

Üçüncü Basamak Bir Sağlık Kuruluşunda Son 3 Yılda İzlenen Hipoksik İskemik Ensefalopatili Olgular ve Kısa Dönem Klinik Seyirleri

A-Three-Year Short-Term Clinical Courses of Newborns with the Diagnosis of Hypoxic Ischemic Encephalopathy in a Tertiary Hospital

Serkan Kemer, İlhan Asya Tanju,
Ferhan Karademir, Mustafa Kul,
Cihan Meral, A. Barış Akcan,
İsmail Göçmen,

Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisi,
İstanbul, Türkiye

ÖZET

Giriş: Hipoksik iskemik ensefalopati, yenidoğan yoğun bakım uygulamalarındaki tüm gelişmelere rağmen neonatal ölüm, serebral palsy ve ileri dönemde gelişimsel gerilikle sonuçlanabilen merkezi sinir sistemi kalıcı hasarının önemli bir sebebidir. Bu çalışmada hastanemiz yenidoğan yoğun bakım servisinde 2007-2009 tarihleri arasında hipoksik iskemik ensefalopati tanısı ile yatırılarak tedavi görmüş olan 11 hasta incelendi.

Gereç ve Yöntem: Olguların doğum öyküleri, annelerin gebeliklerinde gözlenen durumlar, apgar skorları, kan gazları, neonatal resüsitasyon ihtiyaçları, doğum ağırlıkları, cinsiyetleri, mekanik ventilasyon ihtiyaçları, klinik bulguları, Sarnat ve Sarnat evreleri, ek organ tutulumları, konvülsiyon oranları, EEG ve görüntüleme sonuçları, hastanede yatış süreleri ve çıkış durumları incelendi.

Bulgular: Hipoksik iskemik ensefalopati sıklığı tüm doğumlarda %0,41, serviste yatan hastalarda %1,33 olarak belirlendi. Hastaların yedisinde (%63,6) konvülsiyon gözlendi. Sarnat ve Sarnat evrelemesine göre hastaların yedisi (%63,6) Evre-II, üçü (%27,2) Evre-I ve biri (%9,1) Evre-III olarak değerlendirildi. Olguların biri (%9,1) eksitus oldu.

Sonuç: Daha önceki bilgilerden ve yayınlanmış literatürlerden farklı olarak hastanemiz mortalite oranının oldukça düşük olduğu, bunda izlenen olgu sayısının azlığı ve de hastanenin hizmet verdiği özel popülasyondan kaynaklandığı düşünüldü. Bu çalışmanın ülkemizde yayınlanan diğer çalışmalarla ve Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerin de katıldığı geniş bir araştırma ile tekrar değerlendirilmesi uygun olacaktır. (*Güncel Pediatri 2010; 8: 100-4*)

Anahtar kelimeler: Hipoksik iskemik ensefalopati, asfiksi, neonatal konvülsiyon, insidans, prognoz

SUMMARY

Introduction: Despite all improvements in neonatal intensive care practices, hypoxic ischemic encephalopathy is an important cause of permanent injury of central nervous system leading to neonatal death, cerebral palsy and developmental retardation in the future. In this retrospective study, 11 patients who had been admitted to our hospital's neonatal intensive care unit between years 2007 and 2009 with a diagnosis of hypoxic ischemic encephalopathy were investigated.

Materials and Method: Birth history, special occasions in pregnancies, apgar scores, blood gases, neonatal resuscitation needs, birth weights, gender, mechanical ventilation needs, clinical states, Sarnat and Sarnat stages, additional organ involvements, convulsion rates, EEG and other imagining results, duration of hospital stays and hospital discharge states of cases were investigated.

Results: Incidence of hypoxic ischemic encephalopathy in all live births was 0.41% and 1.33% in newborns admitted to hospital. Convulsions were seen in seven patients

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Serkan Kemer
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Çocuk Servisi Bölümü
İstanbul, Türkiye.
Tel: +90 216 542 27 52
Fax: +90 216 542 36 20
E-posta: kemers@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 29.09.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 15.11.2010

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

(63.6%). According to Sarnat and Sarnat Staging System; seven cases (63.6%) were at Stage-II, three (27.2%) at Stage-I and one (9.1%) at Stage-III. One of the cases died (9.1%).

