Uric Acid as a Predictor of Severe Intraventricular Hemorrhage in Very Low Birth Weight Infants

Seon Bong Kim, M.D., Seong Hee Oh, M.D., Hyun Jeong Do, M.D., Hee Jin Jang, M.D., Jong Hyun Yoon, M.D.*, Byong Sop Lee, M.D., Ki Soo Kim, M.D., and Ellen Ai-Rhan Kim, M.D.

Departments of Pediatrics and Pediatric Radiology*, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Purpose: To determine whether serum uric acid levels in the first 7 days of life can predict development of severe intraventricular hemorrhage (IVH) among very low birth weight (VLBW) infants.

Methods: VLBW infants admitted to the neonatal intensive care unit of Asan Medical Center between January 2009 and December 2012 were selected for chart review. Infants were divided into groups with and without severe IVH (grade ≥ 3). To determine whether uric acid is a predictor of severe IVH, uric acid levels on the first day (within 24 hours of birth), peak uric acid levels (during the first 7 days for infants without severe IVH, prior to IVH documentation by cranial sonogram for infants with severe IVH, and trend in uric acid levels were analyzed for both groups. Various antenatal and postnatal factors were compared between the groups, and risk factors associated with severe IVH were identified.

Results: A total of 397 VLBW infants were included, with mean birth weight of $1,075 \pm 292$ g and a mean gestational age of 29.6 ± 3.3 weeks. Higher levels of uric acid on day 1, higher peak levels, and rising uric acid levels were all found to be associated with the development of severe IVH on univariate analysis. Multivariate analysis confirmed that rising uric acid levels predicted subsequent development of severe IVH. Other factors associated with development of severe IVH included higher sodium, higher potassium, higher PaCO_2 , higher lactic acid, and lower PaO_2 .

Conclusion: Careful attention to uric acid levels, which are easily measured, may be useful in predicting subsequent development of severe IVH among VLBW infants.

Key Words: Intraventricular hemorrhage, Very low birth weight, Uric acid

Received: 13 August 2014

Revised: 15 October 2014

Accepted: 20 October 2014

Correspondence to:

Ellen Ai-Rhan Kim, M.D.

Division of Neonatology,
Department of Pediatrics

Asan Medical Center Children's
Hospital, University of Ulsan
College of Medicine, 88 Olympic-
ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-
736, Korea

Tel: +82-2-3010-3382

Fax: +82-2-3010-6978

E-mail: arkim@amc.seoul.kr

Copyright(c)

By Korean Society of Neonatology.

All right reserved.

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

뇌실 내 출혈은 주로 재태주령 34주 미만의 미숙아에서 주로 발생하는 질환으로서 그 빈도는 재태주령 32주 미만에서 15-20%, 극소저체중출생아에서 약 20%에서 발생하며 발생 빈도와 출혈 정도는 재태주령 및 출생체중과 역비례 한다고 알려져 있다¹⁾. 뇌실 내 출혈은 신생아

중환자실에서 발생하는 사망과 신경학적 후유증의 가장 흔한 원인 이지만 미숙아 치료기술의 발달에도 뇌실 내 출혈의 발생을 획기적으로 예방하기는 어려운 실정이다. 뇌실 내 출혈을 야기시키는 원인 및 예측 인자에 대한 연구도 많이 보고되어 Inder와 Volpe²⁾는 뇌실 내 출혈 발생기전으로 뇌백질에 정맥혈류의 이상이 작용함을 밝혔고, 뇌실 내 출혈 발생의 위험요소로 전해질 이상, 분만방법, 젖산증가 등 다인성 원인이 있음을 발표하였다³⁾. Sannia 등⁴⁾은 뇌실 내 출혈의 발생 예측 인자로서 소변의 actin A의 효용성에 대해서 발표하였고, Gazzolo 등⁵⁾은 adrenomedullin이 초음파 시행 및 임상 증상 발현 전 뇌실 내 출혈의 예측인자일 수 있음을 발표하였다. 또 다른 예측인자로서 요산을 들 수 있는데 요산은 퓨린 대사에 의해 형성되고, 신장으로 배출되는 정상적인 대사산물이다. 퓨린대에서 저산소와 허혈상태일 때 hypoxanthine이 축적되는데, 재관류가 이뤄지면 hypoxanthine은 요산으로 변화된다^{6,7)}. 이와 같은 생리학적 바탕을 근거로 Perlman과 Risser⁸⁾은 미숙아에서 생후 첫 날 혈중 요산 농도가 중증 뇌실 내 출혈이 있는 군에서 뇌실 내 출혈이 없었던 군보다 상승되어 있음을 밝혔고, 성인 뇌졸중 발생에서 예측 인자로 요산에 대한 연구도 발표되었다⁹⁾. 따라서 요산의 상승은 저산소 및 허혈 상태를 나타내는 지표로 뇌실 내 출혈과 연관이 있을 것이라는 가정하에 저자들은 중증 뇌실 내 출혈 발견 전 요산농도 값과 중증 뇌실 내 출혈의 관계에 대해 알아보하고자 하였다.

