe
EEG inactive	Activitate de fond sub 10 μ V, intervale între vârfuri peste 60 sec

Tabel 2 – Clasificarea activității EEG de fond (Pressler RM, 2001)³⁶

EEG amplitudinal-integrată (aEEG) este o metodă care câștigă popularitate printre neonatologi, deoarece simplifică monitorizarea cerebrală, fiind folosită din ce în ce mai mult pentru luarea deciziilor și determinarea criteriilor de includere în studii clinice randomizate.

aEEG prognozează cu acuratețe severitatea encefalopatiei și evoluția neurologică pe termen lung (³⁷) și folosită în trialurile clinice privind efectele neuroprotectoare ale hipotermiei. Are însă reproductibilitate slabă comparativ cu EEG continuă și nu permite localizarea patologiei și activității convulsiilor.

La nou-născutul la termen aEEG a fost folosită pentru determinarea prognosticului și tratamentului celor afectați de encefalopatie hipoxic-ischemică, convulsii, meningită și chiar boli congenitale de cord.

La nou-născutul prematur valorile de referință și patternul corespunzător vârstei gestaționale sunt în curs de a fi stabilite. Pe măsură ce sunt colectate date, valoarea predictivă a aEEG crește, în special în stabilirea injuriei cerebrale și a hemoragiei intraventriculare. Sensibilitatea și specificitatea aEEG este mărită de afișarea simultană a mai multor trasee EEG, ceea ce ajută interpretarea. Trebuie precauție în interpretarea datelor când pacientul este sub medicație sau personalul medical este mai puțin experimentat.

IV.4 Diagnosticul de laborator al asfixiei perinatale

Evenimentul hipoxic determină:

- modificări metabolice: hipoxemie; acidoză respiratorie – apar rapid (pH-ul poate scădea la mai puțin de 7 în numai 10 minute). Frația cerebrală a CPK este crescută în sânge și mai ales în LCR

- modificări neuro-metabolice și biochimice în HIE. În condițiile producerii unor leziuni cerebrale hipoxic-ischemice apare o cascadă de modificări neuro-metabolice și biochimice. Interesul actual este centrat asupra ideii că, în evoluția naturală a HIE ar putea exista o perioadă (fereastra terapeutică) în care s-ar putea înlătura / atenua modificările biochimice, înainte de apariția unor leziuni neuronale permanente.

Principalul efect al asfîxiei este exercitat asupra nivelului gazelor sanguine și a statusului acido-bazic, determinând hipercapnie (creșterea nivelului CO_2) și deficit bazic (scăderea pH-ului sanguin). Nivelul moderat crescut al CO_2 este asociat cu menținerea/creșterea fluxului sanguin cerebral prin creșterea concentrației perivascularare cerebrale de ioni de hidrogen. Hipercapnia determină de asemenea scăderea ratei metabolismului cerebral și scade afinitatea oxigenului pentru hemoglobină, rezultând o creștere a livrării de O_2 către țesuturi. Se demonstrează astfel un efect protector inițial al unei hipercapnii moderate asupra consecințelor asfîxiei. Menținerea condițiilor hipoxice determină scăderea severă a pH-ului intracelular, acidoză severă și deteriorarea țesutului cerebral.

IV.4.1 Statusul gazelor sanguine

Riscul imediat sau la distanță la care este supus fătul nu poate fi evaluat fără analiza de ansamblu a gazelor sanguine, pentru a face diferența dintre acidoza respiratorie și acidoza metabolică⁽³⁸⁾.

Determinarea gazelor sanguine arteriale furnizează informații importante despre gradul de oxigenare al fătului, respectiv al nou-născutului. Atât puls-oximetria, cât și monitorizarea transcutanată a oxigenului sunt tehnici extrem de utile pentru estimarea și monitorizarea oxigenării nou-născutului⁽³⁹⁾. Concentrația P_{aCO_2} reflectă balanța dintre producția metabolică a CO_2 și excreția prin ventilare. Valorile gazelor sanguine sunt în strânsă dependență de vârsta post-natală, valori scăzute ale P_{aO_2} și S_{aO_2} fiind întâlnite la prematur. Cea mai mare acuratețe în măsurarea concentrației gazelor sanguine constă în cateterizarea aortei prin artera ombilicală sau aortică. Riscurile acestei metode sunt legate de complicațiile trombotice sau infecțioase^(40, 41) și de hemodiluție, care poate conduce la obținerea unor valori fals scăzute ale P_{aCO_2} și bicarbonatului⁽⁴²⁾. Prelevarea intermitentă a probelor de sânge reduce pierderile de sânge, asigură concentrația optimă a probei, dar valorile P_{aO_2} se pot modifica semnificativ prin răspunsul la durere manifestat prin țipăt, și astfel valorile bazale pot fi supra- sau subevaluate⁽⁴³⁾.

