

## ANTENATAL MAGNEZYUM SÜLFAT UYGULANMASININ PREMATÜRE MORBİDİTELERİ VE MORTALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

### EVALUATION OF THE EFFECT OF ANTENATAL MAGNESIUM SULFATE ADMINISTRATION ON THE MORBIDITIES AND MORTALITY OF PREMATURITY

Ufuk ÇAKIR<sup>1</sup>, Cüneyt TAYMAN<sup>1</sup>, Ümit Yasemin SERT<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Yenidoğan Kliniği, Ankara

<sup>2</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum Kliniği, Ankara

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.) Cilt / Volume: 51 Sayı / Number: 3 Yıl / Year: 2018 ISSN:1304-6187  
Sayfa/Page :215-218

#### ÖZET

**AMAÇ:** Tokolitik amaçlı kullanılan antenatal magnezyum sülfatın (MgSO<sub>4</sub>) prematüre morbidite ve mortalitesi etkisi üzerine yapılan çalışmaların sonuçları birbirinden farklıdır. Çalışmamızda antenatal MgSO<sub>4</sub>'e maruz kalan prematürelerin morbidite ve mortalitesinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEMLER:** Ocak 2013 ile Aralık 2016 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitemizde izlenen, çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA; <1500g) bebekler retrospektif olarak incelendi. Prematürelerin demografik özellikleri, klinik sonuçları ve mortalitesi kayıt edildi. Antenatal MgSO<sub>4</sub> alan ve almayan hastalar bu özellikler açısından karşılaştırıldı.

**BULGULAR:** Çalışmamıza toplam 637 ÇDDA bebek dahil edildi. Antenatal MgSO<sub>4</sub> uygulanma oranı %58 (n=369) olarak tespit edildi. Antenatal MgSO<sub>4</sub> alan grupta, solunum destek ve hastanede yatış süresi daha uzun, hemodinamik anlamlı patent duktus arteriosus (haPDA) ve bronkopulmoner displazi (BPD) oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak bulundu. Antenatal MgSO<sub>4</sub> alan ve almayan gruplar arasında demografik özellikler ile diğer klinik sonuçlar ve mortalite açısından sonuçlar benzer bulundu (p>0,05).

**SONUÇ:** Antenatal MgSO<sub>4</sub> alan annelerin bebeklerinde özellikle haPDA, BPD sıklığı ve solunum desteği ve yatış süresinin artmış olduğu bulunmuştur. Bu nedenle antenatal dönemde MgSO<sub>4</sub> 'a maruz kalan bebeklerde bu morbiditeler açısından dikkatli olunmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Çok Düşük Doğum Ağırlığı, Hemodinamik Anlamlı Patent Duktus Arteriosus, Magnezyum Sülfat, Prematüre.

#### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** The results of studies on the effect of premature morbidity and mortality of antenatal magnesium sulphate (MgSO<sub>4</sub>) for tocolytic are contradictory. The aim of this study was to evaluate the morbidity and mortality of premature infants exposed to antenatal MgSO<sub>4</sub>.

**MATERIALS AND METHODS:** Very low birth weight (VLBW; <1500g) infants who admitted to neonatal intensive care unit between January 2013 and December 2016 were retrospectively analyzed. Demographic characteristics, clinical outcomes and mortality of premature infants were recorded. Patients with and without antenatal MgSO<sub>4</sub> were compared in terms of these characteristics.

**RESULTS:** A total of 637 VLBW infants were included in the study. The rate of administration of antenatal MgSO<sub>4</sub> was 58% (n = 369). The rate of respiratory support and hospitalization was longer, the rate of hemodynamically significant patent ductus arteriosus (hsPDA) and bronchopulmonary dysplasia (BPD) was found to be statistically significant higher in infants exposed to antenatal MgSO<sub>4</sub> (p<0.05). Demographic characteristics and other clinical outcomes and mortality were similar between the groups receiving and not receiving antenatal MgSO<sub>4</sub> (p> 0.05).

