

# Çekirdekli Kırmızı Kan Hücre Sayısı Orta-Ağır Hipoksik İskemik Ensefalopati Tanısında Yararlı Olabilir mi?

## Could Nucleated Red Blood Cell Count Be Useful in the Diagnosis of Moderate to Severe Hypoxic-ischemic Encephalopathy?

© Burak CERAN, © Sarkhan ELBAYİYEV, © Fatma Nur SARI, © Abdullah KURT, © Evrim ALYAMAÇ DİZDAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

**Atıf:** Ceran B, Elbayiyev S, Sarı FN, Kurt A, Alyamaç Dizdar E. Could Nucleated Red Blood Cell Count Be Useful in the Diagnosis of Moderate to Severe Hypoxic-ischemic Encephalopathy? Forbes J Med 2022;3(3):218-222

### ÖZ

**Amaç:** Orta-ağır hipoksik iskemik ensefalopatili (HİE) yenidoğanlarda çekirdekli kırmızı kan hücre (ÇKKH) sayısının tanılal rolünün belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Ocak 2020 ile Ocak 2021 tarihleri arasında üçüncü basamak bir yenidoğan yoğun bakım ünitesinde orta-ağır HİE nedeniyle tedavi alan yenidoğanlar çalışmaya dahil edildi. Çalışma retrospektif kohort olarak dizayn edildi. Terapötik hipotermi tedavisi alan HİE'li yenidoğanlarda tedavi öncesinde ve sonrasında, kontrol grubu olarak sağlıklı yenidoğanlarda doğum anında ÇKKH sayıları, kan gazı, demografik ve klinik özellikleri kayıt altına alındı. Sağlıklı kontrol ve orta-ağır HİE olan grupların sonuçları karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Kontrol grubunda 45 ve HİE grubunda 45 olmak üzere toplam 90 bebek çalışmaya dahil edildi. Orta-ağır HİE ve kontrol gruplarında sırasıyla ortalama gestasyon haftaları 38,4±1,8 ve 38±1,1 hafta, doğum ağırlıkları (DA) 3.164±539 gram ve 3.167±433 gramdı. Gestasyon haftası, DA, doğum şekli ve cinsiyetleri açısından gruplar benzerdi (p>0,05). HİE grubunda hipotermi öncesi ÇKKH sayısı, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (p=0,001). Hipotermi tedavisi sonrası HİE grubunda ÇKKH sayısı anlamlı olarak azaldı (p=0,001) ve kontrol grubu ile sonuçlar benzer bulundu. ROC analizlerinin sonucuna göre eğri altında kalan alan 0,983 olarak saptandı. %95 güven aralıkları HİE'yi öngörmede ÇKKH (x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>) için maksimum duyarlılık ve özgüllük ile eşik değeri 0,63 olarak bulundu. HİE olup ÇKKH sayısı eşik değerinin altında ve üstünde olanların amplitüd elektroensefalografi paternleri, kranial manyetik rezonans görüntüleme difüzyon kısıtlaması ve nöbet varlığı arasında bir ilişki bulunmadı.

**Sonuç:** Ulaşılmaya kolay ve hızlı sonuç veren bir test olan ÇKKH sayısı klinik pratikte de orta-ağır HİE tanısını desteklemek amacı ile kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Afiksi, hipoksik iskemik ensefalopati, yenidoğan, çekirdekli kırmızı kan hücresi

### ABSTRACT

**Objective:** We determined the diagnostic role of nucleated red blood cell (NRBC) count in neonates with moderate to severe hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE).

**Methods:** Newborns treated for moderate-to-severe HIE in a neonatal intensive care unit between January 2020 and January 2021 were included in the study. The study was designed as a retrospective cohort. NRBC counts, blood gas, and demographic and clinical characteristics were recorded before and after treatment in newborns with HIE who received therapeutic hypothermia treatment and in healthy newborns as a control group. The results of the healthy control and moderate-severe HIE groups were compared.