Studii recente subliniază importanța condițiilor de prelevare a sângelui la făt sau nou-născut astfel încât să nu fie afectată validitatea rezultatelor⁽⁴⁴⁾. P_{O_2} normală a fătului se

situează între 20 – 30 mm Hg, corespunzător unei saturații medii în oxigen a hemoglobinei de ordinul 40 – 50%, în timp ce prematurul cu insuficiență respiratorie ar trebui să aibă valori ale P_{aO_2} între 50 – 80 mm Hg, iar nou-născutul la termen între 80 -100 mmHg, pentru a menține stabilitatea și a evita hipertensiunea pulmonară și retinopatia.

IV.4.2 pH-ul sanguin

Trebuie avut în vedere faptul că deficitul bazic este o valoare calculată, iar algoritmul de calcul poate modifica semnificativ rezultatul (⁴⁵).

Valorile normale și deviațiile standard ale deficitului bazic sanguin pentru nou-născutul la termen sunt:

- în artera ombilicală: $5,6 \pm 3,0$ mmol/L

- în vena ombilicală: $4,5 \pm 2,4$ mmol/L

În timpul travaliului se observă o diminuare fiziologică a pH-ului, valoarea medie în sângele arterial ombilical fiind 7,25 (-2 deviații standard: 7,12 - 7,15). Sângele arterial ombilical provine de la fetus, fiind dovada echilibrului acido-bazic, în timp ce sângele venos din cordonul ombilical provine din placentă și nu reflectă exact situația fetei. Din acest motiv alegerea „academică” este de prelevare a probei din artera ombilicală.

Se definește acidoza neonatală când pH-ul este mai mic de 7,15 în sângele arterial ombilical.

pH	7,35 – 7,45
HCO_3^-	20 – 28 mEq/l
P_{CO_2}	35 – 45 mmHg

Tabel 3 – Valori normale ale gazelor sanguine arteriale (⁴⁶)

IV.4.3 Lactatdehidrogenaza (LDH)

Nivelului lactacidemiei în sângele fetal este unul dintre primii parametri care se determină, alături de pH, atunci când se constată perturbări ale ritmului cardiac fetal în timpul nașterii. Studii recente evidențiază avantajele prelevării sângelui din scalpul fetal pentru determinarea lactacidemiei, identificând o rată de succes și o specificitate mai mare ale acestui marker în raport cu pH-ul (⁴⁷).

IV.4.4 Glicemia

Evenimentul hipoxic-ischemic determină scăderea rezervelor energetice datorită glicolizei accelerate, înregistrându-se nivele scăzute ale glicemiei.

IV.4.5 Natremia

Nou-născuții cu asfixie au nivele scăzute ale sodiului seric. Un studiu publicat de Gupta B.D. și colaboratorii (⁴⁸) arată că evenimentul hipoxic prelungit poate afecta ireversibil funcția renală, determinând necroză corticală. Subiecții studiați au prezentat o incidență semnificativ crescută a hiponatremiei ($132,82 \pm 5,73$ mEq/L), față de grupul de control ($135,82 \pm 3,99$ mEq/L, $p < 0,001$). Nivelele potasemiei au fost comparabile ($4,51 \pm 0,72$ față de $4,35 \pm 0,44$ mEq/L).

IV.4.6 Calcemia

Se observă hipocalcemie ca urmare a acumulării intracelulare exagerate de ioni de calciu.

IV.4.7 Compuși ai azotului

Hiperamoniemie - în cazul nou-născuților cu asfixie perinatală severă au fost detectate nivele ale ionilor de amoniu de 300-900 $\mu\text{g/mL}$ în primele 24 ore de viață. Hiperamoniemia este de obicei însoțită de valori crescute ale TGO (transaminaza oxaloacetic-glutamică) și are caracter prognostic, evoluțiile favorabile fiind corelate cu nivele normale ale acesteia.

Nitriți / nitrați - Permeabilitatea crescută a barierei hematoencefalice poate fi un factor agravant al progresiei leziunii și poate fi determinată prin măsurarea nitritilor/nitratilor în ser vs. lichid cefalorahidian (LCR) sau prin evaluarea raportului albumină plasmatică / albumină în LCR (⁴⁹).

IV.4.8 Malondialdehida

Produs stabil al peroxidării acizilor grași polinesaturați – este un parametru care poate fi măsurat în diferite fluide (plasmă, LCR), fiind un indicator al gradului de distrugere produs de radicalii liberi la nivel cerebral (⁵⁰). Au fost asociate valori crescute ale malondialdehidei cu encefalopatia hipoxic-ischemică, observându-se o relație de directă proporționalitate între nivelul ridicat al markerului și progresia bolii.

IV.4.9 Markeri enzimatici

Se determină un nivel crescut al CPK în ser și lichidul cefalorahidian; în puncție lombară se evidențiază lichid hipertensiv, xantocrom sau hemoragic, proteinorahie crescută (peste 1,5 g%).

IV.4.10 Citokine

Cascada de evenimente declanșată de injuria hipoxică la nivel celular generează și eliberarea de citokine: interleukine (IL-1 β , IL-6, IL-8), TNF- α , interferoni.

Studii experimentale efectuate pe șobolani imaturi au arătat o creștere explozivă a nivelului citokinelor în primele 6 ore după injuria hipoxic-ischemică. După injectarea intracerebrală a unui receptor agonist IL-1 se constată ameliorarea leziunii.