**CONCLUSION:** It has been found that especially in infants exposed to antenatal MgSO<sub>4</sub>, the frequency of hsPDA, BPD, respiratory support and hospitalization have increased. Therefore, infants whose mothers administered antenatal MgSO<sub>4</sub> should be aware of these morbidities.

**Key words:** Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus, Prematurity, Very Low Birth Weight, Magnesium Sulfate

#### Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Ufuk ÇAKIR

SBÜ Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Yenidoğan Kliniği, Talatpaşa Bulvarı, 06230, Altındağ, ANKARA

Tel: +90 505 858 17 81, +90 312 306 52 70 Faks: +90 312 306 52 80 E posta: drufukcakir@hotmail.com

## GİRİŞ

Preterm doğum tüm perinatal mortalitenin yaklaşık %60-80'ini oluşturur ve yenidoğan morbiditelerinin %75'i ile ilişkilendirilebilir. Respiratuvar distres sendromu (RDS), intraventriküler kanama (İVK), nekrotizan enterokolit (NEK), patent duktus arteriyozus (PDA), periventriküler lökomalazi (PVL) ve uzun dönem nörogelişimsel sorunlar gibi olumsuz neonatal sonuçlar, prematüre ile ilişkilidir (1). Preterm doğum ve yan etkileri perinatal tıpta büyük bir sorundur. Modern perinatal ve neonatal bakım, prematüre sağkalım oranlarını artırmaktadır. Ancak, uzun süreli nörolojik problemler, serebral palsi ve bilişsel bozukluklar gibi sağlık problemleri ile sonuçlanabilmektedir. Nörolojik sorunların insidansını azaltmak için bu hassas popülasyona nöroproteksiyon için birçok farmakolojik ajan denenmiştir (1,2). Gebeliğin uzatılması ve prematüreye ilişkili doğum hasarının azaltılması amacıyla erken doğum eyleminde kadınlara yönelik birçok tokolitik ilaç kullanılmaktadır (1). Preterm doğum riski taşıyan annelerde magnezyum sülfatın (MgSO<sub>4</sub>) doğum öncesi kullanımının yenidoğanda nöroprotektif etkili olduğu ve serebral palsi gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (3-7). Dolayısıyla tokolitik amaçlı MgSO<sub>4</sub> sıklıkla kullanılmaktadır (8,9).

Antenatal MgSO<sub>4</sub>'ün prematürenin uzun dönemde nörolojik olumlu etkileri olduğuna dair veriler varken, yenidoğan yoğun bakımda yatışı sırasındaki morbidite ve mortalite etkisi üzerine yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir (1,2,7-11).

Çalışmamızda çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA; <1500g) prematüre bebeklerde antenatal MgSO<sub>4</sub> uygulanması ile prematüre morbidite ve mortalitesi arasındaki ilişkiye bakılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Çalışma Tasarımı ve Hasta Seçimi Hastalar

Çalışmamıza Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, üçüncü düzey Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde (YYBÜ) 1 Ocak 2013 ile 31 Aralık 2016 tarihleri arasında yatan <1500 g prematüre bebekler dahil edildi. Çalışma için yerel etik kuruldan onam alındı. Her hastanın YYBÜ'e yatışı sırasında ailelerden bilgilendirilmiş, imzalı onam formu alındı. Çalışma verileri retrospektif olarak hastane veri tabanından elde edildi.

### Demografik ve klinik özellikler

Gebelik haftası (GH), doğum ağırlığı (DA), cinsiyet, 1 ve 5. dakika Apgar skoru, antenatal steroid uygulanması, RDS (sürfaktan ihtiyacı) (12), erken neonatal sepsis (ENS; postnatal ilk 3 günde olan kanıtlanmış sepsis), geç neonatal sepsis (GNS; 4. ve sonraki günlerde olan kanıtlanmış sepsis) (13), mekanik ventilasyon (MV) ve non-invaziv solunum desteği(NSD) ile oksijen destek süresi, BPD (orta/ağır) (14), lazer tedavisi gerektiren ROP (15), ciddi İVK (evre ≥3) (16), NEK (evre ≥2) (17), hemodinamik anlamlı PDA (medikal ya da cerrahi

ligasyon) (18), periventriküler lökomalazi (PVL), tam enteral beslenmeye geçiş günü, hastanede yatış süresi, mortalite ve mortalite günü gibi demografik ve klinik özellikler kayıt edildi.