대상 및 방법

2009년 1월부터 2012년 12월까지 4년간 서울아산병원에서 출생하여 신생아중환자실에 입원한 극소저체중출생아를 대상으로 하였다. 외부에서 생후 1일 후 전원 되었거나, 뇌 초음파 시행 전 사망한 환자는 연구 대상에서 제외하였다.

모든 대상아의 의무기록지를 후향적으로 조사하였고, 연구 대상아들을 Papille classification¹⁰⁾에 따라 정상 또는 경증 뇌실 내 출혈(제 1, 2기)을 보인 제 1군과 중증 뇌실 내 출혈(제 3, 4기)을 보인 제 2군으로 나누었다. 모든 대상아들은 본원 신생아중환자실의 극소저체중출생아 치료 프로토콜에 따라 요산이 포함된 chemical battery 혈액검사를 출생 후 다음날, 그 후 매일 혹은 1-2일 마다 7일 간 시행하였다. 뇌 초음파 검사는 생후 3일과 7일경 실시하였고, 이상이 있는 경우 매주마다 시행하였다.

인구학적 특징으로 재태주령, 출생체중, 재태주령의 표준적 출생 체중의 10% 미만인 부당경량아 출생, 5분 Apgar 점수, 분만형태, 성별, 사망여부, 뇌실 내 출혈 발견시기를 조사하였으며, 중증 뇌실 내 출혈의 위험인자로 알려진 출산 전 스테로이드 투여, tocolytic agent 투여, Sehgal 등¹¹⁾이 제시한 혈액학적으로 의미가 있는 동맥관 개존증의 분류 중 중등도 이상의 동맥관 개존증, 동맥

관 개존증의 치료로 indomethacin 또는 ibuprofen 치료 유무, 동맥관 개존증 수술여부, 기계적 환기요법의 사용 유무(synchronized intermittent mandatory ventilation/high-frequency oscillator), 중증 뇌실 내 출혈 발견 전 또는 생후 7일까지의 가장 높은 PaCO₂ (mmHg), 젖산 농도(mmol/L), 나트륨과 칼륨 농도(mmol/L), 중증 뇌실 내 출혈 발견 전까지의 가장 낮은 PaO₂ (mmHg) 등을 조사하였다. 또한, 산모력으로 산모의 나이, 산모의 다태분만력, 산모의 임신성 고혈압(pregnancy-induced hypertension, PIH), 당뇨병으로 인슐린이나 약물 투약력 유무, 태반 조직검사상의 융모막염 확진, 조기 양막파수(premature rupture of amniotic membrane, PROM), 양수과다증이나 양수과소증 등을 조사하였다. 중증 뇌실 내 출혈과의 연관관계를 알아보기 위하여 두 군 모두에서 생후 첫 날에 측정된 요산 농도, 제 1군에서는 생후 7일 이내의 가장 높은 요산 농도, 제 2군에서는 중증 뇌실 내 출혈이 뇌 초음파로 발견되기 전까지 측정된 가장 높은 요산 농도, 그 값이 측정된 일, 그리고 두 군에서 생후 첫 날과 비교한 요산 농도의 상승 유무를 조사하였고, receiver operation characteristic (ROC) 곡선을 이용하여 중증 뇌실 내 출혈 발생예측을 하기 위한요산의 cut-off 값을구하였다.