La nou-născutul cu asfixie, nivelele IL-1, IL-6, interferoni α, β, γ în LCR sunt corelate direct cu severitatea leziunii cerebrale (^{51,52}).

IV.4.11 Celule roșii nucleate

Evenimentul hipoxic provoacă un răspuns compensator sub forma unei eritropoieze exagerate, rezultatul fiind eliberarea în circulația fetală a celulelor roșii imature. Există studii care propun numărul de celule roșii nucleate (NRBC) din sângele ombilical fetal ca marker precoce al asfixiei perinatale, fie ca valoare de sine stătătoare, fie ca raport față de 100 celule albe (WBC) (⁵³). Raportul NRBC/100WBC este variabil, dar în general < 10 la nou-născutul normal. În cazul nou-născuților cu asfixie la naștere s-au constatat valori semnificativ crescute atât ale NRBC, cât și a raportului acestora față de 100 WBC, asociate cu severitatea asfixiei și cu un prognostic rezervat al evoluției ulterioare.

IV.4.12 Alți markeri biochimici ai leziunilor cerebrale perinatale

În pofida monitorizării perinatale, pot avea loc fenomenele specifice unui eveniment hipoxic-ischemic, perioada imediat următoare insultei fiind crucială, deoarece chiar în lipsa simptomatologiei clinice, sau a „normalității” parametrilor biochimici standard pot apărea distrugerii cerebrale, iar fereastra de intervenție terapeutică se va îngusta și mai mult (fereastra obișnuită este de 6-12 ore).

Tabel 4 – Valori normale ale gazelor sanguine arteriale ⁽⁵⁴⁾

pH	7,35 – 7,45
HCO ₃ ⁻	20 – 28 mEq/l
P _{CO2}	35 – 45 mmHg

Tabel 5 – Nou-născuții înregistrați în perioada 2007-2012

Anul	Total nou-născuți internați	Prematuri	Fete	Băieți	Decedați
2007	3855	320 (8,3%)	1796 (46,59%)	2051 (53,41%)	56 (1,45%)
2008	3716	217 (5,84%)	1725 (46,42%)	1992 (53,58%)	43 (1,16%)
2009	4006	292 (7,29%)	1946 (48,58%)	2026 (51,42%)	46 (1,15%)
2010	3336	316 (9,47%)	1599 (47,93%)	1720 (52,07%)	36 (1,08%)
2011	3694	384 (10,39%)	1773 (48%)	1930 (52%)	39 (1,05%)
2012	3326	314 (9,44%)	1564 (47,02%)	1781 (52,98%)	16 (0,48%)
TOTAL	21933	1843 (8,40%)	10403 (47,43%)	11500 (52,57%)	236 (1,08%)

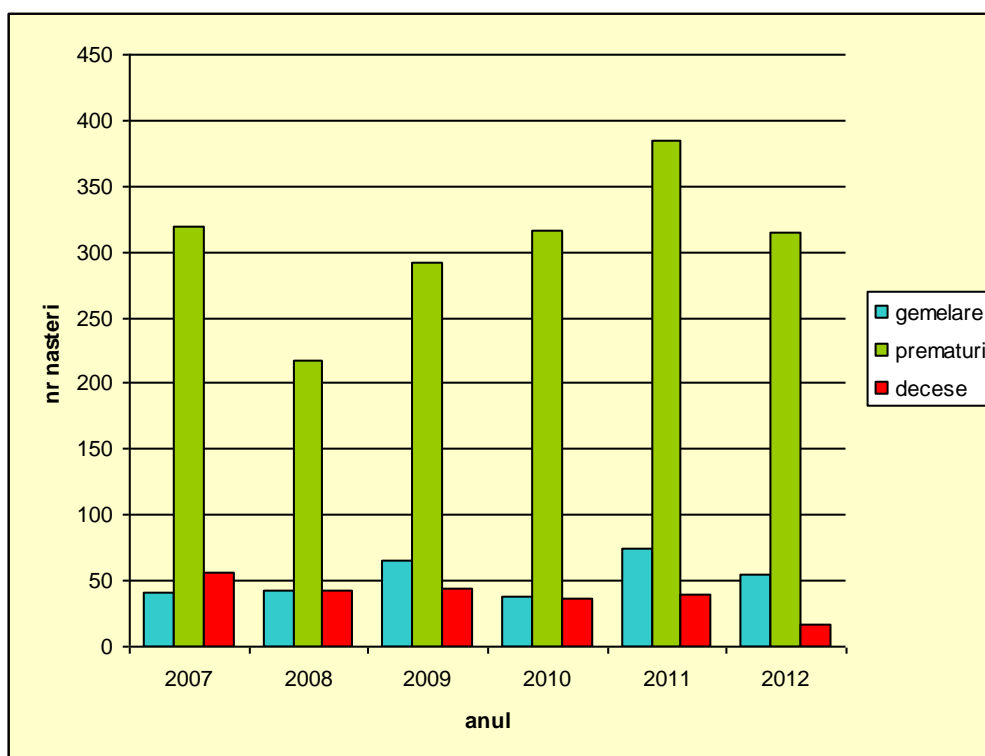


Figura 1 – Structura nașterilor în perioada 2007-2012

Tabel 6– Caracteristici clinice și demografice ale nou-născuților cu asfixie

	Mediana	Interval (lim. inf. - lim sup.)
Vârsta mamei (ani)	30,6	14 – 41,5
Vârsta gestațională (săptămâni)	38	34 – 41
Greutate (g)	2819	1486 – 4110
Scor Apgar 1 min	4	1 – 7
Scor Apgar 5 min	6	3 – 8

