

Hipoksik İskemik Ensefalopatili 205 Olgunun Değerlendirilmesi

EVALUATION OF 205 NEONATES WITH HYPOXIC ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY

Mehmet SATAR*, Nejat NARLI**, Ercan KIRIMI***, Aytuğ ATICI****, Münevver TÜRKMEN*****, Hacer YAPICIOĞLU*****

- * Prof.Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Neonatoloji BD,
** Doç.Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Neonatoloji BD, ADANA
*** Yrd.Doç.Dr., Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, VAN
**** Doç.Dr., Adana Seyhan Hastanesi, Pediatri Bölümü, ADANA
***** Yrd.Doç.Dr., Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, AYDIN
*****Yrd.Doç.Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Neonatoloji BD, ADANA

Özet

Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) tanı ve tedavideki ilerlemelere rağmen, halen yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin önemli bir sorunu olmaya devam etmektedir. Bu çalışmada Ocak 1995-Nisan 1999 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen 205 hipoksik iskemik ensefalopatili olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Bu dönemde ünitede yatırılan bebeklerin %6'sı hipoksik iskemik ensefalopati tanısı aldı. Bu olgulardan hastanemizde doğanların, aynı dönemde hastanemizde doğan canlı bebeklere oranı %1.3 (95/7307) idi.

HİE etiolojisinde rol oynayan faktörlerden %53.7'si intrapartum, %23.4'ü obstetrik, %19.5'i maternal ve %19'u neonatal nedenler idi. Santral sinir sistemi dışındaki organ tutulumları içinde en çok etkilenen organ olarak böbrek (%40.5) bulundu. 110 olguda (%53.7) konvülsiyon gözlemlendi. Sarnat&Sarnat sınıflandırmasına göre HİE'li 70 olgu (%34.1) I. evre, 93 olgu (%45.4) II. evre, 42 olgu ise (%20.5) III. evre tanısı aldı. Olguların 155'i (%75.6) taburcu edilirken, 50 olgu (%24.4) eksitus oldu.

Bu sonuçlar HİE'de etiolojik faktörlerin çoğunluğunun neonatal dönem öncesine ait olduğunu, morbidite ve mortalitenin azaltılması için öncelikle prenatal dönemdeki bakımın artırılması gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hipoksik iskemik ensefalopati, İnsidans,

Klinik

T Klin Pediatri 2001, 10:36-41

Summary

Although there has been an improvement in diagnosis and treatment, hypoxic ischemic encephalopathy is still a great problem of neonatal intensive care units. Two hundred and five cases who admitted to the Çukurova University Neonatal Intensive Care Unit between January 1995-April 1999 had diagnosis of hypoxic ischemic encephalopathy were evaluated retrospectively. Six percent of all the patients observed in our unit in this period were diagnosed as HIE. The overall incidence was 1,3% (95/7307) in our hospital delivery for this period.

The etiologic factors for hypoxic ischemic encephalopathy were 53.7% intrapartum, 23.4% obstetric, 19.5% maternal and 19% neonatal. Except from central nervous system, kidney was the most frequently (40.5%) involved organ. Seventy patients (34.1%) were staged in grade I, 93 patients (45.4%) in grade II and 42 patients (20.5%) in grade III according to Sarnat & Sarnat score. Seizures were observed in 53.7% of patients.

To reduce the morbidity and mortality a concerted effort must be made not only on improving conditions of neonatal intensive care unit but also an effort should be made regarding accurately identifying the fetus at risk prenatally.

Key Words: Hypoxic ischemic encephalopathy, Incidence, Clinical feature

T Klin J Pediatr 2001, 10:36-41

Geliş Tarihi:

Yazışma Adresi: Dr.Nejat NARLI

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
Neonatoloji BD
01330, ADANA

Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), fetus ve yenidoğan bebekte, plasental ve pulmoner gaz değişiminin bozulması ile oluşan sistemik hipoksi ve serebral kan akımının azalması sonucu ortaya çıkan beyin zedelenmesidir (1,2). Maternal veya fetal risk faktörlerinin olması, anormal fetal kalp

hızı, doğumdan sonra ağlamanın gecikmesi, mekon-yumlu doğum olması, düşük Apgar skoru, metabolik asidoz, konvülziyon, fizik muayenede anormal kas tonusu, primitif reflekslerin anormal olması gibi nörolojik bulgular HİE tanısında kullanılan kriterlerdir.