자료 분석을 위한 통계처리는 SPSS/WindowPC+version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 통계 프로그램을 사용하였고, 두 군간의 차이점에 대해서는 Student *t*-test와 카이 제곱 검정을 시행하였으며, 단변수 통계처리 상에서 중증 뇌실 내 출혈을 유발시킬 수 있는 의미있는 위험인자에 대해서 다변수로지스틱 회귀 분석을 시행하였다. 각각에 대하여 *P*값이 0.05미만일 때 통계학적 의의를 두었다.

결과

1. 인구학적 특징

397명의 대상의 평균 재태주령은 29.6±3.3주, 평균 출생 체중

Table 1. Demographics Characteristics of Infants

	Number of subjects (n=397)
Gender (male/female)	196/201
Birth weight (g)*	1,075±292 (320-1,500)
Gestational age (wks)*	29.6±3.3 (22.6-38.4)
Severe IVH	
Incidence	62 (15.6%)
Onset day (range)	2.8±2.3 (0-7)
Mortality	29 (7.3%)

Values present mean±standard deviation, or number (%).

Abbreviation: IVH, intraventricular hemorrhage.

*Range.

은 $1,075 \pm 292$ g, 5분 Apgar 점수는 6.8 ± 1.7 이었다. 남아가 196명(49.3%)이었으며, 중증 뇌실 내 출혈의 발견의 62명(15.6%), 발견시기는 2.8 ± 2.3 일, 사망수는 29명(7.3%)이었다(Table 1).

2. 중증 뇌실 내 출혈의 위험인자

단변량 분석결과에서 중증 뇌실 내 출혈과 연관된 위험인자를 분석하였을 때, 출생체중이 작을수록, 부당 경량아로 출생하지 않은 경우, 제태연령과 5분 Apgar 점수가 낮을수록, 제왕절개 분만

Table 2. Univariate Analysis of Clinical Parameters Associated with Severe Intraventricular Hemorrhage

	Group 1 (n=335)	Group 2 (n=62)	P-value
Maternal age (yr)	32.2±3.8	32.0±5.0	0.618
Multiple gestation (%)	22.9	26.2	0.591
Maternal PIH (%)	25.4	13.6	0.050
Gestational DM (%)	1.8	1.6	0.618
PROM (>18hr) (%)	19.4	22.9	0.531
Histological chorioamnionitis (%)	17.6	29.5	0.034
Oligohydramnios (%)	24.7	14.7	0.091
Polyhydramnios (%)	5.4	11.4	0.080
Caesarean section (%)	80	54.8	<0.001
Antenatal steroid (%)	65.9	79.0	0.046
Tocolytics (%)	51.0	56.4	0.434
Gender (male, %)	48.0	56.4	0.226
Birth weight (g)*	1,170±275 (420-1,490)	780±301 (320-1,460)	<0.001
Gestational age (wks)*	30.1±3.1 (22.6-38.4)	26.6±0.6 (22.8-32.8)	<0.001
Apgar score (5 min) †	7.0 (6, 8)	6.0 (4, 7)	<0.001
PDA treatment (%)	58.8	80.6	0.002
Indomethacin or ibuprofen	31.3	80.6	0.002
Ligation	10.1	30.6	0.002
Mechanical ventilator			
SIMV (%)	31.0	41.9	<0.001
HFO (%)	13.1	46.7	<0.001
Inotropics (%)	18.8	62.9	<0.001
Mortality (%)	3.3	29	<0.001

Values present mean±standard deviation, or number (%).

Group 1: Very low birth weight infants without severe intraventricular hemorrhage (grade ≥3).

Group 2: Very low birth weight infants with severe intraventricular hemorrhage.

Abbreviations: PDA, patent ductus arteriosus; SIMV, synchronized intermittent mandatory ventilation; HFO, high frequency oscillator; PIH, pregnancy-induced hypertension; PROM, premature rupture of amniotic membrane.

*Range.

†interquartile range.