### Antenatal MgSO<sub>4</sub> protokolü

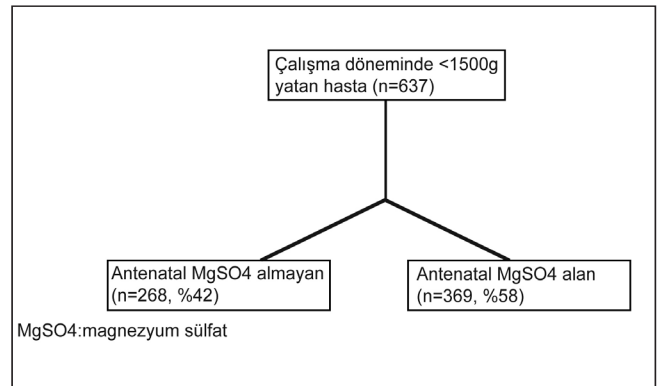
Prematüre doğum eylemi olan gebe annelere MgSO<sub>4</sub> verildi. Antenatal MgSO<sub>4</sub> ile tedavi edilen yenidoğanların annelerine, 6 gramlık 30 dakika boyunca infüzyon yükleme dozunun ardından, doğum zamanına kadar 2 g / saat'lik idame infüzyonu uygulandı. Hastalar antenatal MgSO<sub>4</sub> alan ve almayan olarak 2 gruba ayrıldı.

### Verilerin Analizi

Hastalardan elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak sayısallaştırıldı. İstatistiksel analizler, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 16.0 İstatistiksel Paket kullanılarak yapıldı. P <0.05 değeri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi. Ölçüm değerlerinin normal dağılıma uygunlukları grafiksel olarak ve Shapiro-wilk testi ile incelendi. Sonuçlar ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Sürekli değişkenler için bir t testi veya Mann-Whitney U testi uygulandı. Nominal değişkenler için χ<sup>2</sup> testi veya Fisher exact testi uygulandı.

## BULGULAR

Çalışmamızda toplam 637 ÇDDA'lı prematüre bebek değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların GH: 28,1 ± 1,2 hafta ve DA: 1051 ± 226 g olarak bulundu. Antenatal MgSO<sub>4</sub> uygulanma oranı % 58 (n=369) olarak tespit edildi (Şekil 1).



Şekil 1. Çalışma grubunda antenatal MgSO<sub>4</sub> kullanım akış şeması

Antenatal MgSO<sub>4</sub> alan ve almayan gruplar arasında GH, DA, cinsiyet, 1 ve 5. dakika Apgar skoru, antenatal steroid uygulanması, RDS, ENS, GNS, ROP, ciddi İVK, NEK, PVL, tam enteral beslenmeye geçiş günü, mortalite ve mortalite günü açısından sonuçlar benzer bulundu (p>0,05). Antenatal MgSO<sub>4</sub> alan grupta MV, NSD, oksijen destek ve hastanede yatış süresi daha uzun, haPDA ile BPD oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak bulundu (Tablo 1) (sırasıyla, p=0,024, p=0,008, p=0,014, p=0,040, p<0,001, p=0,011).

