

Hipoksik İskemik Ensefalopati Tanılı Term Yenidoğanlarda Laboratuvar Testlerinin Mortalite İle İlişkisinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Association of Laboratory Tests Associated with Mortality in Term Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy

Emrah Can, Ali Bülbül, AsİYE Nuhoğlu

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İstanbul, Turkey

ÖZET

Amaç: Hipoksik iskemik ensefalopati (HIE) tanılı zamanında doğan yenidoğan bebeklerin erken dönem laboratuvar testlerinin mortalite ile ilişkisinin değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2004-Aralık 2008 tarihleri arasında HIE tanısı alan yenidoğan bebekler; yaşayan ve ölen olarak iki gruba ayrılarak prospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 32 yenidoğan alındı. Sarnat&Sarnat'a göre bebeklerin 9'u (%28.1) evre 1, 14'ü (%43.8) evre 2 ve 9'u (%28.1) evre 3 idi. Bebeklerin 8'i (%25) kaybedildi. Risk faktörlerinin korelasyon değerlendirme içinde; antenatal takipsizlik ($r^2=0.35$) ve konvülsiyon geçirmeyenin ($r^2=0.50$) Sarnat evresi ile, Sarnat evresinin de mortalite ile pozitif ilişkili olduğu saptandı ($r^2=0.57$). Laboratuvar testlerinde CK-MB ölüm oranı ile kuvvetli ilişkili ($r^2=0.74$), troponin-I orta düzeyde ilişkili ($r^2=0.44$), pH ise zayıf ilişkili bulundu ($r^2=0.27$). Mortalite için CK-MB ve Troponin-I seviyelerinin prediktivitesinin yüksek, pH'nın ise orta dereceli olduğu saptandı. CK-MB'nin mortalite için duyarlılığı %100, özgürlüğü %91.6; Troponin-I'nın mortalite için duyarlılığı %100 ve özgürlüğü %70.8; pH'nın mortalite için duyarlılığı %75 ve özgürlüğü %87.5 bulundu.

Sonuç: HIE tanılı zamanında doğmuş yenidoğan bebeklerde, erken dönemde ölüm oranlarının, CK-MB değeri ile yüksek, Troponin-I değeri ile orta ve pH değeri ile zayıf ilişkili olduğu saptandı.

Anahtar Sözcükler: Hipoksik-iskemik ensefalopati, mortalite, CK-MB, troponin-I, yenidoğan

Geliş tarihi: 28.01.2010

Kabul tarihi: 07.05.2010

ABSTRACT

Objective: The evaluation of the relationships between the mortality and early period laboratory tests in the term infants diagnosed as hypoxic ischemic encephalopathy (HIE).

Material and Methods: The newborns diagnosed as HIE between January 2004 and December 2008 were divided into two groups as the living and non-surviving groups. The two groups were evaluated prospectively.

Results: Thirty two infants were included in the study. According to the Sarnat&Sarnat classification, 9 (28.1%), 14 (43.8%) and 9 infants (28.1%) were in stage 1, 2 and 3, respectively. Eight (25%) infants died. In the correlation evaluation of risk factors; lack of follow-up at the antenatal period ($r^2=0.35$) and having convulsions ($r^2=0.50$) were positively associated with Sarnat stage. A positive relationship between Sarnat stage and the mortality rate was also determined ($r^2=0.57$). CK-MB was strongly ($r^2=0.74$), troponin-I moderately ($r^2=0.44$), and pH weakly ($r^2=0.27$) associated with mortality. In predicting mortality, the sensitivity and specificity for CK-MB was 100% and 91.6%, for Troponin I 100% and 70.8% and for pH 75% and 87.5%, respectively.

Conclusion: This study demonstrates that in HIE, the relationship between the early period mortality rate and CK- MB values are strong, whereas for troponin-I and pH there is a moderate and weak association respectively.