Conclusions: In contradiction to previous informations and literature, we found that our hospital's mortality rate was quite low and this was thought to be due to minority of our cases and hospital's special patient population. We think that it would be better to re-evaluate this study and other studies published in our country together within a broad investigation including hospitals of Ministry of Health. (*Journal of Current Pediatrics 2010; 8: 100-4*)

Key words: Hypoxic ischemic encephalopathy, asphyxia, neonatal convulsion, incidence, prognosis

Giriş

Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) canlı term bebeklerde 1-6/1000 oranında görülür ve nörogelişimsel yetersizlikler açısından risk oluşturur. Asfiksi nedeniyle oluşan akut veya subakut beyin zedelenmesi ile karakterize, sıklıkla olayın oluş zamanı ve alta yatan sebebin bulunamadığı bir durumdur. Sistemik hipoksi ve azalmış beyin kan akımına bağlı beyin oksijenlenmesinin azalması ve iskemisi hipoksik iskemik ensefalopati oluşumunda birincil patofizyolojik mekanizmalardır (1-44). Asfiksiye yanıt olarak oluşan birincil kompensatuar olay hipoksi ve hiperkapniye bağlı olarak artan beyin kan akımıdır. Bunu sistemik kan dolaşımının beyin, kalp, adrenal bezler gibi hayati organlara yeniden dağılımı izler. Daha sonra bu kompensatuar cevabı artmış adrenalin salınımına bağlı olarak gelişen sistemik kan basıncı artışı izler. Ancak erişkinden farklı olarak otoregulasyon çok sınırlı (10-20 mmHg) bir aralıkta olmaktadır (5,6). Nöron zedelenmesinin reperfüzyona bağlı olarak oluşan ikinci fazı bir ve dört yıl sonra ortaya konulan nörogelişimsel anormalliklerle koreledir (7). Pek çok ayrıntılı patofizyolojik mekanizma şu anda aydınlatılmış olmasına rağmen halen hastaların önemli bir kısmında nörolojik sekeller izlenmektedir. Hipoksik iskemik ensefalopati tanısı almış olan hastaların yaklaşık %20'si yenidoğan döneminde ölmekte ve kalanların %25-30 kadarında serebral palsy, mental retardasyon gibi kalıcı nörogelişimsel anormallikler görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri ve pek çok gelişmiş ülkede hipoksik iskemik ensefalopati sıklığı binde bir ile sekiz arasında değişmekte ve bunların %25-30 kadarında sekel kalmaktadır. Bu yüzden HİE'li olgular halen yenidoğan ünitelerinin önemli bir hasta popülasyonunu oluşturmaktadır.

Bu çalışma daha önce Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Çalışma Grubunun 2005-2006 yılları arasında yapmış olduğu prospektif çalışma göz önüne alınarak 2007-2009 yılları arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Yenidoğan Servisinde yatırılarak izlenen hipoksik iskemik ensefalopatili olgular dosyalarından retrospektif olarak incelenerek yapılmıştır (8). Sosyoekonomik olarak özellik arz eden bir popülasyonda HİE'nin sıklığı, klinik özellikleri ve kısa dönem prognozları ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada 01 Ocak 2007 ve 31 Aralık 2009 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Yenidoğan Ünitesinde yatarak tedavi görmüş 11 hipoksik iskemik ensefalopatili olgunun dosyaları retrospektif olarak incelendi. Amerikan Obstetrisyen ve Jinekolojistleri Cemiyeti ve Kanada Obstetrisyen ve Jinekolojistler Derneği isimli kuruluşların belirlediği kriterler çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak belirlendi (9,10).

Bu kriterler:

1. Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının bulunması
 - a. Beşinci dakika apgar skorunun beşin altında olması
 - b. Metabolik asidoz (kord kanı veya birinci saat arteriyel kan gazında BE>-16mmol/l)
 - c. Solunumun beş veya daha fazla dakika süre ile gecikmesi
 - d. Fetal stres nedeniyle acil sezeryan yapılmış olması
2. Doğum sonrası mekanik ventilasyon ihtiyacı
3. Ensefalopati kanıtı (bilinç bozukluğu ve/veya nöbet)
4. Çoklu organ disfonksiyonu (ensefalopati ve en az bir organ tutulumu)

37 hafta altında doğmuş bebekler, major konjenital malformasyonu, kromozom bozukluğu, metabolik hastalığı, konjenital viral enfeksiyonu, doğum travması, septik şoku olan olgular araştırma dışında tutuldu.