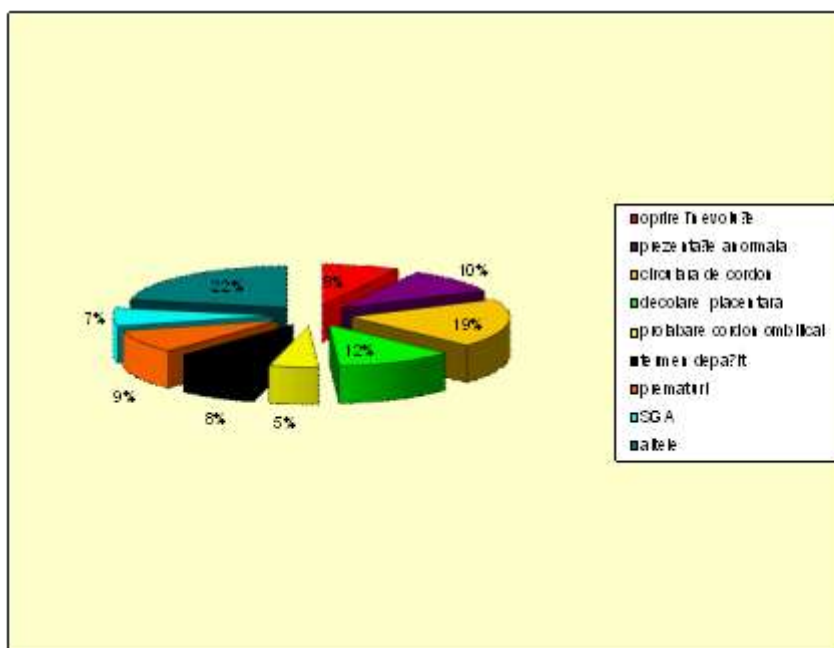


Figura 2 – Etiologia hipoxiei perinatale

Tabel 7 – Incidența asfexiei și EHI în totalul nașterilor din perioada 2007-2012

		%	Fete	%	Băieți	%	Sex ratio
Total nașteri	20664						
Total nou-născuți	21933		10403	47,43	11500	52,43	1,11
Total decese	236	1,08	108	45,8	128	54,2	1,19
Nou-născuți cu asfexie	261	1,19	124	47,51	137	52,49	1,10
Nou-născuți EHI	89	0,41	41	46	48	54	1,17
EHI 1	23	25,84	6	35	17	65	2,83
EHI 2	37	41,57	15	41	22	59	1,47
EHI 3	29	32,58	4	15	25	85	6,25
Decese EHI	31	34,83	12	38,7	19	61,3	1,58
Decese EHI 1	0	-	-	-	-	-	-
Decese EHI 2	7	18,92	2	28,6	5	71,4	2,5
Decese EHI 3	24	81,08	10	41,7	14	58,6	1,4

Tabel 8 - Caracteristici obstetricale ale nou-născuților cu asfixie și EHI

	N	Vârsta gestațională (săptămâni)		Greutate la naștere (g)	
		Mediana	Percentila 5-95%	Mediana	Percentila 5-95%
Prenatal					
BCF anormal	22	37	34-40	2610	1754-3510
Intrapartum					
BCF anormal	42	39	35-41	2758	1498-4032
Naștere traumatică, BCF anormal	45	40	36-41	3110	2012-4110
Placenta abruptio	74	36	37-40	2686	1486-3306
Prolaps cordon ombilical	16	40	37-40	3117	2543-3582
Ruptură de uter	11	39	38-41	3078	2586-3828
Transfuzie fetο- maternă	6	37,5	36-41	2603	2292-2578
Factori materni	6	36,5	34-41	3103	2350-3962
Chorioamnionitis, BCF anormal	26	39	36-41	3015	2158-3860
Perinatal					
Infecții perinatale	6	39,5	36-40	3170	2190-3990
Cauze necunoscute	7	38	35-39	2808	2300-3315
TOTAL	261	38	34-41	2819	1486-4110

Tabel 9 - Evoluția nou-născuților cu asfixie perinatală în primele 3 zile de la naștere

Nou-născuți cu asfixie	Caracteristici clinice							Supraviețuire cu posibilă afectare neurologică	Decese
	Lotul studiat (N)	Fara EHI	Hipotonie izolată	Hiperexcitabilitate	Convulsii	EHI I	EHI II		
261	172	8	36	63	23	37	29		
%	65,9	3	14	24,1	8,81	14,2	11,1		
89								32	31
%								36,1	27,6

Tabel 10 - Parametrii echilibrului acido-bazic și ionogramele în lotul cu asfixie (N=261) față de control (N=100).