Sistemik asfiksi insidansı, gestasyon yaşı ile ters orantılı olarak artmaktadır. Asfiktik doğum sonunda HİE gelişen bebeklerin yaklaşık olarak %20'si yenidoğan döneminde kaybedilmekte, yaşayan bebeklerin yaklaşık %40'ı normal olmakta, %40'ında nörolojik sekel gelişmektedir (2).

Bu çalışmada ünitemizde HİE tanısı ile izlediğimiz bebekler etiyoloji, klinik özellikler ve sonuçları ile değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak 1995-Nisan 1999 tarihleri arasında HİE tanısı ile izlenen 205 bebek retrospektif olarak değerlendirildi. HİE tanısı; beşinci dakika Apgar skorunun düşük olması, hipotoni, konvülziyon, letarji, stupor, koma gibi nörolojik bulguların ve multiorgan tutulumunun olması, kan gazında metabolik ya da mikst asidozun olması ve kraniyal görüntüleme bulguları ile konuldu (3). Bebeklerin dosyalarından hipoksemiye yol açan nedenler intrapartum, obs-tetrik, maternal ve neonatal olmak üzere aşağıdaki şekilde alınarak 4 grupta sınıflandırıldı:

Intrapartum nedenler; anormal prezantasyon, hızlı veya uzamış doğum, vakum uygulaması, intrauterin gelişme geriliği, uzamış gebelik.

Obstetrik nedenler; plasenta dekolmanı, umbilikal kordon prolapsusu, plasenta previa, polihidramnios, erken membran rüptürü, çoğul gebelik.

Maternal nedenler; annede toksemi, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, infeksiyon, izoimmünizasyon, kollajen vasküler hastalık.

Neonatal nedenler; prematüre bebek olması, solunum sıkıntısı, kardiyopulmoner anomaliler, infeksiyon, septik şok.

Cinsiyet, son adet tarihine ve/veya New Ballard skorlamasına (4) göre hesaplanmış gestasyon yaşı, doğumun gerçekleştiği yer ve doğumu yaptıran kişi, doğum şekli, varsa gebelik sırasın-

da ve doğum sırasındaki komplikasyonlar, 1. ve 5. dk Apgar skorları, kliniğe alınır alınmaz bakılan ilk arteriyel kan gazı değerleri, Sarnat&Sarnat'a (5) göre yapılan klinik evrelendirme, konvülziyon varlığı, fenobarbital ve/veya fenitoin kullanımı, hastanede kalış süresi ve tedavi sonuçları kaydedildi.

Santral Sinir Sistemi (SSS) dışında etkilenen organlar da değerlendirildi. Akut böbrek yetmezliği bulgularının olması böbrek; karaciğer enzimlerinin, bilirubinin, amonyak değerinin yükselmesi, koagülasyonun bozulması karaciğer; respiratuvar distres sendromu, mekonyum aspirasyon sendromu ve/veya pulmoner hipertansiyon olması akciğer; miyokardiyal iskemi bulgularının olması kalp; enteral beslenmeyi intolerans ya da nekrotizan enterokolit olması barsak tutulumu olarak değerlendirildi. Akut böbrek yetmezliği tanısı, idrar çıkışının azalması (<0,5-1 cc/kg/saat), kan üre azotunun yükselmesi (>20 mg/dl) ve/veya kreatinin değerinin yükselmesi (>1,5 mg/dl), glomerül filtrasyon hızının düşük olması ve fraksiyonel sodyum ekskresyonunun artmış olması ile konuldu (6,7). Tüm hastalar kardiyorespiratuvar monitörler ile izlendi ve miyokardiyal iskemi tanısı monitörde veya elektrokardiyografide ritim bozukluğu, ST depresyonu bulguları ile konuldu.