**Results:** A total of 90 infants, 45 in the control group and 45 in the HIE group, were included in the study. The groups were similar in terms of gestational week, birth weight, type of delivery and gender (p>0.05). The NRBC count before hypothermia was significantly higher in the HIE group than in the control group (p=0.001). After hypothermia treatment, NRBC count decreased significantly in the HIE group (p=0.001), and the results were similar in the control group. According to the results of the ROC

Geliş/Received: 23.02.2022

Kabul/Accepted: 24.03.2022

Sorumlu Yazar/  
Corresponding Author:

Dr. Burak CERAN,

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,  
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi,  
Neonatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 552 60 00

✉ ceran\_burak@yahoo.com

ORCID: 0000-0001-5914-5325



analysis, the area under the curve was determined as 0.983. Maximum sensitivity and specificity and the threshold value for NRBC ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) in predicting HIE was found to be 0.63 with 95% confidence intervals.

**Conclusion:** NRBC count, which is an easy and a fast test, can be used in clinical practice to support the diagnosis of moderate-severe HIE.

**Keywords:** Asphyxia, hypoxic ischemic encephalopathy, newborn, nucleated red blood cell

## GİRİŞ

Perinatal dönemdeki hipoksik iskemik hasar fetus ve yenidoğan bebekte plasental ve pulmoner gaz değişiminin etkilenmesi ile oluşur. Sistemik hipoksi ve serebral kan akımındaki değişim sonucu başta santral sinir sistemi olmak üzere tüm doku ve organlarda (renal, kardiyak, hepatik ve hematolojik sistem) hasarlanmaya neden olur.<sup>1-3</sup>

Perinatal süreçte gelişen doku hipoksisi eritropoietin (EPO) düzeyinde artışa neden olur. EPO düzeyindeki artış fetal hematopoetik sistemi uyarır ve kemik iliğinde çekirdekli kırmızı kan hücre (ÇKKH) yapımı artar. Term sağlıklı yenidoğanlarda doğumdan 12 saat sonra ÇKKH sayısı yarı yarıya azalır ve doğumdan sonraki 3. ve 4. günlerde kan dolaşımında saptanmaz. Ancak pretermelerde az miktarda ilk hafta içerisinde saptanabilir. Doğum sonrası normal geçiş süreci yukarıdaki gibi tamamlanırken hipoksemi durumlarında ise EPO artışı ve kemik iliğinden normoblastların periferik dolaşıma akut geçişi ile ÇKKH artmaktadır. Dolayısıyla hipoksemimin derinliği ile ÇKKH arasında bir ilişki olabilir.<sup>4</sup>

Yenidoğanlarda hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) tanısı için araştırılan ve önerilen biyobelirteçlerin sayısı artmaktadır.<sup>5</sup> HİE tanı ve prognozu ile ÇKKH sayısının ilişkisi hakkında literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Hastaneye yatırılan tüm bebeklerde rutin tetkikler arasında yapılan tam kan sayımında ÇKKH kolay ulaşılabilir ve düşük maliyetli bir tetkiktir. Özellikle hipoksemisi olan hastalarda hastalığın derecesi ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi gereklidir. Çalışmamızda orta-ağır HİE'li yenidoğanlarda ÇKKH sayısının tanısıl rolünü değerlendirmeyi amaçladık.

## YÖNTEM

Çalışmamız üçüncü basamak yenidoğan yoğun bakım ünitesinde Ocak 2020-Ocak 2021 tarihleri arasında orta-ağır HİE nedeniyle yatarak izlenen yenidoğanlar ile sağlıklı kontrol grubunu üzerinde retrospektif kohort olarak yapıldı. Çalışma öncesinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (protokol no: E2-21-235, tarih: 24.03.2021).