**Tablo 1: Demografik ve Klinik Özellikler**

Değişkenler	Antenatal MgSO <sub>4</sub> almayan (n= 268, 42%)	Antenatal MgSO <sub>4</sub> alan (n= 369, 58%)	P
Gebelik haftası, hafta*	28±1,2	28,1±1,2	0,697
Doğum ağırlığı, g*	1043±235	1065±223	0,227
Erkek, n (%)	134 (50)	196 (53,1)	0,437
1. dakika Apgar skoru, ortanca†	5 (1-7)	5 (1-8)	0,395
5. dakika Apgar skoru, †	8 (2-9)	7 (3-10)	0,316
Antenatal steroid, n (%)	116 (43,2)	164 (44,4)	0,688
RDS, n (%)	182 (67,9)	230 (62,3)	0,146
ENS, n (%)	51 (19)	70 (18,9)	0,985
Kanıtlanmış GNS, n (%)	149 (55,5)	198 (53,6)	0,703
MV süresi, gün*	3,6±2,7	5,1±4,9	<b>0,024</b>
NSD süresi, gün*	7,4±6,3	9,4±7,3	<b>0,008</b>
Oksijen desteği süresi, gün*	23,6±22,5	28,4±25,6	<b>0,014</b>
haPDA, n (%)	70 (26,1)	218 (59)	<b>&lt;0,001</b>
Orta- Ağır BPD, n (%)	43 (16)	89 (24,1)	<b>0,011</b>
ROP, n (%)	29 (10,8)	32 (8,6)	0,373
İVK, Evre ≥3, n (%)	19 (7,1)	33 (8,9)	0,531
NEK, Evre ≥2, n (%)	9 (3,3)	5 (1,3)	0,090
PVL, n (%)	27 (10)	28 (7,5)	0,258
Tam enteral beslenme günü, gün*	16,6±7	15,9±6,8	0,205
Hastanede yatış süresi, gün, *	53,8±30,4	59±32,2	<b>0,040</b>
Mortalite, n (%)	44 (16,4)	63 (17,1)	0,827
Mortalite günü, gün*	12,4±10,1	9,5±7,6	0,433

p <0,05 değerleri anlamlı kabul edildi.

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

BPD: bronkopulmoner displazi, ENS: erken neonatal sepsis, GNS: geç neonatal sepsis, haPDA: hemodinamik anlamlı patent duktus arteriozus, İVK: intraventiküler kanama, MgSO<sub>4</sub>: magnezyum sülfat, MV: mekanik ventilasyon, NEK: nekrotizan enterokolit, NSD: non invaziv solunum desteği, PVL: periventriküler lökomalazi, RDS: respiratuvar distres sendromu, ROP: prematüre retinopatisi.

## TARTIŞMA

Retrospektif çalışmamıza dahil edilen antenatal MgSO<sub>4</sub> alan ÇDDA prematürelere MV, NSD, oksijen destek ve hastanede yatış süresi daha uzun, haPDA ile BPD oranı yüksek bulundu. Ayrıca antenatal MgSO<sub>4</sub> uygulanmasının, prematürenin diğer demografik özellikleri ve klinik sonuçlara etkisi olmadığı bulundu.

Antenatal MgSO<sub>4</sub> uygulanmasının neonatal sonuçlara etkisi konusunda yapılmış çalışmalarda farklı sonuçlar olduğu görülmektedir. Neonatal morbidite ve mortalite üzerine etkisi olmadığını gösteren çalışmalar vardır (1,4,5,10). Tam enteral beslenmeye geçiş ve ROP'a olumsuz etkisi olduğu da belirtilmiştir (2). Aksine, MgSO<sub>4</sub> alan anne bebeklerinde mortalitede, İVK, BPD, NEK ve ROP sıklığında azalma olduğu da rapor edil-

miştir (11). Çalışmamızda antenatal MgSO<sub>4</sub>'e maruz kalan prematürelere haPDA sıklığını artırdığı literatürdeki sonuçlara benzer olarak bulunmuştur (2,8,9).

Duktus arteriozus, düz kas hücrelerinin hakim olduğu tunika medyayı içeren kas tipi olan bir arterdir. Duktus lümeninin doğumdan sonra fonksiyonel olarak kapanması temel olarak düz kas daralmasına bağlı olup, intrasellüler kalsiyum konsantrasyonu duktus arteriozusun kontraksiyonuna katkıda bulunur (19). Magnezyum sülfat enzim reaksiyonu için gerekli olup, yüksek MgSO<sub>4</sub> konsantrasyonları, kalsiyum bağımlı reaksiyonlar ile yarışarak damar kontraksiyonunu inhibe eder. Sonuçta damar direncini düşürür (20). Ekstrasellüler magnezyumun, kalsiyumun etkilerini antagonize ederek ve düz kas hücrelerinde prostasiklin sentezini düzenleyerek, vasküler tonusu düzenlediği gösterilmiştir (21).

