





DOI: 10.38136/jgon.1283903

Neuroprotective antenatal magnesium therapy and immediate neonatal outcomes : a case control study

Nöroprotektif antenatal magnezyum tedavisinin prematürelde erken dönem sonuçları: vaka-kontrol çalışması

HANDAN BEZİRGANOĞLU¹NAZMİYE BENGÜ KARAÇAĞLAR¹ŞERİFE SUNA OĞUZ¹DİLEK ŞAHİN² Orcid ID: 0000-0002-5720-7104 Orcid ID: 0000-0001-6733-4871 Orcid ID: 0000-0002-1870-0983 Orcid ID: 0000-0001-8567-9048¹ Trabzon Kanuni Training and Research Hospital, Division of Neonatology, Trabzon, Turkey² Ankara City Hospital, Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Ankara, Turkey³ Ankara City hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Perinatology, Ankara, Turkey

ÖZ

Amaç: Antenatal magnezyum sülfat uygulamasının uzun dönemde nöroprotektif etkisi kanıtlanırsa da pretermelerde doğum sonrası erken dönem yan etkilerine dair yapılan çalışma sonuçları çelişkilidir. Bu çalışmada nöroprotektif amaçlı antenatal magnezyum sülfat tedavisinin prematüre bebeklerde erken dönemde kardiyopulmoner fonksiyonlar ve serum elektrolitleri üzerine etkisi araştırılmıştır.

Gereçler ve Yöntem: Ocak 2017- Aralık 2018 yılları arasında ≤ 32 gestasyon haftası doğan, ünitemizde takip edilen ve postnatal ilk 48 saati içinde serum magnezyum düzeyi alınan yenidoğanlar dahil edildi. Major konjenital malformasyonu, kromozom anomalisi olanlar, dosya bilgileri eksik olanlar dışlandı. Preeklampsi ve eklampsi için magnezyum sülfat anne bebekleri çalışmaya dahil edilmedi. Erken doğum riski nedeniyle antenatal dönemde nöroprotektif amaçla magnezyum sülfat tedavisi uygulanan anne bebekleri vaka grubunu oluşturdu. Gestasyon haftasına göre bire bir eşleştirme yapılarak kontrol grubu belirlendi. Hasta dosyalarından demografik veriler, doğum salonunda resüsitasyon ihtiyacı, sürfaktan ihtiyacı, ilk gün solunum desteği, kalp tepe atımı (KTA), kan basıncı, ilk 48 saatte elektrolit değerleri, tam enteral beslenme süresi, eşlik eden major morbiditeler ve erken dönem mortalite kayıt edildi.

Bulgular: Toplamda 156 hasta çalışmaya dahil edildi. Nöroprotektif amaçlı antenatal magnezyum alan 78 prematüre, antenatal magnezyum almayan 78 kontrol ile karşılaştırıldı. Gestasyon yaşları ve doğum ağırlıkları (sırasıyla $28.3(\pm 1.8)$ hafta ve $28.4(\pm 2.4)$ hafta; $1113(\pm 301)$ gr ve $1160(\pm 329)$ gr benzerdi ($p=0,41$, $p=0,54$)). Anne magnezyum düzeyi ve bebek ilk magnezyum düzeyi, antenatal magnezyum alan grupta daha yüksekti. Doğumda entübasyon ihtiyacı, hipotansiyon varlığı, ilk 24 saat mekanik ventilasyon desteği, ilk 24 saat oksijen ihtiyacı ve mortalite oranı arasında iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Antenatal magnezyum alan grupta ilk 24 saat ortalama KTA daha düşüktü ancak ortalama >120 /dk idi.

Sonuç: Nöroprotektif amaçlı antenatal magnezyum sülfat kullanımı prematüre bebekte postnatal erken dönemde güvenilirdir

Anahtar kelimeler: prematüre, magnezyum sülfat, nöroprotektif

ABSTRACT

Aim: Antenatal magnesium sulfate administration has been shown to have a long-term neuroprotective effect, but its immediate impact on preterm infants' immediate neonatal outcomes remains subject of controversy. In this study, we aimed to investigate the effect of antenatal magnesium sulfate treatment on early cardiopulmonary functions and serum electrolytes in preterm infants born ≤ 32 gestational weeks.