한 경우, 동맥관 개존증이 있거나 치료를 시행한 경우, 기계적 환기요법을 시행하거나 혈압상승제를 투여한 경우, 산모의 PIH가 동반될 경우, 용모막염이 동반된 경우에 P 값이 0.05 미만으로 의미 있는 결과를 보였다. 그 외 고나트륨혈증, 고칼륨혈증, 고이산화탄산증, 낮은 산소 농도, 고젖산혈증 등이 의미있는 변수로 측정되었다. 단변량 분석 후 의미있는 변수들을 다변수로지스틱 회귀분석한 결과 낮은 5분 Apgar 점수, 높은 젖산 농도가 $P<0.05$ 로 유의한

Table 3. Univariate Analysis of Laboratory Parameters associated with Severe Intraventricular Hemorrhage

	Group 1 (n=335)	Group 2 (n=62)	P-value
Peak sodium (mg/dL)	Median 142.0 IQR (140, 145)	Median 144.0 IQR (141, 148.5)	0.002
Peak potassium (mg/dL)	Median 5.0 IQR (4, 5)	Median 5.0 IQR (4, 6)	0.001
Peak PaCO ₂ (mmHg)	Median 56.0 IQR (48, 69)	Median 70.5 IQR (57, 91.5)	<0.001
Lowest PaO ₂ (mmHg)	Median 46.0 IQR (37, 60)	Median 37.0 IQR (28.5, 48.5)	<0.001
Peak lactic acid (mmol/L)	Median 3.0 IQR (2, 5)	Median 6.0 IQR (4, 12.5)	<0.001

Group 1: Very low birth weight infants without severe intraventricular hemorrhage (grade ≥3).

Group 2: Very low birth weight infants with severe intraventricular hemorrhage.

Abbreviation: IQR, interquartile range.

Table 4. Association of Uric Acid Levels with Severe Intraventricular Hemorrhage

	Group 1 (n=335)	Group 2 (n=62)	Odd ratio (95% CI)	P-value
Day 1 uric acid (mg/dL)	5.0 (4.0, 6.0)	6.0 (5.0, 8.0)	1.33 (1.16-1.52)	0.001
Peak uric acid (mg/dL)	5.0 (4.0, 7.0)	7.0 (6.0, 9.0)	1.39 (1.24-1.57)	<0.001
Peak onset (d)*	1.27±0.63	1.70±1.15	1.789	<0.001
Elevation of uric acid†	34 (54.8%)	69 (20.5%)	5.24 (2.94-9.37)	<0.001
Uric acid (>6.5 mg/dL)	92 (27.4%)	39 (62.9%)	4.68 (2.64-8.32)	<0.001

Values present IQR, or number (%).

Group 1: Very low birth weight infants without severe intraventricular hemorrhage (grade ≥3).

Group 2: Very low birth weight infants with severe intraventricular hemorrhage.

Abbreviations: CI, confidence interval; IQR, interquartile range.

*mean±standard deviation.

†peak uric acid level - day 1 uric acid level.

값을 보였다(Tables 2, 3, 5).

3. 요산농도와 중증 뇌실 내 출혈

제 1군과 제 2군에 대해 요산농도를 단변량 분석한 결과, 생후 1일 요산의 median값은 제 1군에서 5.0 mg/dL (inter quartile range (IQR) 4.0, 6.0), 제 2군에서 6.0 mg/dL (IQR 5.0, 8.0) 으로 두 군간에 유의한 차이를 보였다($P<0.001$). 두 군에서 생후 1주일 내, 뇌실 내 출혈 발견 전 측정된 최고치 요산농도는 제 1군에서 5.0 mg/dL (IQR 4.0, 7.0), 제 2군에서 7.0 mg/dL (IQR 6.0, 9.0)으로 두 군간에 유의한 차이를 보였다($P<0.001$). 생후 첫 날에 비하여 요산농도가 상승한 경우 즉, 요산의 측정 최고치와 생후 첫 날의 값의 차이가 0보다 큰 경우는 제 1군에서 335명 중 69명(20.5%), 제 2군에서는 62명 중 34명(54.8%)(Odds ratio 5.24 [$P<0.001$])으로

첫 날보다 요산 농도가 상승할 경우 중증 뇌실 내 출혈 발생의 위험이 높아짐을 알 수 있었다. 다변량 분석 상 첫 날에 비하여 요산 농도가 증가한 경우 중증 뇌실 내 출혈을 예측하는 인자로 조사되었다(Table 4, 5).

4. 중증 뇌실 내 출혈 예측인자로서의 요산농도

ROC 곡선을 이용하여 중증 뇌실 내 출혈의 발생 예측에 적절한 생후 1일 요산농도의 cut-off 값을 구해본 결과 요산농도가 6.5 mg/dL 이상 일 경우 중증 뇌실 내 출혈을 예측하는 예민도, 특수도는 각각 63.9%, 72.5%로 조사되었다($P<0.001$, Figure 1).