Tüm hastaların gestasyon haftaları (GH), doğum ağırlıkları (DA), cinsiyetleri, doğum şekilleri, 1. ve 5. dakika APGAR skorları, doğum sonrasında ilk 1 saatte alınan kan gazında pH, baz fazlalığı (BE), laktat düzeyleri, tam kan sayımında ÇKKH değerleri ve HİE olan hastalarda amplitüd elektroensefalografi (aEEG) paternleri, kraniyal manyetik

rezonans (MR) görüntülemeye difüzyon kısıtlaması ve nöbet öyküsü verileri kayıt edildi.

HİE grubu doğum sonrası ilk 6 saati içinde olan ve  $\geq 36$  GH bebeklerden; kord kan gazında ya da doğumdan sonraki ilk bir saat içerisinde bakılan pH  $\leq 7,00$  ya da BE  $\leq -16$  mmol/L olan, 10. dakika APGAR skoru  $< 5$  ya da devam eden resusitasyon ihtiyacı öyküsü ya da klinik değerlendirmede orta-ağır ensefalopati bulguları saptanan ve terapötik hipotermi (TH) tedavisi alan hastalardan oluşmaktadır.<sup>6</sup> Kontrol grubu ise; çalışma döneminde doğan  $\geq 36$  GH sağlıklı ve yenidoğan yoğun bakım yatışı gerektirmeyen, anne yanında rutin izlemi gerektiren bebeklerden oluşuyordu. Sepsis ve/veya kromozomal/konjenital anormallikleri olan bebekler çalışmaya dahil edilmedi. Mutlak ÇKKH sayısını etkileyebilecek değişkenleri elimine etmek amacıyla herhangi bir kronik veya gestasyonel hastalığı (gebelik diyabeti, oligohidramniyos, intrauterin gelişme geriliği, endokrin hastalıkları, hipertansif gebelik hastalıkları, 18 saatten fazla erken membran rüptürü), plasental anomalileri olan annelerin bebekleri de çalışma dışı bırakıldı. Sağlıklı kontrol grubu ve HİE grubunda doğumdan sonraki 1 saat içinde, HİE grubunda TH tedavisi sonrasında alınan tam kan sayımındaki ÇKKH değerleri dosya verileri üzerinden kayıt altına alındı. Demografik, klinik ve diğer laboratuvar verileri tıbbi dosyalardan elde edildi. HİE grubunda tedavi öncesi veriler ile kontrol grubu verileri karşılaştırıldı. Hipotermi tedavisi öncesi ve sonrası ile hipotermi sonrası ve kontrol grubu ÇKKH sayısı karşılaştırıldı. Ayrıca, HİE grubunda ÇKKH eşik değeri altında ve üzerindeki hastaların aEEG paternleri, kraniyal manyetik rezonans (MR) görüntülemeye difüzyon kısıtlaması ve nöbet varlığı verileri karşılaştırıldı.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences, version 15, Inc, USA paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve (minimum-maksimum) olarak verildi. Kategorik değişkenler sıklık ve yüzdeler ile ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığını ortaya koymak amacıyla Kolmogorow-Smirnov ve Shapiro-Wilk gibi normallik testleri yapıldı. 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. Uygun olan yerlerde Pearson ve Spearman korelasyon testleri kullanıldı. HİE'yi tahmin etmek için ÇKKH sayısının optimal eşik değerini,