Material-Methods: We included preterm infants born ≤ 32 gestational weeks who were followed up in our unit and had their serum magnesium levels obtained within the first 48 hours postnatally. Infants with major congenital malformations, chromosomal abnormalities, and missing data were excluded. Infants born to mothers who received magnesium sulfate for preeclampsia or eclampsia were also excluded. The case group consisted of preterm infants born to mothers who received magnesium sulfate treatment for neuroprotection in the antenatal period due to the risk of preterm delivery, while the control group was matched one-to-one according to gestational week. We recorded demographic data including; need for resuscitation in the delivery room, need for surfactant, respiratory support on the first postnatal day, mean heart rate, mean blood pressure, and electrolyte values in the first 48 hours, as well as major morbidities and early mortality from patient files.

Results: A total of 156 patients were included in the study, with 78 premature infants receiving magnesium sulfate for neuroprotection and 78 controls who did not. Gestational ages and birth weights were similar between the two groups. Maternal magnesium level and infant initial magnesium level were higher in the group receiving antenatal magnesium. The need for intubation at birth, presence of hypotension, mechanical ventilation support for the first 24 hours, the mean oxygen requirement for the first 24 hours, and mortality rate were not significantly different between the two groups. In the case group, the mean heart rate for the first 24 hours was lower but still >120 /min.

Conclusion: Our study findings suggest that antenatal use of magnesium sulfate for neuroprotection is safe in the early postnatal period in premature infants.

Keywords: prematurity, magnesium sulphate, neuroprotection

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Handan Bezirganoglu

Adres: Trabzon Kanuni Training and Research Hospital, Division of Neonatology Maras Street, 61000 Ortahisar-Trabzon /Turkey

E-mail: hbezirganoglu@outlook.com

Başvuru tarihi: 17.04.2023

Kabul tarihi: 30.07.2023

GİRİŞ

Preterm doğum serebral palsi için en önemli risk faktörlerinden biridir ve uzun dönemde nörokognitif bozukluk riski gestasyonel hafta düştükçe belirgin şekilde artmaktadır (1). Daha önce yapılan üç meta-analizde antenatal magnezyum sülfat (MgSO₄) uygulamasının pretermde uzun dönemde serebral palsi ve kaba motor disfonksiyon riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği 2010 yılından itibaren rehberlerinde acil preterm doğum riski olan gebelere fetal nöroprotektif amaçlı antenatal MgSO₄ verilmesini önermektedir (2-5).

İntrapartum MgSO₄ uygulaması sonrası maternal serum magnezyumun plasenta aracılığıyla direk fetusa geçişi nedeniyle antenatal hipermagnezemi durumunda doğum sonrası preterm bebeklerde ilk günlerde geçici hipermagnezemi görüldüğü bilinmektedir (2). Yapılan bir çalışma anne ve bebek serum magnezyum düzeylerinin yüksek oranda korelasyonunu göstermiştir (6). Bunun yanında daha önce yapılan çalışmalar geçici hipermagnezeminin preterm bebeklerde erken dönemde hipotansiyon, solunum depresyonu, intraventriküler kanama, beslenme intoleransı ve kalp yetmezliği riskini artırabileceğini göstermiştir (6-9). Ayrıca antenatal MgSO₄ tedavisine ikincil prematür bebekte semptomatik erken başlangıçlı hiperkalemi gelişimini bildiren vakalar da vardır (10).

Bu nedenle bu retrospektif vaka-kontrol çalışmasının amacı antenatal MgSO₄ tedavisinin prematüre bebeklerde erken dönemde kardiyopulmoner fonksiyonlar ve serum elektrolitleri üzerine etkisini araştırmaktır.

MATERYAL-METOD

Çalışma tek merkezli retrospektif vaka-kontrol çalışması olarak dizayn edildi. Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Eğitim Kadın Sağlığı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, üçüncü basamak yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) Ocak 2017 ve Aralık 2018 tarihleri arasında takip edilen hastaların verileri kullanıldı. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (protokol no: E2-21-513). Çalışmaya hastanemizde ≤ 32 gestasyon haftası doğan ve postnatal ilk dört hafta ünitemizde takip edilen, doğum öncesi anneden serum magnezyum düzeyi gönderilen, postnatal ilk 48 saati içinde serum magnezyum düzeyi alınan yenidoğanlar dahil edildi. Major konjenital malformasyonu, kromozom anomalisi olanlar ve doğum sonrası takip verilerinde eksiklik olan hastalar çalışmadan çıkartıldı. Maternal preeklampsi ve eklampsi nedeniyle magnezyum sülfat uygulanan anne bebekleri çalışmaya dahil edilmedi. Erken doğum riski nedeniyle antenatal dönemde nöroprotektif amaçla MgSO₄ tedavisi uygulanan anne bebekleri vaka grubunu oluşturdu. Toplamda 78 hasta vaka grubunu oluşturdu. Gestasyon haftasına göre bire bir eşleştirme yapılarak kontrol grubu belirlendi. Çalışmaya toplamda 156 hasta dahil edildi.