Verilerin analizi, ki-kare testi ve histogramlar ile hazır paket program SPSS kullanılarak yapıldı.

Bulgular

HİE tanısı alan 205 bebeğin 166'sı (%66.3) erkek, 69'u (%33.7) kız, ortalama doğum ağırlığı 3083±711 (1000-5600) gram ve ortalama gestasyon yaşı 38.4±2.8 (32-42) hafta idi. Hastaların 52'si (%25.4) prematüre, 153'ü (%74.6) matür bebek idi. HİE insidansı hastanemizde canlı doğan bebeklerde %1.3 (95/7307), klinikte izlenen hastalarda ise %6 (205/3422) olarak saptandı. Apgar skorlaması yapılan 75 olgunun 1.dakika ortalaması 2,85±2,03 (0-7), 5.dakika ortalaması 5,62±1,95 (1-8) olarak saptandı. Olguların 100'ünde (%48,8) metabolik ve/veya respiratuvar asidoz vardı. Bebeklerle ilgili diğer özellikler Tablo 1'de gösterildi.

Olguların 126'sına (%61.4) kraniyal USG ve/veya BBT incelemesi yapıldı. Bunların 86'sın-

Tablo 1. Hipoksik iskemik ensefalopati tanısı ile izlenen olguların özellikleri

		n	%
Gestasyonel yaş	Prematüre (<38hafta)	52	25.4
	Matür (≥38 hafta)	153	74.6
Gestasyon yaşına uyan			
Doğum ağırlığı	AGA	178	86.8
	SGA	14	6.8
	LGA	13	6.4
Doğum Şekli	NVY	127	62.0
	Sezaryen	78	38.0
Doğum Yeri	Hastane	188	91.7
	Ev	17	8.3
Doğumu Yaptıran	Doktor	115	56.1
	Ebe hemşire	90	43.9
Gebelikte komplikasyon*		78	38.0
Doğumda komplikasyon**		138	67.3
Mekonyumlu doğum		48	23.4
Hipokalsemi		76	37,1
Hipoglisemi		44	21,5
Trombositopeni		34	16,6

* Toksemi, diyabet, oligohidramnios vs

**Uzamış veya hızlı doğum, vakum ekstraksiyonu vs.

Tablo 2. Hipoksik iskemik ensefalopatide etiyojisi

Etiyojisi	n*	%
İntrapartum	110	53.7
Obstetrik	48	23.4
Maternal	40	19.5
Neonatal	39	19.0

*Bir olguda birden fazla etiyojistik faktör olabilir.

Tablo 3. Santral sinir sistemi dışındaki organ tutulumları

Organ	n*	%
Böbrek	83	40.5
Karaciğer	63	30.7
Akciğer	41	20.0
Kalp	11	5.4
Barsak	7	3.4

*Bir olguda birden fazla organ tutulumu olabilir.

da (%68.2) anormal bulgu saptandı. Başlıca saptanan anormal bulgular; 53'ünde (%61.6) iskemik

değişiklikler, 41'inde (%47.6) serebral ödem ve 36'sında (%41.8) intrakraniyal kanama idi. İntrakraniyal kanama saptanan 36 olgunun 9'u (%25) prematüre bebek, 27'si (%75) matür bebekler idi. Dokuz prematüre bebeğin 5'inde subaraknoid kanama, 3'ünde parankimde kanama, 1'inde subependimial kanama gözlenirken; 27 matür bebekte kanama 14'ünde subaraknoid mesafede, 7'sinde parankimde, 5'inde subdural mesafede ve 1 olguda ise intraventriküler ve subaraknoid mesafede idi.

HİE'nin etiyojistik sınıflaması Tablo 2'de gösterilmektedir. Bazı bebeklerde birden fazla faktörün rol oynadığı sınıflamada en fazla intrapartum nedenlerin olduğu saptandı.

HİE tanısı alan olgularda, SSS dışındaki en sık organ tutulumu böbrek idi (Tablo 3).