Hayvan çalışmalarında, MgSO<sub>4</sub>'ün voltaja bağımlı kalsiyum kanallarını etkileyerek damarlarda gevşemeye neden olduğu ve tavşan akciğerinde vazodilatasyonda MgSO<sub>4</sub>'ün önemli bir rol oynayabileceği gösterilmiştir (22). Bu hayvan çalışmaları, MgSO<sub>4</sub>'ün vazodilatör etkili olabileceğini düşündürmektedir ki bu da bebeklerde MgSO<sub>4</sub> maruziyetinin daha belirgin etkisini açıklayabilmektedir. Ayrıca, antenatal MgSO<sub>4</sub>'e maruz kalan bebeklerde serum magnezyum konsantrasyonu yaşamın ilk 72 saatinde yükseldiği ve prematürelde bu konsantrasyonun daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (23). Ayrıca yüksek dozda (≥50g) MgSO<sub>4</sub> uygulanan anne bebeklerinde PDA riskinin de yüksek olduğu gösterilmiştir (7). Terme yakım olup, hipoksik iskemik ensefalopati nedeniyle tedavi edici hipotermi ile MgSO<sub>4</sub>'ün nöroprotektif amaçlı verilmesi ile kısa dönemde yan etki olmadığını gösteren çalışmalarda vardır (24).

Prematürelde PDA, uzamış solunum destek ve yatış süresi ve artmış BPD oranına neden olmaktadır (25). Çalışmamızda antenatal MgSO<sub>4</sub> verilmesine ikincil artmış PDA sıklığının sonucu olarak, uzamış solunum destek süresi ve hastanede yatış süresinde uzama ve BPD sıklığını artırdığını düşünmekteyiz. Ancak, çalışmamızın kısıtlılığı olarak, antenatal MgSO<sub>4</sub> alan annelere verilen doz ve süre verilerine sahip değildik. Ayrıca doğum sonrası bebeklerin kan magnezyum düzeylerini değerlendirememiştir.

Sonuç olarak, antenatal MgSO<sub>4</sub> prematürelde, uzun dönemde nörogelişime olumlu etkileri yanında kısa dönemde bazı olumsuz etkilere neden olabilmektedir. Çalışmamızda MgSO<sub>4</sub>, ÇDDA prematürelde özellikle haPDA sıklığını artırdığını ve buna bağlı olarak hastanede kalış süresi, solunum destek süresi ile BPD oranlarının arttığı bulundu. Antenatal MgSO<sub>4</sub> olası etkileri ve yan etkileri düşünüldüğünde, hipermagnezeminin toksik etkilerini önlemek için bu hassas grupta, güvenli bir doz belirlemek için ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- 1.)Klauser CK, Briery CM, Keiser SD, Martin RW, Kosek MA, Morrison JC. Effect of antenatal tocolysis on neonatal outcomes. J Matern Fetal Neonatal Med 2012;25:2778-2781
- 2.)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 2011;40:185-9.
- 3.)Paulsen ME, Dietz RM. Antenatal magnesium for preterm delivery reduces risk of cerebral palsy among surviving very preterm infants. Acta Paediatr 2018;107:175. doi:10.1111/apa.14116.
- 4.)Garg BD. Antenatal magnesium sulfate is beneficial or harmful in very preterm and extremely preterm neonates: a new insight. J Matern Fetal Neonatal Med 2018;1-7. doi: 10.1080/14767058.2018.1424823.
- 5.)Huusom LD, Wolf HT. Antenatal magnesium sulfate treatment for women at risk of preterm birth is safe and might decrease the risk of cerebral palsy. BMJ Evid Based Med 2018;23:195-196.
- 6.)Chollat C, Sentilhes L, Marret S. Fetal Neuroprotection by Magnesium Sulfate: From Translational Research to Clinical Application. Front Neurol 2018;9:247. doi: 10.3389/fneur.2018.00247.
- 7.)Chollat C, Sentilhes L, Marret S. Protection of brain development by antenatal magnesium sulphate for infants born preterm. Dev Med Child Neurol 2018. doi: 10.1111/dmcn.14038.