Erken doğum tehdidi olan, ≤32 gestasyon haftasındaki gebelere magnezyum sülfat; ilk 30 dakikada intravenöz olarak 4 gr yüklenme dozundan uygulandı takipte en az 12 saat boyunca ya da doğuma kadar olacak şekilde 1-2 gr /saat dozundan idame tedavisi olarak verildi. Hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri; gebelik haftası, doğum ağırlığı, cinsiyeti, antenatal steroid ihtiyacı, 1 ve 5. dk APGAR skoru, doğum salonunda resüsitasyon öyküsü, surfaktan ihtiyacı, ilk beslenmeye başlangıç günü, tam enteral beslenme günü kayıt edildi. Neonatal morbiditeler: erken neonatal sepsis (ENS) (postnatal ilk 3 gün içinde kanıtlanmış

sepsis), patent duktus arteriyozus (PDA) (medikal veya cerrahi tedavi gerektiren), nekrozitan enterokolit (NEK) (≥evre 2), tedavi gerektiren prematüre retinopatisi (ROP), intraventriküler kanama (İVK) (≥evre 3), periventriküler lökomalazi (PVL), hastanede yatış süresi ve mortalite bilgileri yatış dosyasından değerlendirildi (10-14). Ayrıca ilk 24 saatte; mekanik ventilasyon ihtiyacı, ortalama Fio₂ ihtiyacı, ortalama kalp hızı, tedavi gerektiren hipotansiyon varlığı ve postnatal ilk 48 saatte bakılan sodyum, potasyum, kalsiyum ve magnezyum düzeyi kayıt edildi. Annenin yaşı, koryoamniyonit öyküsü, erken membran rüptürü öyküsü ve serum magnezyum, kalsiyum, potasyum düzeyi anne dosyasından not edildi.

İstatistik

İstatistiksel analizler, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23.0 İstatistiksel paket programı kullanılarak değerlendirildi. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum- maksimum) olarak verildi. Kategorik değişkenler sıklık ve yüzdeler ile ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk normallik testi ile değerlendirildi. Parametrik veriler; Student's t-testi ve paired t-testi ile, parametrik olmayan veriler; ki-kare testi ve Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Tüm istatistiksel analizler için p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Toplamda 156 hasta çalışmaya dahil edildi. Nöroprotektif amaçlı antenatal MgSO₄ alan 78 prematüre, gestasyon haftasına göre 1'e 1 eşleştirilmiş olarak antenatal MgSO₄ almayan 78 kontrol ile karşılaştırıldı. Tablo 1'de çalışma gruplarının klinik ve demografik özellikleri özetlendi. Gestasyon yaşları ve doğum ağırlıkları (sırasıyla 28.3(±1.8) hafta ve 28.4 (±2.4) hafta; 1113 (±301) gr ve 1160 (±329) gr benzerdi (p=0,41, p=0,54)). MgSO₄ alan grupta antenatal steroid uygulanma oranı daha yüksekti (p<0.01) (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışma gruplarının klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Antenatal magnezyum kullanımı		p value
	Vaka (n=78)	Kontrol (n=78)	
Gestasyonel yaş, hafta*	28.3 ±1.8	28.4± 2.4	0.41
Doğum ağırlığı, gr *	1113 ± 301	1160 ± 329	0.54
Erkek cinsiyet, s (%)	48 (61.5)	44 (56.4)	0.36
1.dakika Apgar skoru †	5 (1-7)	5 (1-8)	0.84
5. dakika Apgar skoru	7 (2-9)	8 (3-9)	0.38
Sezeryan, s (%)	69 (88.4)	59 (75.6)	0.06
Doğumda entübasyon, s (%)	30 (38.4)	28 (32)	0.59
Antenatal steroid kullanımı, s (%)	74 (94.8)	55 (70.5)	<0.01
RDS, s (%)	40 (51.3)	42 (53.8)	0.85
ENS, s (%)	5 (6.2)	6 (7.7)	0.19
Tam enteral beslenme, gün *	16.2 ± 6.4	16.8± 7.2	0.42
İVK/PVL, s (%)	13 (16.6)	12 (15.4)	0.41
ROP, s (%)	6(7.6)	7(8.9)	0.86
PDA, s (%)	21(26.9)	28 (35.9)	0.34
NEK, s (%)	9 (11.5)	6 (7.7)	0.52
Mortalite, s (%)	16 (20.5)	12 (15.4)	0.35
<i>Anneye bağlı özellikler</i>			
Koryoamniyonit, s (%)	10 (12.8)	11 (14.1)	0.63
Erken membran rüptürü, s (%)	13 (16.6)	13 (16.6)	1