Key Words: Hypoxic-ischemic encephalopathy, mortality, CK-MB, troponin I, newborn

Received: 28.01.2010

Accepted: 07.05.2010

Giriş

Hipoksik iskemik ensefalopati (HIE) intrapartum hipoksi veya geç antepartum serebral hipoksi ve iskeminin neden olduğu akut ilerleyici ensefalopati tablosudur (1, 2). HIE, genel olarak retrospektif bir nedeni bulunan, klinik sendrom oluşturan, uzlaşı temelli kriterlerin birlikte olduğu kalıcı beyin hasarı olarak da tanımlanmaktadır (3). Bu retrospektif nedenler; fetal stres, doğum sonrasında bebekte depresyon ve canlandırma gereksinimi olması, şiddetli metabolik asidoz, klinik ve görüntüleme ile saptanan akut nörolojik anormal-

likler olarak sınıflandırılmaktadır. Ancak kesin tanı konulmadan önce neonatal ensefalopati yapan diğer sistemlere ait patolojilerin dışlanması gerekmektedir (3). Bazı çalışmalarında HIE'nin değerlendirilmesi için kullanılan; kan gazı değerlerinin, Apgar skorunun, beyin görüntüleme yöntemlerinin ve biyokimyasal laboratuvar testlerinin yanlış veya tutarsız olduğu bildirilmektedir (4, 5). Son on yılda HIE tanısı ve erken dönem прогнозu üzerine yayınlanan yazılarında çelişkili sonuçların bildirilmesi uzlaşı kriterlerinin yeniden değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymustur. Bu nedenle HIE tanısı ve erken dönem прогноз üzerine etki eden faktörlerin de-

gerlendirileceği yeni çalışmaların, uzlaşı raporlarına katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

HIE'li bebeklerde gelişen çoklu organ hasarının derecesini saptamak ve mortalite ilişkisini belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarla laboratuvar testlerinin [serumda ve idrarda S100 B protein, beyin omurilik sıvısında (BOS) platelet-activating factor (PAF), interlökin 6 ve nöron spesifik enolaz düzeyi, serebral kan akımı hızı, aktivin A, kan glukoz düzeyi, laktat dehidrojenaz (LDH), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kreatin kinaz miyokard bandı (CK-MB), Troponin-T ve Troponin-I] mortalite ile ilişkisi konusunda kesin bir sonuca varlamamıştır (6, 11).

Bu çalışmada, HIE tanısı ile yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YYBÜ) yatırılan term yenidoğanlarda, postnatal birinci gündə bakılan CK-MB, LDH, AST, ALT, Troponin-I ve kan gazı değerlerinin erken dönem mortalite sonuçları ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı.

Hastalar ve Yöntemler

Hastanemiz YYBÜ'ye Ocak 2004-Aralık 2008 yılları arasında HIE tanısıyla yatırılan term yenidoğan bebekler prospektif olarak izlendi.

Hastaların seçimi

Çalışmaya gebelik haftası ≥37 hafta, doğum ağırlığı >2500 g olan bebekler alındı. Bu bebekler için: 5. dakika Apgar skorunun <5 olması, metabolik asidoz (kord kanı veya doğumdan sonra bir saat içinde bakılan arteriyel kan gazında BA (baz açığı) >-16 mEq/L saptanması), spontan solunumun ≥5 dakika süre ile olmaması ve doğumun fetal distres nedeni ile sezaryenle gerçekleşmiş olması kriterlerinden en az bir tanesinin varlığı ile birlikte, doğumdan sonra resüsitasyon uygulanma ihtiyacının olması, encefalopati (letarji/stupor, hipoton, emme refleksinin olmaması veya zayıflığı) varlığı ve çoklu organ etkilenmesi bulgularının (encefalopati ve en az bir diğer organ tutulumu) birlaklılığı, HIE için tanı kriterleri olarak kabul edildi (12).

HIE tanısı alan bebekler Sarnat&Sarnat sınıflamasına göre evre 1, 2 ve 3 olarak sınıflandırıldı (1). Çoklu organ tutulumu için aşağıda belirtilen kriterler dikkate alındı. Böbrek tutulumu; idrar miktarının azalması (<0.5-1 cc/kg/saat), kan üre azotunun yükselmesi (>20 mg/dl) ve/veya kreatinin değerinin yükselmesi (>1.5 mg/dl), karaciğer tutulumu; ilk haftada herhangi bir zamanda bakılan AST değerinin >100 IU/L veya ALT değerinin >100 IU/L olması veya koagülasyon değerlerinin yaşa göre belirlenen normal değerlerden uzun olması, akciğer tutulumu; yaşamın ilk dört saatinde >%40 oksijen gereksinimi nedeniyle ventilatör desteğine ihtiyaç duyulması veya akciğer grafisinde respiratuvar distres sendromu bulgularının olması, kardiyovasküler tutulum: inotrop desteği gerektiren hipotansiyon, elektrokardiografide miyokardiyal iskemi bulguları veya ekokardiografide ventrikül sistolik disfonksiyonu ile pulmoner hipertansiyon olması, gastrointestinal sistem tutulumu; yaşa göre uygun olarak başlanan enteral beslenmeye intolerans veya hematemez olması değerleri ile konuldu (12).