Olguların 110'unda (%53.7) konvülsiyon gözlemlendi. Konvülsiyon 79 (%38) olguda ilk gün, 22 (%10.7) olguda 2. gün, 6 (%2.9) olguda 3. gün, 2 (%1) olguda 4. gün, 1 (%0.5) olguda ise 7. günde gözlemlendi. Hastaların 87'sinde (%79.1) konvülsiyon fenobarbital ile, 23'ünde (%20.9) ise ikinci antikonvülzan fenitoinin eklenmesi ile kontrol altına alındı.

Sarnat & Sarnat sınıflandırmasına göre 70 olgu (%34.1) I. evre, 93 olgu (%45.4) II. evre, 42 olgu ise (%20.5) III. evrede idi. HİE'li bebekler, klinikte ortalama 16.2±16.2 (1-99) gün izlendiler. Olguların 155'i (%75.6) taburcu edildi. 50 (%24.4) olgu eksitus oldu. Klinik evre ile mortalite oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı (Tablo 4).

Tüm HİE'li olguların alındığı bu çalışmada, olguların tümü kontrollere gelmediği ve hepsine Denver testi uygulanmadığı için morbidite ile ilgili değerlendirme yapılamamıştır.

Tartışma

Perinatal hipoksik iskemik serebral zedelenme, uzun dönem çocukluk çağı nörolojik sekellerinin önemli bir nedenidir. Alınan kriterlerin farklı olması nedeni ile, HİE oranı çok farklı bildirilmektedir. HİE, canlı doğan miadında bebeklerde binde 1-5 oranında görülmekte, gestasyon yaşı azaldıkça bu oran artmaktadır (2,8,9). Tüm canlı doğan bebeklerde ise bu oran çoğu merkezde orta-

Tablo 4. HİE'li hastaların evrelere göre mortalite oranları

Sonuç	Evre I		Evre II		Evre III		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Taburcu	67	95.7	79	85.0	9	21.4	155	75.6
Eksitus	3	4.3	14 ^b	15.0	33 ^a	78.6	50	24.4
Toplam	70	100	93	100	42	100	205	100

^a Evre I ve Evre II ile karşılaştırıldığında $p < 0.0001$

^b Evre I ile karşılaştırıldığında $p < 0.005$

lama %1-1.5'dir (10,11). Son beş yıllık dönemde hastane-mizde canlı doğan bebeklerdeki bu oran %1.3 olarak saptandı.

Olguların çoğu (%74.6) miadında doğan bebekler idi. Bildirilen araştırmalarda da olguların çoğunluğunu miadında doğan bebekler oluşturmaktadır (9,12). Prematüre bebeklerde immatür SSS nedeni ile HİE dışındaki birçok durumda da benzer bulgular ortaya çıktığından, miadında doğan bebeklere benzer klinik bulguların hangi gestasyon yaşından sonra oluşacağı açık değildir (13). Bir çalışmada gestasyon yaşı 31 hafta olan bir bebekte HİE'nin klinik özellikleri tanımlanmıştır (14).

İntrapartum asfiksiye işaret eden gebelik, travay ve doğuma ait anamnez, HİE tanısını koymada önemli bir fikir vermektedir (15). Bizim olguların %67.3'ünde zor doğum, hızlı doğum, mekonyumlu doğum, vakum ekstraksiyonu gibi doğuma ait komplikasyonlar, %38'inde de toksemi, diyabet, kalp hastalığı gibi gebeliğe ait komplikasyon öyküsü vardı. HİE tanısında son yıllarda teknolojik ilerlemeler sağlanmış olup kraniyal ultrasonografi (USG), bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT), elektroensefalografi gibi klasik tekniklerin yanında magnetik rezonans, single foton emisyon tomografisi (SPECT), pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi daha ileri yöntemlerin kullanılması önerilmektedir (2). USG ve/veya BBT incelemesi yapılabilen 126 (%61.4) olgunun 40'ı (%31.7) normal olarak değerlendirildi. Bu olgulara daha ileri teknik yöntemler uygulanamadı.