Çoklu Organ Disfonksiyonu Kriterleri (11,12)

1. Renal: 24 saat veya daha uzun süren anüri veya oligüri (<1ml/kg/s) ve serum kreatininin >1,1mg/dl olması veya 36 saatten uzun süren oligüri veya anüri olması veya serum kreatininin >1,4mg/dl olması veya serum kreatinin düzeyinin postnatal yükselmesi
2. Kardiyovasküler: hipotansiyon (kan basıncının normal sınırlarda tutulabilmesi için 24 saatten uzun süren inotrop desteği ihtiyacı) veya EKG'de geçici miyokardiyal iskemi bulguları olması
3. Pulmoner: doğum sonrasında en az dört saat süren %40 üzeri oksijen ile ventilasyon ihtiyacı

4. Hepatik: doğum sonrasında ilk hafta içerisinde AST değerinin >100 IU/l veya ALT değerinin >100 IU/L olması
5. Gastrointestinal: gastrointestinal kanama olması
6. Hematolojik: lökosit sayısının <4000/mm³, trombosit sayısının <100,000/mm³, PT>20sn, PTT>60sn olması olarak kabul edildi.

Bu retrospektif çalışmada hastanemiz yenidoğan yoğun bakım servisinde 2007-2009 tarihleri arasında hipoksik iskemik ensefalopati tanısı ile yatırılarak tedavi görmüş olan 11 hasta incelendi. Olguların doğum öyküleri, annelerin gebeliklerinde gözlenen durumlar, apgar skorları, kan gazları, neonatal resüsitasyon ihtiyaçları, doğum ağırlıkları, cinsiyetleri, mekanik ventilasyon ihtiyaçları, klinik bulguları, Sarnat ve Sarnat evreleri, ek organ tutulumları, konvülsiyon oranları, EEG ve görüntüleme sonuçları (BBT, MRG, Kranial US) hastanede yatış süreleri ve çıkış durumları incelendi. İstatistiksel analiz için SPSS 13,0 programı kullanıldı. Sayısal değerler ortalama, standart sapma (\pm) ve n (%) olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmada Ki-kare testi kullanıldı ve p değeri <0,05 altında anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmaya, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatırılarak takip edilmiş 11 hipoksik iskemik ensefalopatili hasta dahil edildi. Hastanemizde 2007-2009 yılları arasında 2675 canlı doğum gerçekleşti. 821 hasta yenidoğan servisinde yatırılarak tedavi gördü. Hipoksik iskemik ensefalopati sıklığı tüm doğumlarda %0,41 serviste yatan hastalarda %1,33 olarak belirlendi.

Olguların ortalama anne yaşı 28,5 (\pm 3,8) yıl, ortalama gebelik sayısı 2 (\pm 1) iken annelerden sadece üç tanesi (%27,2) yükseköğretim mezunu idi. Bütün gebelikler düzenli olarak takip edilmişti. Olguların ortalama gestasyon yaşı 38,5 (\pm 1,4) hafta idi. Olgulardan dört tanesi (%36,3) normal spontan vajinal yol ile yedi tanesi (%63,6) sezaryen ile doğmuştu. Ortalama doğum ağırlığı 3218,6 (\pm 603,9) g idi. Olguların dört tanesinin (%36,3)

	Ortalama (n)	SD
Anne yaşı	28,55	\pm 3,83
Gestasyon yaşı (hafta)	38,55	\pm 1,4
Gebelik sayısı	2	\pm 1
Doğum ağırlığı (gram)	3218,63	\pm 603,95
1.dk apgar	4,72	\pm 1,9
5.dk apgar	6,72	\pm 2
10.dk apgar	8,27	\pm 1,84
Ventilatördeki gün sayısı	1,63	\pm 1,68

doğum öyküsünde özellik yok iken yedi tanesinde (%63,6) akut fetal distres gelişmişti. Doğumdan hemen sonra sadece bir hastaya entübasyon, adrenalin, NaHCO³ uygulaması gerekti; bu hastada fetomaternal kanamaya bağlı anemi (Hb:3g/dl) mevcuttu ve daha sonra eksitus gerçekleşti. Dört (%36,3) hasta kız iken yedi hasta (%63,6) erkekti. Mekanik ventilatörde maksimum takip süresi dört gün, ortalama ventilasyon ihtiyacı gün sayısı 1,63 (\pm 1,68) idi. Yalnızca iki (%18,1) annenin gebeliğinde sorun gözlenmiş, abortus imminens nedeniyle aspirin tedavisi verilmişti.