p<0.05 anlamlı kabul edildi

*Ortalama ± Standart sapma, †Ortanca (minimum-maksimum) RDS: respiratuar distress sendromu, ENS: erken neonatal sepsis, İVK: intraventriküler kanama, PVL: periventriküler lökomalazi, ROP: prematüre retinopatisi, NEK: nekrozitan enterokolit

Anne serum magnezyum düzeyi ve bebek ilk serum magnezyum düzeyi antenatal MgSO₄ alan grupta daha yüksekti ancak diğer elektrolit düzeyleri arasında istatistiksel olarak belirgin fark yoktu. Doğumda entübasyon ihtiyacı (p=0.59), hipotansiyon varlığı (p=0.22), ilk 24 saat mekanik ventilasyon desteği (p=0.82), ilk 24 saat oksijen ihtiyacı (p=0.77), tam enteral beslenmeye geçiş süresi (p=0.42) ve mortalite oranı (p=0.35) arasında iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Antenatal MgSO₄ alan grupta ilk 24 saat ortalama KTA daha düşüktü (p=0.02) ancak ortalama >120/dk idi (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışma gruplarının doğum sonrası serum elektrolitlerinin ve kardiyopulmoner fonksiyonlarının karşılaştırılması

	Antenatal magnezyum kullanımı		p value
	Vaka (n=78)	Kontrol (n=78)	
İlk 24 saat ;			
FiO ₂ ihtiyacı (%)*	28.18±7.58	29.33±7.30	0.77
Kalp tepe atımı (/dk)*	132.9±13.85	146.1±12.85	0.02
Hipotansiyon varlığı, s (%)	10(12.8)	15 (19.2)	0.22
Mekanik ventilasyon, s (%)	31(39.7)	30(38.4)	0.82
Serum elektrolitleri			
Magnezyum (mg/dL)*	2.77±0.62	2.02±0.3	<0.01
Sodyum (mg/dL)*	135.9±3.38	136.7±3.35	0.27
Potasyum (mmol/L)*	4.62±0.56	4.37±0.82	0.65
Kalsiyum (mmol/L)*	8.43±1.9	8.3±1.1	0.53

p<0.05 anlamlı kabul edildi

*Ortalama ± Standart sapma, †Ortanca (minimum-maksimum)

TARTIŞMA

Bu retrospektif vaka-kontrol çalışmada fetal nöroprotektif amaçla antenatal MgSO₄ uygulanan preterm bebeklerle uygulanmayan grup arasında doğum sonrası 1. ve 5. dakika APGAR skorları ve doğum salonunda entübasyon ihtiyacında belirgin fark olmadığı görüldü. Ayrıca çalışmamızda iki grup arasında ilk 24 saatte ortalama oksijen ihtiyacı, hipotansiyon varlığı ve mekanik ventilatör ihtiyacı arasında belirgin fark saptanmadı. Ancak antenatal MgSO₄ uygulanan grupta ilk 24 saat içinde ortalama kalp tepe atımı anlamlı olarak daha düşüktü.