Tüm canlı doğumların %10-15'inde mekonyum görülmektedir (2). Mekonyumla doğan bebeklerde ve özellikle koyu mekonyumlularda asfiksi riskinin arttığı bildirilmektedir (16). Bizim çalışma grubumuzda %23,4 oranında mekonyumlu doğum bulunuyordu.

Volpe, HİE etiolojisinde rol oynayan faktörleri sırası ile intrapartum (%35), obstetrik (%35), maternal (%20) ve neonatal nedenler (%10) olarak bildirmiştir (2). Bizim olgularımızda etiolojik faktörlerin çoğu intrapartum nedenlere bağlı idi. Daha sonra sırası ile obstetrik, maternal ve neonatal nedenler gelmekte idi (Tablo 2). Bu nedenle prenatal bakımın daha iyi yapılması ve risk faktörlerinin saptanarak önlem alınması, HİE'nin insidansını azaltacaktır.

HİE'de asidoz, genellikle metaboliktir, fakat respiratuvar komponenti de olabilir (2,3). Bizim olguların %48.8'inde ilk kan gazında metabolik ve/veya respiratuvar asidoz vardı. HİE'de ayrıca hipoglisemi, hipokalsemi, akut böbrek yetmezliğine ya da uygunsuz ADH salınımına bağlı sıvı-elektrolit imbalansı gibi persistan metabolik bozukluklar da görülebilmektedir (17,18). Hipoglisemi, hipoksiye sekonder glukoz depolarının tükenmesine bağlıdır. Hipokalsemi olguların %37.1'inde, hipoglisemi ise %21.5'inde saptandı. Hipoksiye bağlı trombosit ömrünün kısalması, dissemine intravasküler koagülasyon ve trombositopeniye yol açabilmektedir (1,3). Bizim olguların da %16.6'sında trombositopeni saptandı.

Hipoksi-iskemide kan akımı, beyin, kalp gibi hayati organları korumak üzere düzenlenir. Bu nedenle böbrek, karaciğer, barsak gibi organlarda zedelenme olabilir. Martin-Ancel ve ark., SSS dışındaki organlardan bir veya daha fazlasının %82 oranında zarar gördüğünü bildirmişlerdir (19). Hangi sistemik bozukluğun HİE'ye katkıda bulunacağı tam olarak açık değildir. Ancak bunların varlığı beyin zedelenmesini arttıracaktır (1). Olgularımızda en çok böbrek tutulumu görüldü. Yeni-doğan döneminde prerenal akut böbrek yetmezliğinin başlıca nedeni perinatal as-

fiksindir (20). Asfikside renal tutulum %40-50 olarak bildirilmektedir (19,21). Bizim de olguların %40.5'inde böbrek tutulumu vardı.

Asfiksili bebeklerde; pulmoner vasküler rezistansda artma, pulmoner kanama, pulmoner ödem, sürfaktan yapımının yetersizliğine bağlı hiyalen membran hastalığı, mekonyum aspirasyonu gibi akciğer tutulumu olabilir. Bir çalışmada hipoksik-iskemik ensefalopatide akciğer tutulumu %26 olarak bildirilmiştir (19). Olgularımızın %20'sinde akciğer tutulumu vardı. Ağır asfiksi sonrası hipotansiyon, taşikardi, kalp yetmezliği ile kardiyak tutulum olabilir. EKG'de miyokardiyal iskemi bulguları saptanan 11 (%5.4) olgu kardiyak tutulum olarak değerlendirildi. Kardiyak tutulumun daha kesin göstergesi olan ekokardiografik inceleme, hastaların durumlarının ağır olması nedeni ile tümüne yapılamadı.

Yenidoğan konvülziyonlarının en önemli nedeni HİE'dir. Ronen ve ark. yenidoğan konvülziyonları içinde HİE'nin %40 ile en sık neden olduğunu bildirmişlerdir (22). Konvülziyon, bizim olguların %53.8'inde görüldü. Konvülziyonun olması, HİE'nin orta ya da ağır evrede olduğunu gösterir. Hastaların çoğunda konvülziyon ilk gün görülmektedir. Ağır asfikside konvülziyon doğumdan hemen sonra görülür. Postasfiksial konvülziyon; subtil (fragmanter), fokal klonik, multifokal klonik ya da tonik tarzdadır. Bunlar tek ya da birlikte, bir kez ya da tekrarlayan şekilde görülebilir. Prematüre ya da term bebeklerde tonik klonik konvülziyon görülmez. Bu muhtemelen beyin biyokimyasal ya da morfolojik immatüritesinden kaynaklanmaktadır (1).