duyarlılığını ve özgüllüğünü hesaplamak için ROC analizi kullanıldı ve eğri altında kalan alan (AUC) hesaplandı. Tüm istatistiksel analizler için  $<0,05$  p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Toplam 90 bebek (HİE grubunda 45 ve kontrol grubunda 45 olmak üzere) çalışmaya dahil edildi. HİE ve kontrol gruplarında sırasıyla ortalama GH  $38,4\pm 1,8$  ve  $38\pm 1,1$  hafta, DA  $3.164\pm 539$  ve  $3.167\pm 433$  gramdı. Gruplar arasında GH, DA, doğum şekli ve bebeklerin cinsiyetleri karşılaştırıldığında sonuçlar benzer saptandı ( $p>0,05$ ) (Tablo 1). HİE grubunda pH, BE değerleri, APGAR skorları kontrol grubuna göre anlamlı düşükken, laktat değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p<0,05$ ) (Tablo 1). HİE grubunda tedavi öncesinde ÇKKH sayısı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0,001$ ). HİE grubunda hipotermi tedavisi sonrası ÇKKH sayısı anlamlı olarak azaldı ( $p=0,001$ ). HİE grubunda tedavi sonrası ÇKKH sayısı kontrol grubu ile benzer bulundu ( $p=0,235$ ) (Tablo 2) (Şekil 1). ROC analizlerini takiben, AUC değerleri ve %95 güven aralıkları Tablo 3'te gösterilmiştir (Şekil 2). HİE'yi öngörmeye ÇKKH ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) için maksimum duyarlılık ve özgüllük ile optimal eşik değeri 0,63 idi ( $p<0,001$ ) (Tablo 3). HİE grubunda ÇKKH sayısı  $\leq 0,63$  ve  $>0,63$  olan hastaların ile aEEG paternleri,

**Tablo 1. Çalışma gruplarının demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması**

	HİE (n=45)	Kontrol (n= 45)	p
Gestasyonel yaş, hafta <sup>†</sup>	$38,4\pm 1,8$	$38,1\pm 1,1$	0,945
Doğum ağırlığı, gram <sup>†</sup>	$3164\pm 539$	$3167\pm 433$	0,247
Erkek cinsiyet, n (%)	30 (56,6)	25 (50)	0,504
Sezaryen doğum, n (%)	27 (60)	22 (48,8)	0,122
1. dakika APGAR skoru*	5 (4-6)	8 (8-9)	<b>&lt;0,001</b>
5. dakika APGAR skoru*	7 (6-7)	10 (9-10)	<b>&lt;0,001</b>
İlk kan gazı pH <sup>†</sup>	$6,95\pm 0,13$	$7,32\pm 0,14$	<b>&lt;0,001</b>
İlk kan gazı BE <sup>†</sup>	$-19,4\pm 5,3$	$-3,1\pm 2,2$	<b>&lt;0,001</b>
İlk kan gazı laktat <sup>†</sup>	$8,9\pm 3,40$	$1,3\pm 0,85$	<b>&lt;0,001</b>

<sup>†</sup>Ortalama±standart deviasyon, \*medyan (çeyrekler arası).

HİE: Hipoksik iskemik ensefalopati, BE: Baz açığı

**Tablo 2. Çalışma gruplarının ÇKKH sayısının karşılaştırılması**

	HİE (n=45)			Kontrol (n=45)	p	p
	Hipotermi öncesi	Hipotermi sonrası	p			
ÇKKH ( $10^3/\text{mm}^3$ )*	$2,61\pm 2,26$	$0,35\pm 0,31$	0,001 <sup>a</sup>	$0,39\pm 0,38$	0,001 <sup>b</sup>	0,235 <sup>c</sup>

\*Ortalama±standart deviasyon.

<sup>a</sup>Hipotermi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldı.

<sup>b</sup>Hipotermi öncesi ile kontrol grubunun değerleri karşılaştırıldı.

<sup>c</sup>Hipotermi sonrası ile kontrol grubunun değerleri karşılaştırıldı.