Hipermagnezeminin daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde letarji, kas güçsüzlüğü, hipotansiyon, apne, koma, kardiyak arrest ve ölüm gibi ciddi klinik sonuçları gösterildiği için antenatal MgSO₄ uygulamasının çok küçük preterm bebeklerde doğum sonrası hipotoni ve solunum depresyonu riskini artırabileceğine dair endişeler vardır (15). Daha önce yapılan çalışmalar farklı gestasyon yaşı aralığında ve farklı doz antenatal MgSO₄ uygulanan pretermeleri dahil etmiş ve birbiri ile çelişen sonuçlar ortaya çıkmıştır (16-19). Yapılan çoğu çalışma bizim çalışmamıza benzer olarak doğum sonrası APGAR skoru, doğum salonunda entübasyon ihtiyacı, inotrop tedavisi gerektiren hipotansiyon varlığı ve doğum sonrası erken dönemde mekanik ventilasyon ihtiyacı arasında anlamlı fark saptamamıştır (17,18). Narasimhulu ve ark. çalışmasında magnezyumun doz bağımlı etki gösterdiği, serum magnezyum düzeyi 2.5 and 4.5 mg/dl olan preterm bebeklerle antenatal MgSO₄ uygulanmayan preterm bebekler arasında erken dönem kardiyopulmoner fonksiyonlar arasında fark saptanmazken serum magnezyum düzeyi >4.5 mg/dl olan preterm bebeklerde 1. dakika APGAR skorunun daha düşük olduğu ve doğum sonrası resüsitasyon ihtiyacının arttığı saptanmıştır (19). Çalışmamızda erken doğum riski olan gebelere standart düşük doz antenatal MgSO₄ protokolü uy-

gulanmış ve serum magnezyum düzeyi >4.5 mg/dl olan hasta saptanmamıştır. Erken dönem kardiyopulmoner yan etkilerinin anlamlı saptanmamasının nedeni preterm bebeklerde ortalama magnezyum düzeyinin daha düşük görülmesi olabilir.

Antenatal magnezyum sülfat uygulamasının uygulama sırasında bazal fetal kalp hızında ve varyabilite değişikliklerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (20). Paradise ve ark. çalışmasında postnatal ilk gün içinde antenatal MgSO₄ uygulanan grupta ortalama süperior vena kava akımının daha düşük olduğu, inotrop ihtiyacı arasında fark bulunmasa da bu grupta volüm genişletici ihtiyacının daha fazla olduğunu saptamıştır (21). Aynı zamanda bu çalışmada bizim çalışmamıza zıt olarak ilk 10 saat içinde kalp hızı antenatal MgSO₄ maruz kalmayan pretermere göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda antenatal magnezyum sülfat verilen grupta ortalama kalp hızı daha düşük ancak normal aralıkta saptanmıştır. Bu çalışmada volüm genişleticilerin daha sık kullanılması ve inotrop desteğinin çalışmamıza göre daha yüksek oranda olması ortalama kalp hızının ilk saatlerde daha yüksek olmasına neden olmuş olabilir.

Neonatal non-oligurik hiperkalemi çok küçük prematüre bebeklerde, ilk 24-72 saat içinde, ekzojen potasyum alımı ve böbrek yetmezliği olmadan da potasyumunun intraselüler alandan ekstraselüler alana geçisi sonrası görülebilir (22). Bunun yanında neonatal hipermagnezeminin Na⁺/K⁺ pompasını inhibe ederek bu potasyum iyonu geçisini daha da artırdığı gösterilmiştir (23). Antenatal MgSO₄ uygulamasını erken başlangıçlı neonatal hiperkalemi ile ilişkilendiren yayınlar vardır (24). Çalışmamızda antenatal MgSO₄ uygulanan grupta ortalama potasyum düzeyi daha yüksek olarak bulunsa da bu istatistiksel olarak anlamlı seviyeye ulaşmamıştır. Ayrıca serum potasyum düzeyi > 6.0 mmol/L olan vaka yoktur. Serum sodyum ve kalsiyum düzeyleri de iki grup arasında benzer olarak bulunmuştur. Bunun nedeni bu çalışmada düşük doz antenatal MgSO₄ protokolü uygulanmış olması olabilir. Yakın zamanda yapılan bir sistemik derleme ve meta-analiz çalışması çalışmamıza benzer şekilde antenatal MgSO₄ uygulaması ile neonatal morbiditeler; PDA, NEK, İVK/PVL, ROP ve mortalite arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir (25).

Çalışmamızın kısıtlılıkları mevcuttur. Hastaların gebelik yaşı ve doğum ağırlıkları benzer olsa da çalışma tek merkezli ve retrospektif yapılan bir çalışmadır. Erken doğum nedeni, antenatal MgSO₄ başlangıç zamanı ve tam olarak kaç saat uygulandığı belirtilmemiştir. Aynı zamanda serum elektrolitleri ilk 48 içinde alınmış, doğum sonrası kord kanından düzey bakılmamıştır. Bu durum serum magnezyum değerlerinin daha düşük çıkmasına neden olmuş olabilir.