Dış merkezlerden hastanemize sevk edilen HIE tanılı bebekler ile gebelik süresi <37 hafta, doğum ağırlığı <2500 g, major konjenital malformasyon, kromozom anomalisi, meta-

bolik hastalık, septik şok ve ağır kardiyak malformasyon tanılı bebekler çalışmaya alınmadı.

HIE tanısı düşünülen bebeklerden doğum sonrası göbek kordon kanı veya yaşamın ilk saatinde arteriyel kandan kan gazı alındı. Bu bebeklerde biyokimyasal belirteçler (CK-MB, LDH, Troponin I, AST, ALT) postnatal 24. saatte bakıldı. AST, ALT, LDH analizi Olympus-AU 640, CK-MB ve Troponin I Siemens Advia Centaur CP ve kan gazı analizi Roche Omnis cihazları ile çalışıldı.

Verilerin toplanması

Çalışmaya alınan bebeklerin gebelik süresi, doğum tarihi, boy, baş çevresi, kan gazı değerleri ve laboratuvar sonuçları kaydedildi. HIE için risk faktörleri: antenatal dönem (antenatal takipsizlik, intrauterin büyümeye geriliği (IUBG), diyabetik anne, fetal distres, uzamış membran rüptürü, oligohidramnios ve preeklamsi), natal dönem (vakumla doğum, sezaryen doğum, anormal pozisyon, kordon dolanması, ablasıyo plasenta, plasenta previa, mekonyumlu doğum) ve postnatal dönem (Apgar skoru, resüsitasyon gereksinimi) olarak sınıflandırıldı. Bebeklerin YYBÜ'deki izlem süreleri ve erken dönem прогнозları kaydedildi. Çalışma grubundaki hastalar yaşayan ve ölen olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grup arasında, demografik özelliklerin, laboratuvar değerlerinin ve Sarnat evrelerinin mortalite üzerine etkisi karşılaştırıldı.

Parametrik değerler ortalaması± standart sapma veya ortanca (üst-alt sınır) şeklinde verildi. Risk faktörü belirlenmesinde Mann Whitney-U testi, ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson ve Spearman's korelasyon testleri kullanıldı. Spesifite, sensitivite ve kesim noktaları ROC eğrisi ile incelendi. Anlamlı değer olarak p değerinin <0.05 olması kabul edildi.

Bulgular

Belirlenen süre içerisinde kriterlere uyan 32 bebek çalışmaya alındı. Bebeklerin 15'i (%46.9) kız, 17'si (%53.1) erkek idi. Doğum şekli 17 bebekte (%53.1) sezaryen, 15 bebekte (%46.9) normal vaginal yolla idi. Çalışmaya alınan bebeklere ait demografik özellikler Tablo 1'de sunuldu. Otuz iki bebekten on ikisine postnatal dönemde yeterli solunum bulgularının olmaması nedeniyle ileri düzey resüsitasyon (entübasyon gereksinimi) uygulaması yapılmış idi.

Laboratuvar sonuçları iki grup arasında değerlendirildiğinde; ölen bebeklerde CK-MB ve Troponin-I değerlerinin yüksek olduğu, pH değerinin ise daha düşük olduğu görüldü. LDH, AST, ALT, PCO₂, HCO₃ ve BA değerlerinin karşılaştırılmasında iki grup arasında fark saptanmadı (Tablo 2). Mortalitenin CK-MB ile kuvvetli [(r²=0.74)(CI:0.54-0.87)], Troponin-I ile orta [(r²=0.44-CI:0.11-0.68)] ve pH ile zayıf ilişkili [(r²=0.27-CI:0.08-0.56)] olduğu belirlendi. Anlamlı fark bulunan CK-MB, Troponin-I ve kan pH testlerinin ROC analizlerinde saptanan duyarlılık ve özgüllük testleri Tablo 3'te, ROC eğrileri ise Şekil 1'de gösterildi. Mortalitenin saptanmasında; CK-MB için 63.4 µg/L kesim noktasında duyarlılık %100 ve özgüllük %91.6; troponin-I için 0.6 ng/ml kesim noktasında duyarlılık %100 ve özgüllük %70.8; pH için 6.98 kesim noktasında duyarlılık %75 özgüllük %87.5 saptandı.