Olguların ortalama apgar skorları 1. dakika için 4,7 (\pm 1,9), 5. dakika için 6,7 (\pm 2) ve 10. dakika için 8,2 (\pm 1,8) idi (Tablo 1). Ek sistem ve organ tutulumu incelendiğinde pulmoner disfonksiyon 6 (%54,5) olgu ile ilk sıradaydı. Dört olguda (%36,3) hepatik disfonksiyon, üç (%27,2) olguda renal ve üç (%27,2) olguda hematolojik disfonksiyon (bir olgu da trombositopeni, bir olguda polistemi, bir olguda anemi) mevcuttu (Tablo 2). Yedi (%63,6) olguda ilk hafta konvülsiyon gözlenmiş, antikonvülzan ilk tercih olarak beşinde (%71,4) fenobarbital, ikisinde (%28,5) midazolam kullanılmıştı. Fenobarbital ve midazolam dirençli konvülsiyonlar için iki (%28,5) olguya fenitoin infüzyonu gerekmişti. Beş (%45,5) olgunun yapılan kraniyel görüntülemesinde anormallik mevcuttu (subdural hematoma, ensefalomalazi, iskemik alanlar, subependimal hemoraji gibi). Sarnat&Sarnat evrelemesine göre hastaların 7'si (%63,6) Evre-II, 3'ü (%27,2) Evre-I ve 1'i (%9,1) Evre-III olarak değerlendirilmişti (Tablo 3).

Hastaların ortalama yatış süresi 6,6 (\pm 3,2) gün idi. Olguların biri (%9,1) eksitus olmuştu. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar sonucunda Sarnat&Sarnat evrelerinin doğum şekli, anne yaşı, yatış süresi, cinsiyet, pozitif görüntüleme test sonucu, ek organ tutulumu, 1 ve 5. dakika apgar skorlarından bağımsız olduğu tespit edilirken 10. dakika apgar skoru ile evreler arasında istatistiksel olarak önemli farklılık saptandı (p<0,05).

	Sayı (n)	%
Pulmoner	6	54,5
Hepatik	4	36,3
Renal	3	27,2
Hematolojik	3	27,2

	Sayı (n)	%
Evre-I	3	%27,2
Evre-II	7	%63,6
Evre-III	1	%9,1

Tartışma

Hipoksik iskemik ensefalopati halen pediatrik popülasyonda görülen nörolojik disfonksiyonun önemli bir sebebidir. Gerek tanıdaki yeni görüntüleme teknikleri gerekse tedavideki tüm vücut/baş hipotermisi gibi yeni yaklaşımlara rağmen insidansla belirgin düşüş gözlenmemiştir. Dünyada insidans oranları binde 1 ile 8 oranında değişirken Türk Neonatoloji Derneği'nin yapmış olduğu çalışmada aynı hastanede doğan canlı bebekler içindeki insidans binde 2,6 olarak belirtilirken bizim çalışmamızda binde 4,1 olarak daha yüksek bulundu (13,14).

Daha önceki yayınlarda perinatal asfiksiye bağlı serebral palsinin erkeklerde daha sık görüldüğü belirtilmiş, Türk Neonatoloji Derneği de benzer olarak HİE tanısı almış bebeklerin yaklaşık dörtte üçünün erkek olduğunu belirlemiştir (15). Bizim çalışmamızda erkek olgu sayısı daha düşük olarak %63,6 (7) olarak bulundu.

Mekonyumla boyalı olarak doğan ve deprese olan bebeklerde asfiksi daha sık olarak gözlenmektedir (16). Türk Neonatoloji Derneği'nin çalışmasında mekonyumlu doğum oranı %34,4 bulunurken, bu çalışmada yalnızca bir hasta mekonyumla boyalı olarak doğmuştu ve Sarnat&Sarnat evresi I idi.