- 8.)del moral T, Gonzalez-Quintero VH, Claire N, Vanbuskirk S, Bancalari E. Antenatal exposure to magnesium sulfate and the incidence of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. J Perinatol 2007;27:154-157.
- 9.)Katayama Y, Minami H, Enomoto M, Takano T, Hayashi S, Lee YK. Antenatal magnesium sulfate and the postnatal response of the ductus arteriosus to indomethacin in extremely preterm neonates. J Perinatol 2011;31:21-24.
- 10.)Elimian A, Verma R, Ogburn P, Wiencek V, Spitzer A, Quirk JG. Magnesium sulfate and neonatal outcomes of preterm neonates. J Matern Fetal Neonatal Med 2002;12:118-122.
- 11.)Diguisto C, Foix L'Helias L, Morgan AS, Ancel PY, Kayem G, Kaminski M, et al. Neonatal Outcomes in Extremely Preterm Newborns Admitted to Intensive Care after No Active Antenatal Management: A Population-Based Cohort Study. J Pediatr 2018. pii: S0022-3476(18)31049-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.07.072.
- 12.)Dargaville PA, Gerber A, Johansson S, De Paoli AG, Kamlin CO, Orsini F, et al. Incidence and Outcome of CPAP Failure in Preterm Infants. Pediatrics 2016; 138(1). pii: e20153985. doi: 10.1542/peds.2015-3985.
- 13.)Leal YA, Álvarez-Nemegyei J, Lavadores-May AI, Girón-Carrillo JL, Cedillo-Rivera R, Velazquez JR. Cytokine profile as diagnostic and prognostic factor in neonatal sepsis. J Matern Fetal Neonatal Med 2018: 1-7.
- 14.)Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, Newman N, Fanaroff A. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. J Perinatol 2003; 23: 451-456.
- 15.)International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol 2005; 123:991-999..
- 16.)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.
- 17.)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.
- 18.)Oncel MY, Yurttutan S, Erdevi O, Uras N, Altug N, Oguz SS, et al. Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. J Pediatr 2014;164:510-514..
- 19.)Nakanishi T, Gu H, Hagiwara N, Momma K. Mechanisms of oxygen-induced contraction of ductus arteriosus isolated from the fetal rabbit. Circ Res 1993;72:1218-1228.
- 20.)Kamitomo M, Sameshima H, Ikenoue T, Nishibatake M. Fetal cardiovascular function during prolonged magnesium sulfate tocolysis. J Perinat Med 2000;28:377-382.
- 21.)Satake K, Lee JD, Shimizu H, Uzui H, Mitsuke Y, Yue H, et al. Effects of magnesium on prostacyclin synthesis and intracellular free calcium concentration in vascular cells. Magnes Res 2004;17:20-27.
- 22.)Tolsa JF, Gao Y, Raj JU. Developmental change in magnesium sulfate-induced relaxation of rabbit pulmonary arteries. J Appl Physiol (1985). 1999;87:1589-1594.
- 23.)Rantonen T, Käpä P, Jalonen J, Ekblad U, Peltola O, Välimäki I, et al. Antenatal magnesium sulphate exposure is associated with prolonged parathyroid hormone suppression in preterm neonates. Acta Paediatr 2001;90:278-281.
- 24.)Rahman SU, Canpolat FE, Oncel MY, Evli A, Dilmen U, Parappil H, et al. Multicenter randomized controlled trial of therapeutic hypothermia plus magnesium sulfate versus therapeutic hypothermia plus placebo in the management of term and near-term infants with hypoxic ischemic encephalopathy (The Mag Cool study): A pilot study. J Clin Neonatol 2015;4:158-163. doi: 10.4103/2249-4847.159863.
- 25.)Prescott S, Keim-Malpass J. Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant: Diagnostic and Treatment Options. Adv Neonatal Care 2017;17:10-18.