Bebeklerdeki organ sistemlerinin tutulumu değerlendirildiğinde en sık sinir sisteminin (%71.5), kardiyovasküler sistemin (%48)

Tablo 1. Hipoksik İskemik Encefalopati tanılı yaşayan ve ölen bebeklerin demografik özellikleri

	Yaşayan (n=24)	Ölen (n=8)	p*
Gebelik süresi (hafta)	38.5±2.5	38±3.5	0.66
Doğum ağırlığı (g)	3289±811	3031±828	0.44
Boy (cm)	49.5±3.2	48.9±3.3	0.65
Baş çevresi (cm)	34±2.1	34.8±2.8	0.41
İzlem zamanı (gün)	12.1±4.2	5.2±4.1	0.21
Risk faktörü, n			
Antenatal	19	24	0.29
Natal	26	32	0.37
Postnatal	16	4	0.12
Apgar skoru, median (alt- üst sınır)			
1. dakika	6 (5-7)	5 (4-6)	0.18
5. dakika	7 (5-9)	4 (3-5)	0.06
Sarnat&Sarnat Evre, n			
Evre 1	9	-	-
Evre 2	12	2	0.07
Evre 3	3	6	0.34

*p<0.05 anlamlı kabul edildi

Tablo 2. Laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Testler	Yaşayan	Ölen	p*
AST (U/L)	347.7±80.5	592.5±164.3	0.21
ALT (U/L)	87.4±8.7	238.2±28.7	0.32
CK-MB (µg/L)	31.1±23.3	97.8±26	<0.001
LDH (IU/L)	1460±50.9	4281.7±74.2	0.50
Troponin-I (µg/ml)	0.86±0.31	1.84±1.19	0.02
pH	7.11±0.15	6.94±0.14	<0.001
PCO ₂ (mmHg)	31.5±14.8	36.4±14.2	0.41
HCO ₃ (mmol/L)	17.2±3.9	9.9±3.5	0.40
BA (mmol/L)	17.1±5.8	18.4±8.1	0.68

*p<0.05 anlamlı kabul edildi

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, CK-MB: Kreatin Kinaz Myokard Bandı, LDH: Laktat dehidrogenaz, BA: Baz açığı

ve üriner sistemin (%28.5) etkilendiği belirlendi. Sarnat&Sarnat sınıflamasına göre bebeklerin evre dağılımları Tablo 1'de gösterildi. Çalışmaya alınan bebeklerdeki toplam ölüm oranı %25 (n=8) idi. Risk faktörlerine göre yapılan korelasyon değerlendirmesinde; antenatal takipsizlik (n=11) ($r^2=0.35$) ve konvülsiyon geçirmenin (n=14) ($r^2=0.50$) mortaliteyle pozitif ilişkili olduğu, Sarnat evrelemesi arttıkça mortalitenin arttığı saptandı ($r^2=0.57$).

Tartışma

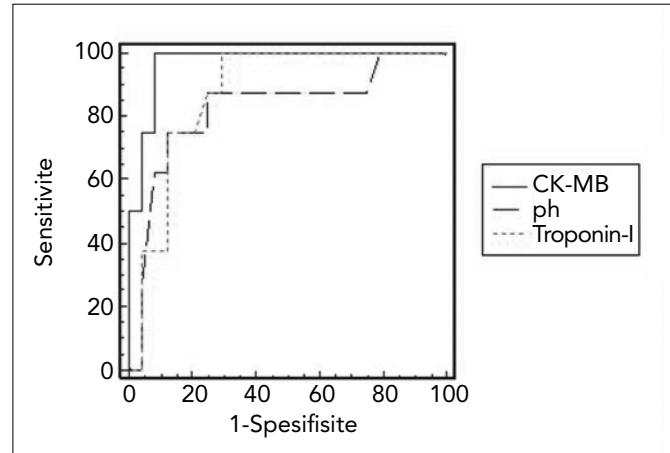
HIE yenidoğan döneminde en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden birisidir. Perinatal asfiksının %20 antepartum, %35 intrapartum, %35 intrapartum-antepartum ve %10 postnatal dönemde geliştiği bildirilmektedir (13).