고찰

뇌실 내 출혈은 극소저체중출생아(very low birth weight infant, VLBWI)에서 발생하는 가장 흔한 뇌출혈이다. 미숙아의 뇌실 내 출혈은 출생 시 발생하는 경우는 드물며, 40-50% 가 생후 첫 날에, 80-90%가 생후 3일 이내에 발생한다¹²⁾. 최근 신생아 치료와 산전 치료 발달로 초극소저체중아를 포함한 미숙아의 생존율은 증가하고 있으나 뇌실 내 출혈의 발생은 재태주령에 반비례하여 증가한다³⁾. 그 결과 중증 뇌실 내 출혈의 생존자들은 수두증, 경련, 뇌성마비, 편 마비 등 장기 신경학적 후유증을 지니고 살게 됨으로 미숙아들의 급성기 뇌실 내 출혈의 발생 요인을 찾아 이의 발생률을 감소시키기 위한 많은 노력이 이루어지고 있다¹³⁻¹⁵⁾.

뇌실 내 출혈 발생과 연관된 위험요소로서 저체중, 재태주령, 산모 흡연력, 불기태위, 남아, 조기 양막파수, 자궁내 감염, 질식분만, 분만시간이 길수록, 출생 후 소생술 시행여부, 호흡곤란중후군의 발생, 기흉의 발생, 반복적인 기관 내 흡인, 대사성산증, 빠른 중탄산염 투여, 고빈도환기요법 여부 등이 알려져 있었다^{16,17)}. 본 연구의 조사에서도 출생체중이 낮을수록, 부당 경량아 출생하지 않을 경우, 재태주령과 5분 Apgar 점수가 낮을수록, 제왕절개 출산, 혈압상승제의 사용, 계면활성제의 투여, 동맥관 개존증, 기계적 환기요법 여부, 저산소혈증, 고탄산혈증, 젖산의 상승, 고나트륨혈증, 고칼륨혈증, 용모막염이 동반된 경우 등이 단변량 분석 상 위험요소로 작용함을 알 수 있었으나, 다변량 분석에서는 높은 젖산 농도, 출생체중, 6.5 mg/dL 이상의 요산값만이 유의한 값을 얻을 수 있었다.

뇌실 내 출혈을 예측할 수 있는 조기 생화학적 표지자에 대한 연구 중^{7,18-20)} 요산에 대한 연구가 발표되었는데 요산은 잘 용해되지 않기 때문에²¹⁾ 신장에서 지속적인 배출이 필요하며 신생아에서의 초기 요산의 농도상승은 태반의 효율과 엄마의 신장 기능을 반영한다고 알려져 있다. 일반적으로 요산의 농도는 출생 후 증가하여 생후 24시간 경 최대치에 도달하고 이후 감소하며²¹⁻²³⁾, 출생 전에

Table 5. Multivariate Logistic Regression of Significant or Near significant Univariate Predictors of Severe Intraventricular Hemorrhage

	Odd ratio	95% confidence interval	P-value
Apgar score (5 min)	0.707	0.571-0.876	0.002
Lactic acid (mmol/L)	1.108	1.016-1.207	0.020
Uric acid (>6.5 mg/dL)	1.962	0.982-3.920	0.056
Elevation of uric acid*	2.609	1.326-5.131	0.005

*peak uric acid level - day 1 uric acid level.

Figure 1. Receiver operating characteristic curve constructed to determine the optimal cut-off value of uric acid for the prediction of severe intraventricular hemorrhage. A cut-off value of 6.5 mg/dL appears to be best, with a sensitivity of 63.9% and a specificity of 72.5%. Abbreviation: AUC, area under curve.

도 요산의 전구물질인 hypoxanthine이 저산소성 태아와 중증 뇌실 내 출혈로 진행하는 신생아의 제대혈에서 증가할 수 있다고 보고되었다^{26,27)}.