Parametrul	Lot asfixie (N=261)	Lot control (N=100)	p
Na+ (mmol/l)	133,42 (129 – 136)	138,26 (135 – 144)	<0,05
K+ (mmol/l)	5,16 (3,9 – 6,3)	4,30 (3,5 – 4,8)	<0,05
Cl- (mmol/l)	104,1 (96 - 112)	102,6 (96 - 109)	Ns
pH	7,35 (7,09 – 7,47)	7,4 (7,4 – 7,45)	<0,05
pO2 (mmHg)	97,95 (43,3-155,1)	62,34 (54-92,6)	<0,001
pCO2 (mmHg)	29,55 (28,1-41,8)	38,6 (32,4 – 42,1)	<0,05
HCO3- (mmol/l)	15,24 (12 – 21,1)	21,87 (19 – 23,9)	<0,001

Lactat (mmol/l)	8,34 (2,6 – 11,95)	2,2 (2,1 – 3,8)	<0,001
Exces de baze (mmol/l)	9,67 (1,01 – 20,24)	2,15 (1,15 – 12,56)	<0,001

Date prezentate ca mediana cu lim inferioară – lim superioară; p<0,05-semnificativ statistic;
ns - nesemnificativ statistic

Tabel 11 - Valorile medianelor și percentila 5-95% pentru LDH, AST, ALT pentru loturile studiate

	Asfixie non-EHI (N=172)	EHI (N=89)	p	Control (N=100)	p*
LDH (U/L)	580 (450-811)	2020 (850-3925)	< 0,001	314 (240 – 535)	<0,05
ALT (U/L)	22 (10-54)	49 (23 – 149)	<0,01	10 (7-37)	<0,05
AST (U/L)	44 (25-76)	136 (81-513)	<0,001	18 (12-55)	<0,05

p – grup asfixie non-EHI vs EHI;

p* - Asfixie non-EHI vs control; p<0,05 semnificativ statistic

Tabel 12 - Valorile de cut-off optime ale LDH, ALT și AST

N=261	LDH (U/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)
AUC*	0,898	0,858	0,873
Cut-off	1049	45	68
Sensibilitate	86%	74%	85%
Specificitate	70%	56%	68%
PPV+**	91%	64%	80%
PPV-***	45%	56%	62%

*AUC- aria de sub curbă

**PPV+ - valoare pozitiv predictivă

***PPV- - valoare negativ predictivă

Tabel 13 - Traseul cardiocografiei in grupul nou-născuților cu asfixie studiat

Variabila	Pattern-ul cardiocografiei			p
	Total EHI (n=89)	Grup EHI normal (n=17)	Grup EHI modificat (n=72)	
Tahicardie	36 (40%)	6 (35%)	36 (50%)	0,3
Bradicardie	26 (29%)	7 (38%)	11 (15%)	0,059
Decelerare variabilă	34 (38%)	7 (38%)	29 (40%)	0,9
Decelerare variabilă severă	26 (29%)	5 (29%)	22 (30%)	0,89
Decelerare tardivă	14 (16%)	1 (3%)	29 (40%)	0,001
Variabilitate scăzută	31 (35%)	4 (22%)	43 (60%)	0,05

Tabel 14 - Parametrii studiați și numărul deceselor înregistrate în prima săptămână de la naștere în cazul nou-născuților cu asfixie

Variabila	Nr nou-născuți (din N=261)	Decese
BCF (min 1) \leq 60	137	26
Scor Apgar (min 1) < 4	172	5
Scor Apgar (min 5) < 4	83	31
SaO2 (min 1) \leq 60	57	14
pH < 7	156	24
EB > 12 mmol/l	161	27
EHI1	23	0
EHI2	37	7
EHI3	29	24

BCF – bătăile cordului fetal; SaO2 – saturația în oxigen; EB – exces baze

CAPITOLUL XI: CONCLUZIILE FINALE ȘI PROPUNERI DE CERCETARE

1. Prevalența asfixiei la naștere în perioada studiată a fost de 0,86 la 1000 nou-născuți vii (IC 95%, 0,61-1,10).
2. Dintre nou-născuții care au fost diagnosticați cu asfixie, 1,64% (52%) (IC 95%, 1,30-1,98) au evoluat cu EHI moderată/severă, determinată de evenimentul hipoxic.
3. Factorii de risc ante-natali identificați au inclus vârsta extremă a mamei (scăzută sau crescută), statusul socio-economic, cauze obstetricale.
4. Factorii de risc intra-partum au cuprins lichidul amniotic meconial, BCF anormale, travaliul indus, ruptura uterină.
5. Nou-născuții cu forme moderate /severe ale EHI au avut un indice de mortalitate crescut, înregistrându-se 31 decese (34,8%) cauzate de EHI și complicații multiple de organ.
6. EHI 3 are un prognostic extrem de sever, cu o rată de supraviețuire de aproximativ 14 ori mai mică decât a nou-născutului cu asfixie a naștere care nu dezvoltă EHI;
7. Scorul Apgar discriminează între nou-născuții cu risc de deces și cei cu evoluție favorabilă după expunerea la injuria hipoxică.
8. Patternul anormal al BCF este asociat unui prognostic prost pentru evoluția nou-născutului și este corelat cu un scor Apgar <7.
9. Cut-off-ul lactatului determinat ca marker de predicție al decesului survenit în urma EHI este 5,5 mmol/l, dar valoarea sa este limitată în acest studiu.
10. LDH furnizează informații esențiale pentru diagnosticul și prognosticul evoluției spre EHI moderat/severă a nou-născutului cu asfixie.
11. Introducerea în algoritmul de laborator a lactat dehidrogenazei, ca determinare de rutină alături de enzimele hepatice ALT și AST, poate constitui un factor de progres în diagnostic.