Tablo 3. Laboratuvar testlerinin mortalite için duyarlılık ve özgüllük değerleri

Testin adı	Kesim noktası	Duyarlılık %	Özgüllük %	PPD* %	NPD** %
CK-MB (µg/L)	63.4	100	91.67	3.03	100
pH	6.98	87.5	79.17	1.08	99.9
Troponin-I (µg/L)	0.6	62.5	95.83	3.8	99.9

CK-MB: Kreatin Kinaz Myokard Bandı

*pozitif prediktif değer, **negatif prediktif değer



Şekil 1. CK-MB, Troponin I ve pH değerlerinin ROC eğrileri

HIE'de mortalite gelişme oranının %10-50 ve ileri dönemde morbidite gelişme oranının %21-55 arasında olduğu bildirilmektedir (2, 14). Literatürde en fazla mortalite Sarnat evre III'teki bebeklerde bildirilmektedir (14, 15). Ülkemizde Ökten ve ark. (16) yaptıkları çalışmada HIE'li bebeklerde mortalite %18, Acunaş ve ark. (14) yaptıkları çalışmada ise term bebeklerde %25 olarak bildirilirken, Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Encefalopati Çalışma Grubunun yaptığı geniş serili çalışmada mortalite oranı %22.6 olarak bildirilmiştir (17). Çalışmamızda Sarnat evre III vakaların büyük bir bölümü (%75) kaybedilirken, tüm hasta grubunda mortalite oranı bildirilen çalışmalar ile benzer olarak %25 saptandı.

Hipoksik iskemik ensefalopatili bebeklerde kan akımı, hayatı organlara (beynin ve kalp gibi) daha fazla oksijen desteğinin sağlanması amacıyla yeniden düzenlenmektedir. Bu durumda zaten hipoksiden etkilenmiş olan böbrek, karaciğer ve barsak gibi ikincil organlarda zedelenme oranı artmaktadır. HIE'li bebeklerde başta santral sinir sistemi olmak üzere (%72), üriner sistemin (%42), kardiyovasküler sistemin (%29), gastrointestinal sistemin (%29) ve akciğerlerin (%26) etkilendiği bildirilmiştir (14, 18). Çalışmamızda literatür ile benzer olarak, en sık sinir sisteminin etkilendiği, ardından sırasıyla kardiyovasküler ve üriner sistemin etkilendiği belirlendi.

Fetal hipoksi, asfiktik bebekte mekonyum çıkışına neden olmaktadır. Bu nedenle mekonyum varlığı, hipoksının önemli göstergelerinden biri olarak kabul edilirken, özellikle koyu mekonyumlu deprese term bebeklerde HIE gelişme riskinin arttığı bilinmektedir (14, 19). Çalışmamızda izlenen HIE olgularının tamamı miyadlı yenidoğan bebeklerdi ve bunların %21'i mekonyum ile boyalı idi.

Intrapartum asfikside, antenatal, natal ve postnatal risk faktörlerinin ön tanı için uyarıcı olduğu bildirilmektedir (14, 20). Çalışmamızda yaşayan ve ölen her iki grupta sıklıkla bu risk faktörleri saptanırken, her iki grupta risk faktörleri arasında fark saptanmaması, bu risk faktörlerinin HIE gelişiminde önemli olduğu ancak mortalite gelişimi üzerine kuvvetli etkilerinin olmadığını düşündürdü.

Akut asfiksiye maruz kalmış yenidoğanların %50-70'inde ilk 24 saat içerisinde konvülsyon oluşmaktadır. Uzamiş ve sık tekrarlayan konvülsyonlar, yenidoğanlarda beyin gelişimini olumsuz etkilemeye ve ileri dönemde epilepsiye neden olabilmektedir (16, 19, 21). Konvülsyonun olması HIE'nin orta veya ileri evrede olduğunu göstermektedir. Olguların çoğunda konvülsyon ilk gün görülürken, ağır asfikside ise konvülsyon genellikle doğumdan hemen sonra başlamaktadır (22). Asfiksisi sonrası gelişen konvülsyon; subtil (fragmanter), fokal klonik, multifokal klonik ya da tonik tarzda olmakta bunlar tek yada birlikte, bir kez ya da tekrarlayan şekilde görülebilmektedir (14). Çalışmamızda 14 bebekte (%43) konvülsyon saptanırken, HIE'de konvülsyon varlığının mortalite gelişimi ile pozitif bir ilişkisinin olduğu belirlendi.