Perlman과 Risser⁸⁾은 중증 뇌손상이 발생한 극소저체중출생아들이 그렇지 않은 군보다 생후 첫 날의 요산농도가 상승되어 있음을 발표하였고 이는 저자들의 연구와 같은 결과였다. 반면 Sysyn과 Rozycki²⁰⁾은 저체중출생아에서 생후 첫 날의 요산상승과 중증 뇌손상간의 관계가 없음을 밝혔고, 이는 생후 첫 날의 요산의 상승에 허혈-재관류 기전 외에도 신장기능과 산모의 요산농도가 영향을 미칠 수 있기 때문이라고 하였다. 이에 저자들은 산모와 태아의 신장기능의 반영을 최대한 배제하고자 생후 첫 날 요산농도 이외에도 뇌실 내 출혈 발생 전 가장 높은 요산농도와 생후 첫 날보다 요산의 상승을 보이는 빈도를 조사하였고, 뇌실 내 출혈 발견 전 가장 높은 요산농도와 요산의 상승빈도를 분석하였는데 모두 중증 뇌실 내 출혈이 발생한 극소저체중출생아 군에서 높은 값을 보였다. 이 연구의 결과를 볼 때 퓨린 대사산물인 요산의 7일 이내의 최고치가 높을수록 중증 뇌실 내 출혈의 발생과 연관됨을 알 수 있었다. 특히 ROC curve를 통해 생후 첫 날의 요산 농도가 6.5 mg/dL 이상인 경우 중증 뇌실 내 출혈이 발생의 위험도가 상승함을 알 수 있었다.

Russell과 Cooke는 allopurinol의 중증 뇌실 내 출혈 발생 예방의 효과에 대해 연구하였으나 치료 시기가 늦고 치료기간이 짧았다는 한계와 요산 자체의 항산화 활동에 의한 보호작용 때문에 유의한 치료 효과는 없었다고 보고하였고, 또한 뇌실 내 출혈에서 요산의 상승은 허혈-재관류 기전으로 발생한 요산의 축적에 의한 것이지 요산자체가 뇌실 내 출혈을 일으키는 원인 물질이 아니라는 근본적인 문제점에 대하여 논의하였다.

본 연구의 제한점은 잦은 요산농도의 측정은 가능하였으나, 뇌 초음파 시행 시기가 정해져 있어서 뇌 출혈 발생시기와 요산의 검사 시기가 일치하지 않았을 가능성이 있다. 그러나 측정된 요산의 농도는 뇌실 내 출혈의 발견 전 최고치였기 때문에 중증 뇌실 내 출혈을 예측하는 임상적 의의는 있으리라고 생각한다. 또한 요산 값의 최대값 측정일이 두군에서 차이를 보였는데, 이는 IVH의 발생기전인 허혈-재관류 이외에도 수액 투여량, 소변량 등 복합적인 인자에 대한 조사가 미흡하고 아울러 후향적 연구라는 제한점이 있다.

결론적으로, 극소저체중출생아를 다루는 의료진에게 임상에서 쉽게 측정할 수 있는 요산 농도가 뇌실 내 출혈의 예측인자로 이용되고, 알려진 뇌실 내 출혈의 위험요소를 염두에 두면서 세심한 신생아 처치를 유도한다면 중증 뇌실 내 출혈의 진행을 막는데 도움을 줄 수도 있을 것이다.