12. Cu sensibilitate și specificitate mai mici, enzimele ALT și AST au o valoare predictivă inferioară LDH, putând fi totuși utilizate ca markeri surogat ai apariției EHI.
13. Măsurarea enzimelor eliberate în urma unui eveniment hipoxic în primele 12 ore de la naștere poate fi un predictor util ai severității EHI și poate îmbunătăți evoluția nou-născutului atunci când este inclusă într-un algoritm de intervenție în fereastra de oportunitate.
14. Cu toate că prevalența asfixiei se încadrează în cifrele raportate de alte state europene, dată fiind gravitatea consecințelor posibile, se conturează clar necesitatea monitorizării atente a sarcinii și a nașterii, cu identificarea precoce a factorilor de risc.
15. Determinarea timpurie a markerilor specifici și abordarea terapeutică multidisciplinară sunt esențiale pentru asigurarea evoluției favorabile a nou-născutului cu injurie hipoxică.
16. Identificarea unui panel de markeri predictivi ai apariției EHI cu sensibilitate și specificitate crescute este un obiectiv care trebuie urmărit.
17. Elaborarea unui protocol de evaluare al sarcinii cu risc trebuie să includă screening-ul, monitorizarea și managementul condiției materne în perioada antenatală.
18. Scăderea morbidității și mortalității neonatale cauzate de asfixia la naștere trebuie să constituie un obiectiv al politicilor de sănătate publică, în care să fie inclusă și educația corespunzătoare a mamei.
19. Propuneri privind direcțiile de cercetare viitoare:
 - a. Dezvoltarea unui sistem de "audit" al deceselor survenite perinatal pe baza criteriilor precise de clasificare a cauzelor de deces;
 - b. Cercetări privind markerii timpurii de diagnostic ai EHI, capabili să lărgescă fereastra terapeutică în care se poate interveni pentru atenuarea sau chiar anihilarea modificărilor biochimice și evitarea leziunilor neuronale permanente:
 - Studiul implicării factorilor de creștere în leziunile produse de injuria hipoxică a nou-născutului;
 - Rolul citokinelor pro- și anti-inflamatoare în evoluția nou-născutului cu asfixie la naștere;

- Determinarea rolului markerilor biochimici circulanți ai leziunilor cerebrale în detectarea precoce a copiilor cu risc crescut de asfixie: enolaza neuronal specifică, adrenomedulina, activina A, factorul S-100, IL-6, CK-BB (brain type creatinine phosphokinase), GFAP (glial fibrillary acidic protein), myelin basic protein, etc;
 - Studii genetice – implicarea polimorfismelor unor gene (NOS3) în creșterea riscului EHI:
19. Cercetări privind metode noi de terapie – efectul neuroprotector al hipotermiei nou-născutului cu asfixie

xxx

Referințe bibliografice

- ¹ Ciofu E., Ciofu C. – Hipoxia la naștere. În: Esențialul în pediatrie. Ed. Med. Amaltea, Buc. 1997, p.94-98
- ² Wayenberg JL, Vermeulen D, Damis E. - Definition of asphyxia neonatorum and incidence of neurologic and systemic complications in the full-term newborn. Arch Pediatr. 1998 5(10):1065-71
- ³ Goodwin TM, Belai I, Hernandez P, Durand M, Paul RH - Asphyxial complications in the term newborn with severe umbilical acidemia. Am J Obstet Gynecol. 1992;167(6):1506-12
- ⁴ ACOG Task Force on Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy, AAP. Neonatal encephalopathy and cerebral palsy: defining the pathogenesis and physiopathology. Washinton DC: the American College of Obstetricians and Gynecologists, 2003, 1-85
- ⁵ Hankins GD, Speer M – Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. Obstet Gynecol 203,102: 628-36
- ⁶ Sarnat HB, Sarnat MS - Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. Arch Neurol. 1976; 33(10):696-705.
- ⁷ Zupan Simunek, V – Definition de l'asphyxie intrapartum et consequences sur le devenir. J Gynecol Obstet Biol Reprod, 2008, 37S,S7-S15
- ⁸ In: Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed, Berhman RE., Kliegman RM., Jenson HB. Editors, Saunders Elsevier Science, 2004, p 537
- ⁹ Levene MI, Fenton AC, Evans DH, Archer LN, Shortland DB, Gibson NA. - Severe birth asphyxia and abnormal cerebral blood-flow velocity. Dev Med Child Neurol. 1989; 31(4):427-34.