Günümüzde HIE kesin tanısının konulmasında laboratuvar olarak spesifik tek bir bulgu bulunmamaktadır. Fetal kalp monitörü ile kalp hızının <120/dakika veya >160/dakika olması, doğum sonrası göğüs kompresyonu uygulanması, ciddi metabolik asidoz, postnatal dönemde gözlenen apne varlığı, erken başlangıçlı konvülsyon, neonatal davranış değişiklikleri ve EEG bulgularının HIE tanısında yardımcı olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (23). Organ sistemlerinin erken dönemdeki etkilenmesi, klinik izlem ve monitörizasyon ile tespit edilmekle birlikte etkilenmenin laboratuvar olarak tanımlanması ancak ölçülebilen değişkenler ile mümkün olabilmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda HIE'li olgularda serum CK-MB, AST ve ALT düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir (8-10, 18). Çalışmamızda CK-MB'deki artış ile olguların mortalitesi arasında kuvvetli bir ilişki saptandı; ancak AST ve ALT düzeyleri ile mortalite arasında ilişki saptanmadı. Doğumdan sonra bakılan umbralik arter veya venöz kan gazında asidoz saptanmasının HIE tanısında önemli olduğu bildirilmektedir (3). HIE'de asidoz, genellikle metaboliktir, fakat respiratuvar komponenti de bu duruma eklenebilir (2). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak tüm olgularımızda erken dönemde metabolik asidoz saptanmış ve pH ile mortalite arasında zayıf bir ilişki tespit edilmiştir.

Çocukluk yaş grubunda kardiyak troponin düzeyleri miyokard iskemisinin değerlendirilmesinde bir belirteç olarak kullanılmaktadır (19). Son yıllarda yenidoğan döneminde kardiyak troponinlerin, asfiktik bebeklerdeki miyokard hasarını yansıtabileceği tartışılrken, birçok merkez bu amaçla kardiyak troponin düzeylerini incelemektedir (7, 8, 22, 24). Türkler ve ark.(22, 25)'nin çalışmalarında 112 HIE bebekte Troponin I değerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiş, ancak Troponin I değerinin doğum haftası, doğum ağırlığı, kan gazı ve Apgar skoruyla bir ilişki saptanmamıştır. Troponin I değerinin kesim noktası değerinin 0.35 ng/ml olduğu, bu değerin üzerindeki Troponin I değerlerinde mortalite ve ciddi encefalopati geliştiği bildirilmiştir. Çalışmamızda ise Troponin-I'nın mortaliteyi saptamadaki kesim noktası 0.6 ng/ml, sensitivitesi %100 ve spesifitesi %70.8 olarak bulundu. Ça-

ışmamızdaki kesim noktasının literatürdeki değerlerden hafif yüksek olduğu görüldü.

Günümüzde bildirilen son çalışmalarında HIE'li bebeklerde beyin omurilik sıvisında PAF ve interlökin 6 düzeyinin arttığı, her iki göstergenin mortalite ve morbidite gelişiminde önemli role sahip olduğu bildirilmiştir (10, 11). HIE'li bebeklerde sadece başa uygulanacak soğuk uygulama ile birlikte tüm vücutta hafif bir hipotermi sağlama (rektal ateş 36-36.5 derece), BOS sıvisında PAF düzeyini azaltarak mortaliteyi azalttıgı bildirilmiştir (11).