REFERENCES

- 1) Philip AG, Allan WC, Tito AM, Wheeler LR. Intraventricular hemorrhage in preterm infants: declining incidence in the 1980s. *Pediatrics* 1989;84:797-801.
- 2) Inder TE, Volpe JJ. Mechanisms of perinatal brain injury. *Semin Neonatol* 2000;5:3-16.
- 3) Heuchan AM, Evans N, Henderson Smart DJ, Simpson JM. Perinatal risk factors for major intraventricular haemorrhage in the Australian and New Zealand Neonatal Network, 1995-97. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;86:F86-90.
- 4) Sannia A, Zimmermann LJ, Gavilanes AW, Vles HJ, Calevo MG, Florio P, et al. Elevated Activin A urine levels are predictors of intraventricular haemorrhage in preterm newborns. *Acta Paediatr* 2013;102:e449-54.
- 5) Gazzolo D, Marinoni E, Giovannini L, Letizia C, Serra G, Di Iorio R. Circulating adrenomedullin is increased in preterm newborns developing intraventricular hemorrhage. *Pediatr Res* 2001;50:544-7.
- 6) Sussman MS, Bulkley GB. Oxygen-derived free radicals in reperfusion injury. *Methods Enzymol* 1990;186:711-23.
- 7) Chambers DE, Parks DA, Patterson G, Roy R, McCord JM, Yoshida S, et al. Xanthine oxidase as a source of free radical damage in myocardial ischemia. *J Mol Cell Cardiol* 1985;17:145-52.
- 8) Perlman JM, Risser R. Relationship of uric acid concentrations and severe intraventricular hemorrhage/leukomalacia in the premature infant. *J Pediatr* 1998;132:436-9.
- 9) Chamorro A, Obach V, Cervera A, Revilla M, Deulofeu R, Aponte JH. Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:1048-52.
- 10) 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.
- 11) Sehgal A, Paul E, Menahem S. Functional echocardiography in staging for ductal disease severity: role in predicting outcomes. *J Pediatr* 2013;172:179-84.
- 12) McDonald MM, Koops BL, Johnson ML, Guggenheim MA, Rumack CM, Mitchell SA, et al. Timing and antecedents of intracranial hemorrhage in the newborn. *Pediatrics* 1984;74:32-6.
- 13) Garcia-Alix A, Cabanas F, Pellicer A, Hernanz A, Stiris TA, Quero J. Neuron-specific enolase and myelin basic protein: relationship of cerebrospinal fluid concentrations to the neurologic condition of asphyxiated full-term infants. *Pediatrics* 1994;93:234-40.

- 14) Hara K, Yamashita S, Fujisawa A, Ishiwa S, Ogawa T, Yamamoto Y. Oxidative stress in newborn infants with and without asphyxia as measured by plasma antioxidants and free fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:244-8.
- 15) Rogers MS, Wang W, Mongelli M, Pang CP, Duley JA, Chang AM. Lipid peroxidation in cord blood at birth: a marker of fetal hypoxia during labour. *Gynecol Obstet Invest* 1997;44:229-33.
- 16) Linder N, Haskin O, Levit O, Klinger G, Prince T, Naor N, et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics* 2003;111:e590-5.
- 17) Lee SH, SoCW, KeumSH, YooST, Choi DY, Oh YK. Hypernatremia and Intraventricular Hemorrhage in Very low birth weight Infants. *J Korean Soc Neonatol* 2011;18:89-95.
- 18) O'Connor MC, Harkness RA, Simmonds RJ, Hytten FE. The measurement of hypoxanthine, xanthine, inosine and uridine in umbilical cord blood and fetal scalp blood samples as a measure of fetal hypoxia. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:381-90.
- 19) Bader D, Gozal D, Weinger-Abend M, Berger A, Lanir A. Neonatal urinary uric acid/creatinine [correction of ceratinine] ratio as an additional marker of perinatal asphyxia. *Eur J Pediatr* 1995;154:747-9.
- 20) Sysyn GD, Rozycki HJ. Lack of prognostic significance of early elevated serum uric acid levels in low birthweight infants. *Biol Neonate* 2003;83:253-7.
- 21) Baldree LA, Stapleton FB. Uric acid metabolism in children. *Pediatr Clin North Am* 1990;37:391-418.
- 22) Marks JF, Kay J, Baum J, Curry L. Uric acid levels in full-term and low-birth-weight infants. *J Pediatr* 1968;73:609-11.
- 23) Monkus ES, Nyhan WL, Fogel BJ, Yankow S. Concentrations of uric acid in the serum of neonatal infants and their mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1970;108:91-7.
- 24) Many A, Hubel CA, Roberts JM. Hyperuricemia and xanthine oxidase in preeclampsia, revisited. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:288-91.
- 25) Fischer RL, Bianculli KW, Hediger ML, Scholl TO. Maternal serum uric acid levels in twin gestations. *Obstet Gynecol* 1995;85:60-4.
- 26) Thiringer K. Cord plasma hypoxanthine as a measure of foetal asphyxia. Comparison with clinical assessment and laboratory measures. *Acta Paediatr Scand* 1983;72:231-7.
- 27) Pietz J, Guttenberg N, Gluck L. Hypoxanthine: a marker for asphyxia. *Obstet Gynecol* 1988;72:762-6.
- 28) Russell GA, Cooke RW. Randomised controlled trial of allopurinol prophylaxis in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995;73:F27-31.