-
- ¹⁰ Levene MI, Evans DH, Forde A, Archer LN. - Value of intracranial pressure monitoring of asphyxiated newborn infants. *Dev Med Child Neurol.* 1987;29(3):311-9
- ¹¹ Volpe, JJ – *Neurology of the newborn*, 3rd ed., WB Saunders Co., 1995, p. 149-153
- ¹² Kirimi E, Tuncer O, Atas B, Sakarya ME, Ceylan A. - Clinical value of color Doppler ultrasonography measurements of full-term newborns with perinatal asphyxia and hypoxic ischemic encephalopathy in the first 12 hours of life and long-term prognosis. *Tohoku J Exp Med.* 2002; 197(1):27-33
- ¹³ Boo, NY, Chandran, V, Zulfiqar, MA, Zamratol, SM, Nyein, MK, Haliza, MS, Lye, MS – Early cranial ultrasound changes as predictors of outcome during first year of life in term infants with perinatal asphyxia. *J Paediatr Child Health*, 2000, 36, 363-369
- ¹⁴ Mires, GJ, Patel, NB, Forsyth, JS, Howie, PW – Neonatal cerebral Doppler flow velocity waveforms in the pre-term infant with cerebral pathology. *Early Hum Dev*, 1994, 24, 209-217
- ¹⁵ Sherman NH, Rosenberg HK. - Ultrasound essential for imaging neonatal brains. *Diagn Imag* 1994;16:108-115
- ¹⁶ Ong LC, Kanaheswari Y, Chandran V, Rohana J, Yong SC, Boo NY - The usefulness of early ultrasonography, electroencephalography and clinical parameters in predicting adverse outcomes in asphyxiated term infants. *Singapore Med J.* 2009; 50(7):705-9
- ¹⁷ Anca IA - Hypoxic ischemic cerebral lesions of the newborn: ultrasound diagnosis. Pictorial essay. *Med Ultrason.* 2011; 13(4):314-9
- ¹⁸ Ball RH, Espinoza MI, Parer JT, Alon E, Vertommen J, Johnson - Regional blood flow in asphyxiated fetuses with seizures. *J. Am J Obstet Gynecol.* 1994; 170(1 Pt 1):156-61
- ¹⁹ van Bel F, Dorrepaal CA, Benders MJ, Zeeuwe PE, van de Bor M, Berger HM. - Changes in cerebral hemodynamics and oxygenation in the first 24 hours after birth asphyxia. *Pediatrics*, 1993;92(3):365-72
- ²⁰ Rutherford MA, Pennock JM, Schwieso JE, Cowan FM, Dubowitz LM. - Hypoxic ischaemic encephalopathy: early magnetic resonance imaging findings and their evolution. *Neuropediatrics*, 1995;26(4):183-91
- ²¹ Barkovich AJ - MR and CT evaluation of profound neonatal and infantile asphyxia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1992;13(3):959-72; discussion 973-5
- ²² Hanrahan JD, Sargentoni J, Azzopardi D, Manji K, Cowan FM, Rutherford MA, Cox IJ, Bell JD, Bryant DJ, Edwards AD - Cerebral metabolism within 18 hours of birth asphyxia: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Pediatr Res.* 1996 Apr;39(4 Pt 1):584-90

-
- ²³ Counsell SJ, Kennea NL, Herlihy AH, Allsop JM, Harrison MC, Cowan FM, Hajnal JV, Edwards B, Edwards AD, Rutherford MA - T2 relaxation values in the developing preterm brain. *Am J Neuroradiol.* 2003; 24(8):1654-60
- ²⁴ Rutherford MA, Pennock JM, Counsell SJ, Mercuri E, Cowan FM, Dubowitz LM, Edwards AD. - Abnormal magnetic resonance signal in the internal capsule predicts poor neurodevelopmental outcome in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics.* 1998;102(2 Pt 1):323-8.
- ²⁵ Mercuri E, Rutherford M, Barnett A, Foglia C, Haataja L, Counsell S, Cowan F, Dubowitz L. - MRI lesions and infants with neonatal encephalopathy. Is the Apgar score predictive? *Neuropediatrics.* 2002;33(3):150-6
- ²⁶Mercuri E, Ricci D, Cowan FM, Lessing D, Frisone MF, Haataja L, Counsell SJ, Dubowitz LM, Rutherford MA - Head growth in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: correlation with neonatal magnetic resonance imaging. *Pediatrics.* 2000;106(2 Pt 1):235-43
- ²⁷ Counsell SJ, Rutherford MA, Cowan FM, Edwards AD - Magnetic resonance imaging of preterm brain injury. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(4):F269-74
- ²⁸ Mercuri E, Cowan F, Rutherford M, Acolet D, Pennock J, Dubowitz L. - Ischaemic and haemorrhagic brain lesions in newborns with seizures and normal Apgar scores. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995;73(2):F67-74
- ²⁹ Cowan FM, Pennock JM, Hanrahan JD, Manji KP, Edwards AD. - Early detection of cerebral infarction and hypoxic ischemic encephalopathy in neonates using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Neuropediatrics.* 1994;25(4):172-5
- ³⁰ Krishnamoorthy KS, Soman TB, Takeoka M, Schaefer PW - Diffusion-weighted imaging in neonatal cerebral infarction: clinical utility and follow-up. *J Child Neurol.* 2000 ;15(9):592-602
- ³¹ Volpe JJ. - Brain injury in the premature infant: current concepts. *Review.Prev Med.* 1994;23(5):638-45.
- ³² Low JA, Galbraith RS, Muir DW, Killen HL, Pater EA, Karchmar EJ. - Motor and cognitive deficits after intrapartum asphyxia in the mature fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(2):356-61
- ³³ Boylan GB, Pressler RM, Rennie JM, Morton M, Leow PL, Hughes R, Binnie CD - Outcome of electroclinical, electrographic, and clinical seizures in the newborn infant. *Dev Med Child Neurol.* 1999 ;41(12):819-25