Konvülziyon, beyin zedelenmesini arttıracığından etkin olarak tedavi edilmelidir. Konvülziyonun tedavisinde ilk olarak seçilecek ilaç fenobarbitaldir. Fenobarbitale yanıt alınmadığında lorezepam veya fenitoin eklenir (2) Olguların çoğunda fenobarbital ile konvülziyon kontrol altına alınabilmektedir. Gal ve ark, fenobarbital ile olguların %88'inde konvülziyonun kontrol altına alındığını bildirmişlerdir (23). Bizim olguların da %79.1'inde konvülziyon fenobarbital ile durduruldu. Fenobarbitale yanıt vermeyen bebeklere ikinci antikonvülzan ilaç olarak fenitoin uygulandı.

HİE'si olan miadındaki bebeklerin nörolojik fonksiyon anormalliklerinin ağırlığını değerlendirmek için bir çok skala geliştirilmiştir. Bunlardan biri olan Sarnat&Sarnat'ın önerdikleri evrelendirme (5), HİE'nin derecesini hızlı ve

doğru bir şekilde göstermektedir (24). Bu evrelendirmede hastalar hafif, orta ve ağır olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Asfiktik yenidoğanın ya da doğumdan hemen önce asfiksiye maruz kalanların klinik evrelendirmesinin yapılması, uygun medikal tedavinin yapılmasını ve nörolojik prognozun tahmin edilmesini sağlar. Asfiktik prematüre bebeklerin değerlendirilmesi, beyin fonksiyonel immatüritesi nedeni ile zordur. Miadında bebekte SSS'nin dep-resyonunu gösteren birçok bulgu, prematüre bebekte normal maturasyonu gösterebilir. Prematüre bebeklerin fonksiyonel nörolojik maturasyonunu gösteren skalalar (24, 25) ile, hangi gestasyon yaşında olursa olsun tonus ve refleks aktivite değişikliklerini oldukça doğru bir şekilde değerlendirebilmek mümkündür.

Robertson ve ark. mortalite oranını evre II'de %15, evre III'de %82 olarak bildirmişlerdir (26). Bizim olgularımızın evre II'dekilerin %15'i, evre III'dekilerin %78.6'sı eksitus oldu. Genel mortalite oranı %24.4 idi. Ökten ve ark. miadında doğan bebekleri değerlendirdikleri bir çalışmada mortalite oranını %18 olarak bildirmişlerdir (27). Değişik merkezlerden bildirilen çalışmalarda mortalite oranları %20-50 arasında bildirilmiştir (1, 2, 8, 9, 11, 26).

Bu sonuçlar, HİE'li bebeklerin çoğunluğunda primer zedelenmenin kaynağının intrauterin olduğunu gösterdiğinden, intrauterin asfiksini önlenmesi, hipoksik iskemik zedelenmenin yönetiminin temelini oluşturur. Bu nedenle maternal risk faktörlerinin tanınması ve yüksek riskli fetusların yakın monitorizasyonu yapılmalı, uygun doğum şekli belirlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Vanucci RC. Hypoxia-Ischemia: Clinical Aspects. In: Fanaroff AA, Martin RJ eds. Neonatal-Perinatal Medicine, Disease of the Fetus and Infant. 6th ed. St Louis: Mosby, 1997: 877-90.
2. Volpe JJ. Neurology of the Newborn. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1995: 314-69.
3. Gomella TL, Cunningham M, Eyal FG, Zenk KE. Neonatology: Management, procedures, on-call problems, disease, and drugs. 4th ed. New York: Appleton&Lange, 1999; 480-9.
4. Ballard JL, Khoury JC, Weding K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp JR. New Ballard score, expanded to include extremely premature infants. J Pediatr 1991; 119: 417-23.
5. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. Arch Neurol 1976; 33: 695-706.