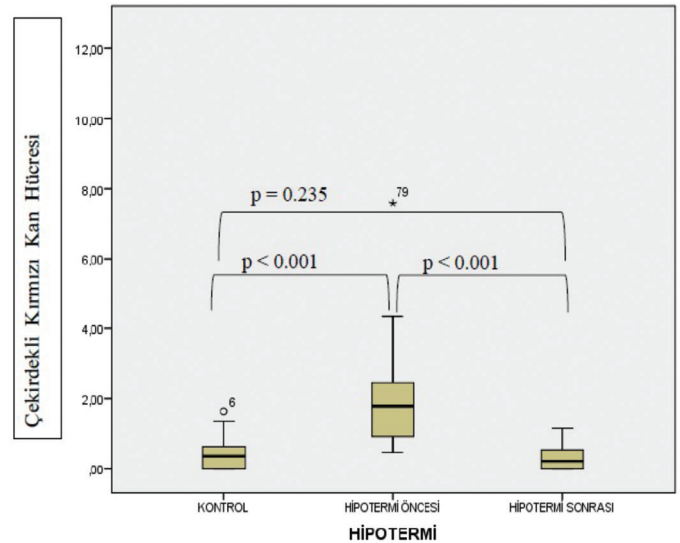
ÇKKH: Çekirdekli kırmızı kan hücresi, HİE: Hipoksik iskemik ensefalopati

MR görüntülemeye difüzyon kısıtlaması ve nöbet varlığı açısından sonuçlar benzer bulundu ( $p>0,05$ ).

## TARTIŞMA

Çalışmamızda HİE'li bebeklerde hipotermi tedavisi öncesi ÇKKH sayısının yüksek olduğu, hipotermi tedavisi sonrasında anlamlı derecede azaldığı ve kontrol grubu ile benzer değerlere düştüğü tespit edildi. ÇKKH ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )  $>0,63$  üzerinde olan değerler orta ve ağır HİE için tanısal olarak anlamlı kabul edildi. Orta ve ağır HİE olup eşik değer üzerinde ya da altında ÇKKH değerlerinin aEEG, difüzyon kısıtlaması ve nöbet ile ilişkisi bulunmadı.

Akut ve kronik olayların eritropoietik aktivite üzerinden ÇKKH sayısını artırabileceği bilinmektedir.<sup>7</sup> Yenidoğanlarda yapılan çalışmalarda intrauterin hipoksi sonucunda benzer mekanizma üzerinden ÇKKH yanıtı olabileceği ve bunun asfiksi belirteci hatta nörogelişim için öngörücü olabileceği bildirilmiştir.<sup>4</sup> Ancak HİE olan bebeklerde HİE'nin ağırlığı

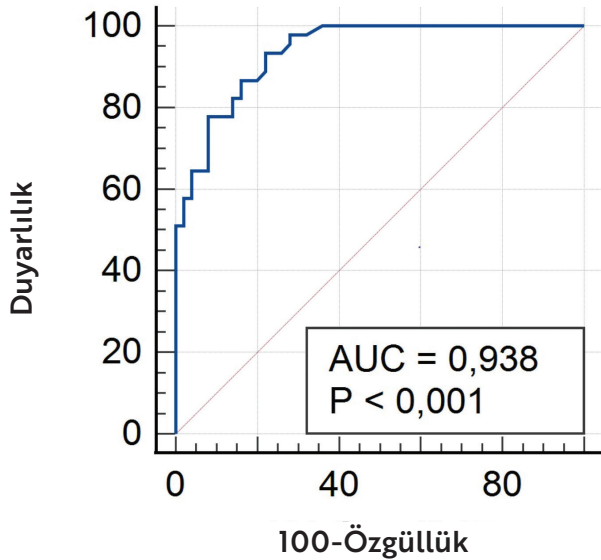


**Şekil 1.** Hipotermi tedavi öncesi, sonrası ve kontrol grubunun ÇKKH sayıları Box plot grafikleri; medyan ve çeyrekler arasında gösterir, yıldızlar ile aykırı değerler gösterilmektedir. P değerleri farklı gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırmayı göstermektedir