-
- ³⁴ Selton D, André M - Prognosis of hypoxic-ischaemic encephalopathy in full-term newborns: value of neonatal electroencephalography. *Neuropediatrics*. 1997;28(5):276-80
- ³⁵ Pezzani C, Radvanyi-Bouvet MF, Relier JP, Monod N - Neonatal electroencephalography during the first twenty-four hours of life in full-term newborn infants. *Neuropediatrics*. 1986;17(1):11-8
- ³⁶ Pressler RM, Boylan GB, Morton M, Binnie CD, Rennie JM. - Early serial EEG in hypoxic ischaemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol*. 2001;112(1):31-7
- ³⁷ Toet MC, Hellström-Westas L, Groenendaal F, Eken P, de Vries LS - Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;81(1):F19-23
- ³⁸ Carbonne B., Nguyen A. – Surveillance foetale par mesure du pH et des lactates au scalp au cours du travail. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008, 37S, S65-S71
- ³⁹ Brouillette RT, Waxman DH - Evaluation of the newborn's blood gas status. *National Academy of Clinical Biochemistry. Clin Chem*. 1997 Jan;43(1):215-21
- ⁴⁰ Neal WA et al. - Umbilical artery catheterization: demonstration of arterial thrombosis by aortography. *Pediatrics* 1972; 50:6–13.
- ⁴¹ Vailas GN, Brouillette RT, Scott JP, Shkolnik A, Conway J, Wiringa K. - Neonatal aortic thrombosis: recent experience. *J Pediatr* 1986; 109:101–8
- ⁴² Hansen JE, Simmons DH. - A systematic error in the determination of blood PCO₂. *Am Rev Resp Dis* 1977; 115:1061–3.
- ⁴³ Graham G, Kenny MA. - Changes in transcutaneous oxygen tension during capillary blood-gas sampling. *Clin Chem* 1980; 26:1860–3
- ⁴⁴ Boog G – La souffrance foetale aigue. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001, 30:393-432
- ⁴⁵ Wiberg N, Kallen K, Olofsson P – Base deficit estimation in umbilical cord blood is influenced by gestational age, choice of fetal fluid compartment, and algorithm for calculation. *Am J Obstet Gynecol* 2006, 195:1651-1656
- ⁴⁶ In: *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed, Berhman RE., Kliegman RM., Jenson HB. Editors, Saunders Elsevier Science, 2004, p 229
- ⁴⁷ East CE, Leader LR; Sheehan P, Henshall NE, Colditz PB – Intrapartum fetal scalp lactate sampling for fetal assessment in the presence of a non-reassuring fetal heart rate trace. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010,(3):CD006174
- ⁴⁸ Gupta BD, Sharma P, Bagla J, Parakh M, Soni JP - Renal failure in asphyxiated neonates. *Indian Pediatr*. 2005; 42(9):928-34

-
- ⁴⁹ Anagnostakis D, Messaritakis J, Damianos D - Blood brain barrier permeability in „Healthy” infected and stressed neonates. *J Pediatr*, 1992; 121(2): 291-294
- ⁵⁰ Kumar A, Mittal R, Dev Khanna H, Basu S – Free Radical Injury and Blood-Brain Barrier Permeability in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatrics* 2008, 122:e722-e727
- ⁵¹ Dammann O, Leviton A – Role of the fetus in perinatal infection and neonatal brain damage. *Curr Opin Pediatr*, 2000, 12:99-104
- ⁵² Nelson KB, Dambrosia JM, Grether JK – Neonatal cytokines and coagulation factors in children with cerebral palsy. *Ann Neurol* 1998, 44:665-675
- ⁵³ Boskabadi H, Maamouri G, Sadeghian MH, et al – Early diagnosis of perinatal asphyxia by nucleated red blood cell count: a case-control study. *Arch Iranian Med*, 2010, 13(4), 275-281
- ⁵⁴ In: *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed, Berhman RE., Kliegman RM., Jenson HB. Editors, Saunders Elsevier Science, 2004, p 229