Hipoksik iskemik ensefalopati gerek erken dönemde gerekse birinci haftadan sonra neonatal konvülsiyonların en önemli sebeplerinden birisidir. Hipoksik iskemik ensefalopatiye bağlı konvülsiyonlar genelde doğumdan sonraki ilk 12-24 saat içerisinde gözlenir ve kontrolü zordur. Türk Neonatoloji Derneği'nin çalışmasında ilk hafta konvülsiyon oranı %67,8 olarak bulunmuş, antikonvülzan amaçlı olarak fenobarbital birinci, fenitoin ikinci ve midazolam üçüncü sırada kullanılmıştır (8). Bu çalışmada yedi (%63,6) olguda ilk hafta konvülsiyon gözlenmiş, antikonvülzan olarak sırasıyla fenobarbital (%71,4), ve midazolam (%28,5) kullanılmıştı. Fenobarbital ve midazolama dirençli konvülsiyonlar için 2 (%28,5) olguya fenitoin infüzyonu gerekti (7).

Çoklu-organ disfonksiyonu hipoksik iskemik ensefalopatinin en belirgin özelliğidir. Hipoksik iskemik bir hadiseyi takiben ek organ tutulum oranları çeşitli çalışmalarda farklı olmakla birlikte şu şekildedir: pulmoner (%71-86), kardiyak (%43-78), renal (%46-72), karaciğer (%80-85), hematolojik (%32-54) (11,12). Türk Neonatoloji Derneği'nin yayınladığı çalışmada hipoksik iskemik ensefalopatide en sık tutulan organ böbrekler olarak bulunmuş ve bunu kardiyak, hepatik tutulum izlemiştir. Yine Satar ve arkadaşlarının 205 olgu ile yaptığı bir çalışmada böbrek %40,5 ile en çok tutulan ek organ olarak tespit edilmişti (17). Bu çalışmada ek sistem ve organ tutulumu incelendiğinde pulmoner disfonksiyon 6

(%54,5) olgu ile ilk sıradaydı. Dört olguda (%36,3) hepatik disfonksiyon, üç (%27,2) olguda renal ve üç olguda (%27,2) hematolojik disfonksiyon mevcuttu.

Sarnat&Sarnat evreleme sistemi 1976 yılından beri hipoksik iskemik ensefalopatili hastaların evrelemede yaygın olarak kullanılmaktadır. Ensefalopati bu skala ile hafif, orta, ağır olarak derecelendirilmektedir. Bu çalışmadaki hastaların yedisi (%63,6) Evre-II, üçü (%27,2) Evre-I ve biri (%9,1) Evre-III olarak değerlendirilmiştir. Evre-III olarak belirlenen tek hasta eksitus olmuştur.

Kranial manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı beyin tomografisi, kranial ultrasonografi, standart elektroensefalografi hipoksik iskemik ensefalopatili infantların incelemesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca pozitron emisyon tomografi, single foton emisyon tomografi, difüzyon ağırlıklı magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve amplitüd entegre elektroensefalografi giderek artan sıklıkta tercih edilmeye başlanmıştır. Manyetik Rezonans Görüntüleme orta-ciddi hipoksik iskemik ensefalopatisi olan çocukların görüntülenmesinde ilk tercih olarak kullanılır. Konvansiyonel teknikle alınan T1w ve T2w sekansları beyinin miyelinizasyonu hakkında bilgi sağlar. Özellikle 4. günden sonra çekilen MRG ile hiperintens alanlar zedelenmiş alanları gösterirken difüzyon ağırlıklı MRG ilk 24-48 saat içerisinde zedelenme alanlarını belirleyebilir (18-20). Türkmen ve arkadaşlarının 57 olguyu inceledikleri çalışmada görüntüleme yöntemlerindeki anormal sonuç yüzdeleri sırasıyla kranial ultrasonografilerde %12, bilgisayarlı beyin tomografilerde %85, manyetik rezonans görüntülemelerde %83 olarak saptanmıştı (21). Çalışmamızda bu oranlar sırasıyla %18,2, %36,3 ve %45,5 olarak belirlendi. Sonuç olarak sadece 5 (%45,5) olgunun yapılan kranial görüntülemesinde anormal bulgular mevcuttu (subdural hematoma, ensefalomalazi, iskemik alanlar, subependimal hemoraji gibi).