Sonuç olarak çalışmamız düşük doz nöroprotektif amaçlı antenatal MgSO₄ uygulamasının, kısa dönemde neonatal morbiditeyi artırmadığını ve güvenilir olduğunu göstermiştir. Uzun dönemde amaçlanan nöroprotektif etkisini değerlendirmek için daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Himpens E, Van den Broeck C, Oostra A, Calders P, Vanhaesebrouck P. Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol.* 2008; 50:334–340.
2. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, et al. Magnesium

sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD004661.

3. Costantine MM, Weiner SJ. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on

neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*

2009;114:354–64.

4. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of

cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review

and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:595–609.

5. American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No. 455: magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. *Obstet Gynecol* 2010;115:669–71.

6. Wutthigate P, Yangthara B, Siripattanapipong P, Kittsommart R. Correlation between maternal cumulative dose of intrapartum magnesium sulfate and cord blood magnesium level. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2017; 48(Suppl 2):256–63.

7. Kamyar M, Clark EA, Yoder BA, Varner MW, Manuck TA. Antenatal magnesium sulfate, necrotizing enterocolitis, and death among neonates <28 weeks gestation. *AJP Rep*. 2016; 6(1):e148–54.

8. Herschel M, Mittendorf R. Tocolytic magnesium sulfate toxicity and unexpected neonatal death. *J Perinatol*. 2001; 21(4):261–2.

9. Cruz M, Doren A, Fernandez B, Antonio Salinas J, Urzua S, Lui Tapia J. Intoxicación neonatal por sulfato de magnesio: caso clínico. *Rev Chil Pediatr*. 2009; 80(3):261–6.

10. Tanaka K, Mori H, Sakamoto R, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Nakamura K, et al. Early-onset neonatal hyperkalemia associated with maternal hypermagnesemia: a case report. *BMC Pediatr*. 2018;15(1):55.

11. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:991–999.

12. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529–34.

13. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decision based upon clinical staging. *An Surg* 1978;187:1–7.

14. Dice JE, Bhatia J. Patent ductus arteriosus: an overview. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2007;12(3):138–146.

15. Abbassi-Ghanavati M, Alexander JM, McIntire DD, et al. Neonatal effects of magnesium sulfate given to the mother. *Am J Perinatol* 2012;29:795–800.

16. Johnson LH, Mapp DC, Rouse DJ, et al. Association of cord blood magnesium concentration and neonatal resuscitation. *J Pediatr* 2012;160:573–7.

17. Weisz D, Shivananda S, Asztalos E, Yee W, Synnes A, Lee S, et al. Intrapartum magnesium sulfate and need for intensive delivery room resuscitation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015; 100(1):F59–65.

18. Basu SK, Chickajajur V, Lopez V, Bhutada A, Pagala M, Rastogi S. Immediate clinical outcomes in preterm neonates receiving antenatal magnesium for neuroprotection. *J Perinat Med*. 2012; 40(2):185–9.

19. Narasimhulu D, Brown A, Egbert NM, et al. Maternal magnesium therapy, neonatal serum magnesium concentration and immediate neonatal outcomes. *J Perinatol*. 2017;37(12):1297–1303.

20. Hallak M, Martinez-Poyer J, Kruger ML, Hassan S, Blackwell SC, Sorokin Y. The effect of magnesium sulfate on fetal heart rate parameters: A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(5 Pt 1):1122–1127.

21. Paradisi M, Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Randomized controlled trial of magnesium sulfate in women at risk of preterm delivery-neonatal cardiovascular effects. *J Perinatol*. 2012;32(9):665–670.

22. Kwak JR, Gwon M, Lee JH, Park MS, Kim SH. Non-oliguric hyperkalemia in extremely low birth weight infants. *Yonsei Med J*. 2013;54(3):696–701.

23. Bara M, Guiet-Bara A, Durlach J. Regulation of sodium and potassium pathways by magnesium in cell membranes. *Magnes Res*. 1993;6(2):167–177.

24. Omori-Shimano S, Tominaga T, Ikeda K. Maternal magnesium sulfate administration increases early-onset hyperkalemia risk in premature infants: A propensity score-matched, case-control study. *Pediatr Neonatol*. 2023;64(2):119–125.

25. Shepherd E, Salam RA, Manhas D, Synnes A, Middleton P, Makrides M, et al. (2019) Antenatal magnesium sulphate and adverse neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 16(12): e1002988