ÇKKH: Çekirdekli kırmızı kan hücresi

ve hangi ÇKKH değerlerinin HİE açısından anlamlı olduğu konusunda yeterli kanıt yoktur. Çalışmamızda ÇKKH sayısının HİE'yi öngörmeye yüksek duyarlılıkta etkili bir parametre olduğu bulundu. Yenidoğan yoğun bakımda izlenen tüm hastalardan rutin bakılan tam kan sayımındaki parametrelerden türetilen oranların uygun şekilde yorumlanması HİE tanısı için değerli olabilir.<sup>5</sup>

ÇKKH periferik yayma ile de tespit edilebilir. Bu işlem zaman alan ve güç bir yöntemdir. Ayrıca hücre sayımında bireysel hatalarda olabilir. Fakat son yıllarda kullanılan otomatik hematolojik analizörler ÇKKH sayısını yüksek oranda, mükemmele yakın olarak saptayabilir. Bu durum klinik kullanım kolaylığı sağlamaktadır.<sup>8</sup> Çalışmamızda ÇKKH sayımı otomatik olarak yapılmıştır. Çalışmamızda periferik yayma üzerinden NRBC sayımı yapılmamış olsa da bu analizörlerin güvenilirliğinin yüksek olması verilerimizin doğruluğunu ve güvenilirliğini artırabilir. Ek olarak, HİE gibi tanısız ve tedavi zamanlamasının kritik olduğu hastalarda erken sonuç veren tanısız testlerin klinik olarak kullanılmasının değeri yüksektir. Bu açıdan ÇKKH klinisyene tanısız zamanlama ve kolay erişim açısından avantaj sağlayabilir.



**Şekil 2.** Hipoksik-iskemik ensefalopatiji ÇKKH sayısı ile tahmin etmek için ROC eğri analizi

ÇKKH: Çekirdekli kırmızı kan hücresi, AUC: Eğri altında kalan alan

Karmaşık patofizyolojisi olan bir hastalık olan HİE için en yüksek tanısız tahmin değerine sahip ÇKKH sayısını belirlemek zor olabilir. Boskabadi ve ark.<sup>9</sup> tarafından 42 HİE'li hastanın dahil edildiği çalışmada >0,7 ÇKKH ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) varlığında tanı için %83,4 duyarlılık ve %73,5 özgüllüğün olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise HİE tanısı için >0,63 ÇKKH ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) değerinde %93 duyarlılık ve %78 özgüllük olup literatür ile uyumlu şekilde tespit edilmiştir.

Serebral palsinin (SP) önemli nedenlerinden biri HİE'dir yakın zamanda Çelik<sup>10</sup> tarafından yapılan bir çalışmada TH uygulanan hastaların %19'unda SP saptanmıştır. EPO kronik fetal hipoksi ortamlarında indüklenen hematopoetik bir sitokindir; beyin hasarı sonrası nöroprotektif etkilerinin olduğu da bilinmektedir.<sup>11</sup> ÇKKH yüksekliğinin bir parametresi olarak EPO'nun da yüksek olduğunu gösterir. Ancak çalışmamızda EPO düzeyi ölçülemedi. Boskabadi ve ark.<sup>4</sup> çalışmasında ÇKKH sayısı daha fazla olan grupta nörogelişimsel prognoz daha kötü olduğunu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise erken dönem bulgularını gösteren kraniyal MR görüntülemeye difüzyon kısıtlaması varlığı, nöbet ve aEEG ile ÇKKH yüksekliği arasında ilişki bulunmamıştır. Uzun dönem nörogelişimsel sonuçlarımızın olmaması sonuçlarımızın yorumlanmasını güçleştirmektedir. Dolayısıyla patofizyolojisi oldukça karmaşık olan HİE hastalarında ÇKKH değerinin ek parametreler ve daha geniş hasta sayısı ile yapılan çalışmalar ile beraber değerlendirilmesi gereklidir.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Tek merkez ve retrospektif bir çalışma olması ve ÇKKH sayısı ile bebeklerin nörogelişimsel sonuçları gibi uzun vadeli prognoz arasındaki ilişkinin değerlendirilememiş olmasıdır.