Her ne kadar nörogelişimsel değerlendirmede kullanılan bazı bulguların (fetal kalp hızı, apgar gibi) nörolojik prognozu tam olarak göstermediği belirtilse de bizim çalışmamızda onuncu dakika apgar skoru ile Sarnat&Sarnat evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ($p<0,05$). Bu da apgar skorlamasının hala önemli bir parametre olarak dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

Sonuç olarak hipoksik iskemik ensefalopati halen yenidoğan ve pediatrik nöroloji servislerinin en önemli hastalık grubunu oluşturmakta olup gelişen teknolojilere rağmen insidansında belirgin azalma olmamıştır. Bu sebeple insidans ve prognoz çalışmaları halen önemini korumaktadır. Bizim çalışmamız Türk Neonatoloji Derneği'nin çalışması temel alınarak yapılmış ve ona ek

olarak özel bir hasta popülasyonuna hizmet veren üçüncü basamak bir sağlık kuruluşu olan GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi'nde yatırılarak tedavi görmüş olan 11 hipoksik iskemik ensefalopatili olgu incelenmiştir. Bu çalışmanın ülkemizde yayınlanan diğer çalışmalarla ve Sağlık Bakanlığı'na bağlı hastanelerin de katıldığı geniş bir araştırma ile tekrar incelenmesi ve HİE tanısı almış olan hastaların uzun dönem prognozlarının değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Kaynaklar

1. Ferriero DM. Neonatal brain injury. *N Engl J Med* Nov 4 2004;351:1985-95.
2. Perlman JM. Brain injury in the term infant. *Semin Perinatol* Dec 2004; 28:415-24.
3. Grow J, Barks JD. Pathogenesis of hypoxic-ischemic cerebral injury in the term infant: current concepts. *Clin Perinatol* Dec 2002;29:585-602.
4. Volpe JJ. Unit 3 Hypoxic ischemic encephalopathy. *Neurology of the newborn*. 5th Edition. Philadelphia, Pennsylvania, USA: Saunders; 2008 p.247-54.
5. Papile LA, Rudolph AM, Heyman MA. Autoregulation of cerebral blood flow in the preterm fetal lamb. *Pediatr Res* Feb 1985;19:159-61.
6. Rosenkrantz TS, Diana D, Munson J. Regulation of cerebral blood flow velocity in nonasphyxiated, very low birth weight infants with hyaline membrane disease. *J Perinatol* 1988; 8:303-8.
7. Roth SC, Baudin J, Cady E, Johal K, Townsend JP, Wyatt JS. Relation of deranged neonatal cerebral oxidative metabolism with neurodevelopmental outcome and head circumference at 4 years. *Dev Med Child Neurol* Nov 1997; 39:718-25.
8. Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Çalışma Grubu. Hypoxic Ischemic Encephalopathy in neonatal intensive care units of Turkey: risk factors, incidence and short-term prognosis. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:123-9.
9. Policy statement Task force on cerebral palsy and neonatal asphyxia (part 1). *J SOGC* 1996; 18:1267-79.
10. ACOG Committee Opinion. Inappropriate uses of the terms fetal distress and birth asphyxia. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;61:309-10.
11. 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.
12. Shah P, Riphagen S, Beyene J, Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:152-5.
13. Badr Zahr LK, Purdy I. Brain injury in the infant: the old, the new, and the uncertain. *J Perinat Neonatal Nurs* 2006;20:163-75.
14. Palsdottir K, Dagbjartsson A, Thorkelsson T, Hardardottir H. Birth asphyxia and hypoxic ischemic encephalopathy, incidence and obstetric risk factors. *Laeknabladid* 2007;93: 595-601.
15. Johnston MV, Hagberg H. Sex and the pathogenesis of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2007;49:474-8.
16. Ojha RK, Sing SK, Batra S, Sreenivas V, Puliye JM. Lactate:creatinine ratio in babies with thin meconium staining of amniotic fluid. *BMC Pediatr* 2006;6:13.
17. Satar M, Narlı N, Kırımı E, Atıcı A, Türkmen M, Yapıcıoğlu H. Evaluation of 205 neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2001;10:36-41.
18. Huang BY, Castillo M. Hypoxic-ischemic brain injury: imaging findings from birth to adulthood. *Radiographics* Mar-Apr 2008;28:417-39.
19. Latchaw RE, Truwit CE. Imaging of perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Semin Pediatr Neurol* Mar 1995;2:72-89.
20. Rutherford M, Pennock J, Schwieso J, Cowan F, Dubowitz L. Hypoxic-ischaemic encephalopathy: early and late magnetic resonance imaging findings in relation to outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;75:145-51.
21. Turkmen MK, Tosun A, Özsunar Y, Aydoğdu A, Yılmaz C, Çakmak BÇ. Clinical, neurophysiological and neuroimaging evaluation of infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2009;18:264-71.