6. Brion PL, Bernstein J, Spitzer A. Kidney and Urinary Tract. In: Fanaroff AA, Martin RJ eds. Neonatal-Perinatal Medicine, Diseases of the Fetus and Infant. 6th ed. St. Louis: Mosby, 1997; 1564-1636.
7. Brion PL, Satlin LM, Edelmann CM. Renal Disease. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG eds. Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn. (5th ed) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 887-974.
8. Ergander U, Eriksson M, Zetterstrom R. Severe neonatal asphyxia. Incidence and prediction of outcome in the Stockholm area. Acta Paediatr Scand 1983; 72: 321-5.
9. Finer NN, Robertson CM, Richards RT, Pinnel LE, Peters KL. Hypoxic ischemic encephalopathy in term neonates: perinatal factors and outcome. J Pediatrics 1981; 98: 112-7.
10. Dios GJ, Moya M. Perinatal asphyxia, hypoxic-ischemic encephalopathy and neurological sequelae in full-term newborns: an epidemiological study (1). Rev Neurol 1996; 24: 812-9.
11. Mulligan JC, Painter MJ, O'Donoghue PA, MacDonald HM, Alle AC, Taylor PM. Neonatal asphyxia. II. Neonatal mortality and long-term sequelae. J Pediatr 1980; 96: 903-7.
12. Kafalı G, Kunt T, Yıldırım M. Perinatal asfiksili 92 yenidoğanın değerlendirilmesi. Ist Çocuk Klin Derg 1995; 30: 176-81.
13. Evans DJ, Levene MI. Hypoxic-ischaemic injury. In: Rennie JM, Robertson NR eds. Textbook of Neonatology. 3rd ed, Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999; 1231-51.
14. Niijima S, Levene MI. Postasphyxial encephalopathy in a preterm infant. Dev Med Child Neurol 1989; 31: 391-7.
15. Schiffrin B. The diagnosis and treatment of fetal distress. In: Hill A, Volpe J eds. Fetal Neonatology ; Raven Press, 1989; 506.
16. Altshuler G, Hyde S. Meconium induced vasocontraction: A potential cause of cerebral and other fetal hypoperfusion and of poor pregnancy outcome. J Child Neurol 1989; 4:137-42.
17. Gutberlet RL, Comblath M. Neonatal hypoglycemia revisited, 1975. Pediatrics 1976; 58: 10-7.
18. Kaplan SL, Feigin RD. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone complicating neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. J Pediatr 1978; 92: 431-3.
19. Martin-Ancel A, Garcia-Alix A, Gaya F, Cabanas F, Burgueros M, Quero J. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. J Pediatr 1995; 127: 786-93.
20. Dauber IM, Krauss AN, Symchych PS, Auld PA. Renal failure following perinatal anoxia. J Pediatr 1976; 88: 851-5.
21. Perlman JM, Tack ED. Renal injury in the asphyxiated newborn infant: Relationship to neurological outcome. J Pediatr 1988; 113: 875-9.
22. Ronen GM, Penney S, Andrews W. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: A population-based study. J Pediatr 1999; 134: 71-5.
23. Gal P, Toback J, Erkan NV, Boer HR. The influence of asphyxia on phenobarbital dosing requirements in neonates. Dev Pharmacol Ther 1984; 7: 145-52.
24. Amiel-Tison C, Ellison P. Neonatal neurodevelopmental examination as a predictor of neuromotor outcome in premature infants. Pediatrics 1989; 83: 498.
25. Dubowitz LMS, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. J Pediatr 1970; 77:1-10.
26. Robertson CMT, Finer NN. Long-term follow-up term neonates with perinatal asphyxia. Clinics in Perinatology 1993; 20: 483-500.
27. Ökten A, Kamacı R, Mocan H. Hipoksik iskemik ensefalopatili 37 yenidoğanın bir yıllık izlemi ve nörolojik sekel oranları. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1997; 40: 61-71.