### SONUÇ

ÇKKH sayısı rutin tam kan sayımı analizi ile otomatik olarak kısa sürede elde edilir, tekrarlanabilir ve ek zaman ya da personel gerektirmez. Çalışmamızda ÇKKH sayısının HİE açısından anlamlı tanısız değeri olduğu bulundu. Erken tanı ve tedavinin çok önemli olduğu HİE hastalarında ÇKKH gibi hızlı sonuç veren testin daha geniş olgu serileri ile, prospektif randomize kontrolü çalışmalarla değerlendirilmesi gereklidir.

**Tablo 3.** HİE'li yenidoğanlarda ÇKKH eşik değeri, duyarlılık, özgüllük ve eğri altında kalan alan değerleri

	Eşik değeri	Duyarlılık	Özgüllük	AUC	%95 GA		p*
					Alt	Üst	
ÇKKH ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) <sup>†</sup>	>0,63	%93	%78	0,938	0,869	0,977	<0,001

HİE: Hipoksik iskemik ensefalopati, ÇKKH: Çekirdekli kırmızı kan hücresi, AUC: Eğri altındaki alan, GA: Güven aralığı

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (protokol no: E2-21-235, tarih: 24.03.2021).

**Hasta Onayı:** Retrospektif çalışmadır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: B.C., Konsept: S.E., E.A.D., Dizayn: S.E., E.A.D., Veri Toplama veya İşleme: B.C., S.E., Analiz veya Yorumlama: F.N.S., A.K., E.A.D., Literatür Arama: B.C., F.N.S., A.K., Yazan: B.C., E.A.D.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Levene MI, Vries LS. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC editors. Hypoxic-ischemic encephalopathy. 9th ed. USA: Elsevier/Mosby; 2011. p. 952-76.
2. Azak E, Ceran B, Bağrul D, et al. Terapötik Hipotermi Uygulanan Hipoksik İskemik Ensefalopatili Yenidoğanların Kardiyak Bulgularının Değerlendirilmesi. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2021;15:400-7.
3. Onel MY, Erdev O, Calisici E, et al. The effect of whole-body cooling on hematological and coagulation parameters in asphyxiated newborns. *Pediatr Hematol Oncol.* 2013;30:246-52.
4. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Sadeghian MH, Avan A, Ghayour-Mobarhan M, Ferns GA. Nucleated red blood cells count as a prognostic biomarker in predicting the complications of asphyxia in neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30:2551-6.
5. Ceran B, Alyamaç Dizdar E, Beşer E, Karaçaglar NB, Sarı FN. Diagnostic Role of Systemic Inflammatory Indices in Infants with Moderate-to-Severe Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Am J Perinatol.* 2022;39:1033-9.
6. Akisu M, Kumral A, Canpolat FE. Turkish Neonatal Society Guideline on neonatal encephalopathy. *Turk Pediatri Ars.* 2018;53(Suppl 1):S32-S44.
7. Hermansen M. Nucleated red blood cells in the fetus and newborn. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition.* 2001;84:211-5.
8. Da Rin G, Vidali M, Balboni F, et al. Performance evaluation of the automated nucleated red blood cell count of five commercial hematological analyzers. *Int J Lab Hematol.* 2017;39:663-70.
9. Boskabadi H, Maamouri G, Sadeghian MH, et al. Early diagnosis of perinatal asphyxia by nucleated red blood cell count: a case-control study. *Arch Iran Med.* 2010;13:275-81.
10. Çelik P. Hipoksik İskemik Ensefalopati Nedeniyle Terapötik Hipotermi Uygulanan Bebeklerin Nörogelişimsel Sonuçları. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi.* 2021;15:359-64.
11. Massaro AN, Wu YW, Bammler TK, et al. Plasma Biomarkers of Brain Injury in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr.* 2018;194:67-75.