Sonuç olarak HIE tanısı alan yenidoğan bebeklerde erken dönemde CK-MB, Troponin-I ve kan gazı değerlerinin kötü прогнозu belirlemede kullanılabilcegi saptandı. Ancak bu belirteçlerin HIE'li bebeklerde mortalitenin öngörülmesinde günlük kullanıma girebilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976;33:696-705.
2. Volpe JJ Hypoxic-ischemic encephalopathy: Clinical aspects. In: Volpe J, editor. *Neurology of the Newborn*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001.p.331-94.
3. Speer M, Hankins GDV. Defining the true pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *J Perinatol* 2003;23:179-80. [CrossRef]
4. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: Multicentre randomized trial. *Lancet* 2005;365:663-70. [CrossRef]
5. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005;353:1574-84. [CrossRef]
6. Gazzolo D, Frigiola A, Bashir M, Iskander I, Mufeed H, Aboulgar H et al. Diagnostic accuracy of S100B urinary testing at birth in full-term asphyxiated newborns to predict neonatal death. *PLoS One* 2009;4:e4298. [CrossRef]
7. Panteghini M, Agnoletti G, Pagani F, Spandrio M. Cardiac troponin T in serum as marker for myocardial injury in newborns. *Clin Chem* 1997;43:1455-7. [CrossRef]
8. Doğan M, Meşe T, Dizdarer C. Perinatal asfikside kardiyak etkilenme (Miyoglobulin kreatinin kinaz miyokard bandı, troponin I ve miyokard performans indeksi). *T Klin J Pediatr* 2004;13:207-12.
9. Kanik E, Ozer EA, Bakiler AR, Aydinlioglu H, Dorak C, Dogrusoz B et al. Assessment of myocardial dysfunction in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: is it a significant predictor of mortality? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:239-42. [CrossRef]
10. Tekgül H, Yalaz M, Kutukculer N, Ozbek S, Kose T, Akisu M, et al. Value of biochemical markers for outcome in term infants with asphyxia. *Pediatr Neurol* 2004;31:326-32. [CrossRef]
11. Akisu M, Huseyinov A, Yalaz M, Cetin H, Kultursay N. Selective head cooling with hypothermia suppresses the generation of platelet-activating factor in cerebrospinal fluid of newborn infants with perinatal asphyxia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003;69:45-50. [CrossRef]
12. Satar M, Narli N, Kırmızı E, Atıcı A, Türkmen M, Yapıcıoğlu H. Hipoksik iskemik encefalopatili 205 olgunun değerlendirilmesi. *T Klin J Pediatr* 2001;10:36-41.

13. Schifrin BS. The CTG and the timing and mechanism of fetal neurological injuries. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2004;18:437-56. [\[CrossRef\]](#)
14. Acunaş B, Çeltik C, Garipardıç M, Karasalihoglu S. Perinatal asfiksili yenidoğanların etyoloji, klinik ve прогноз açısından değerlendirilmesi. T Klin J Pediatr 1999;8:21-6.
15. Erdem G. Perinatal mortality in Turkey. Peadiatr Perinat Epidemiol 2003;17:17-21. [\[CrossRef\]](#)
16. Ökten A, Kamacı R, Mocan H. Hipoksik iskemik encefalopatili 37 yenidoğanın bir yıllık izlemi ve nörolojik sekel oranları. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1997;40:61-71.
17. Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Encefalopati Çalışma Grubu. Türkiye'de yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen hipoksik iskemik encefalopatili olgular, risk faktörleri, insidans ve kısa dönem прогнозları. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008;51:123-9.
18. Belet N, Küçüködük Ş, Sancak R. Perinatal asfiksili term yenidoğanlarda karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi. T Klin J Pediatr 1998;7:129-32.
19. Nelson KB, Leviton A. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? Am J Dis Child 1991;145:1325-31.
20. Kafalı G, Kunt T, Yıldırım M. Perinatal asfiksili 92 yenidoğanın değerlendirilmesi. Türk Ped Arş 1995;30:176-81.
21. Vannucci RC. Current and potentially new management strategies for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics 1990;85:961-8.
22. Türker G, Babaoğlu K, Gökalp AS, Sarper N, Zengin E, Arisoy AE. Cord blood cardiac troponin I as an early predictor of short-term outcome in perinatal hypoxia. Biol Neonate 2004;86:131-7. [\[CrossRef\]](#)
23. Miller SP, Ramaswamy V, Michelson D, Barkovich AJ, Holshouser B, Wycliffe N, et al. Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. J Pediatr 2005;146:453-60. [\[CrossRef\]](#)
24. El-Khuffash AF, Molloy EJ. Serum troponin in neonatal intensive care. Neonatology 2008;94:1-7. [\[CrossRef\]](#)
25. Türker G, Babaoğlu K, Duman C, Gökalp A, Zengin E, Arisoy AE. The effect of blood gas and Apgar score on cord blood cardiac troponin I. J Matern Fetal Neonatal Med 2004;16:315-9. [\[CrossRef\]](#)