

Terapötik Hipotermi Uygulanan Hipoksik İskemik Ensefalopatili Yenidoğanların Kardiyak Bulgularının Değerlendirilmesi

Evaluation of Cardiac Manifestations in Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy Received Therapeutic Hypothermia

Emine AZAK¹, Burak CERAN², Denizhan BAĞRUL¹, Betül SİYAH BİLGİN²,
Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN², Fuat Emre CANPOLAT^{2,3}, İbrahim İlker ÇETİN^{1,4}

¹Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği, Ankara, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Terapötik hipotermi tedavisi alan hipoksik iskemik ensefalopatili (HİE) yenidoğanların kardiyak bulgularının; biyobelirteçler, EKG ve ekokardiyografi ile değerlendirilmesi ve bu belirteçlerin hipoksik miyokard hasarı şiddetinin belirlenmesindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Evre II ve III HİE tanısı alan ve terapötik hipotermi uygulanmış 50 yenidoğan bebeğin verileri retrospektif olarak incelendi. Demografik özellikler, sistemik ve kardiyak muayene bulguları, serum CK-MB, troponin-I, EKG ve ekokardiyografi raporları kaydedildi. Evre II ve Evre III HİE'li hastaların bulguları karşılaştırıldı.

Bulgular: Elli olgunun 11'inde (%22) miyokardiyal disfonksiyon saptandı. EKG kayıtlarında tüm olgular normal sinüs ritmine sahipti. EKG'de patolojik bulgu evre II'de 2 (%8.3) olguda, evre III'de ise 5 (%19.8) olguda mevcuttu. Serum CK-MB ve troponin-I olguların 30'unda (%60) yüksek izlendi. Tüm olguların 5'inde (%10) orta derecede triküspit yetersizliği, 1'inde (%2) şiddetli triküspit yetersizliği, 4'ünde (%8) sağ ventrikül hipokinezi, 6'sında (%12) sol ventrikül hipokinezi ve 1'inde (%2) biventriküler hipokinezi mevcuttu. Evre III HİE'li olgularda enzim düzeylerinin daha yüksek, EKG ve EKO anormalliklerinin daha yaygın olduğu görüldü ($p<0.05$).

Sonuç: Hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğanlarda kardiyak etkilenme prognoz açısından son derece önemlidir. Olgularda tedavinin daha iyi yönetilmesi için kardiyak değerlendirme ve yakın takip çok önemlidir. Kardiyak biyobelirteçler, EKG ve EKO perinatal asfiksidede miyokardiyal hasarın ciddiyetinin erken tanı ve değerlendirilmesinde faydalıdır.

Anahtar Sözcükler: Kardiyovasküler insitabilite, Miyokardiyal hasar, Perinatal asfiksi

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to evaluate the severity of cardiac complications of hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) according to the degree of hypoxia and to evaluate the efficacy of cardiac biomarkers, electrocardiography (ECG) and echocardiography (ECHO) for myocardial injury.



AZAK E
CERAN B
BAĞRUL D
SİYAH BİLGİN B
KANMAZ KUTMAN HG
CANPOLAT FE
ÇETİN İİ

: 0000-0002-7841-1331
: 0000-0001-5914-5325
: 0000-0003-0375-1726
: 0000-0003-3807-4809
: 0000-0002-3177-9411
: 0000-0001-9307-3003
: 0000-0001-9480-8278

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Tüm yazarlar adına, ilgili yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu İlkelerine uygun olarak yapılmıştır. Çalışma için, Ankara Şehir Hastanesi etik kurul onayı alınarak gerçekleştirildi (07.04.2021 - E2-21-375).

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: **AZAK E:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyriyi denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **CERAN B:** Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyriyi denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **BAGRUL D:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **SİYAH BİLGİN B:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak. **KANMAZ KUTMAN HG:** Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyriyi denetlemek, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **CANPOLAT FE:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyriyi denetlemek, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak. **ÇETİN İİ:** Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyriyi denetlemek, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme.

Atıf yazım şekli / How to cite : Azak E, Ceran B, Bağrul D, Siyah Bilgin B, Kanmaz Kutman HG, Canpolat FE ve ark. Terapötik Hipotermi Uygulanan Hipoksik İskemik Ensefalopatili Yenidoğanların Kardiyak Bulgularının Değerlendirilmesi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:400-407.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Emine AZAK
Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi,
Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: azakemi@gmail.com

Geliş tarihi/ Received : 01.07.2021

Kabul tarihi / Accepted : 17.08.2021

Elektronik yayın tarihi : 10.09.2021

Online published

DOI: 10.12956/tchd.958211

Material and Methods: Fifty term babies with HIE without any additional disease were selected. Myocardial dysfunction was evaluated using clinical examination, serum CK-MB, troponin-I and ECG and ECHO.

Results: According to Sarnat and Sarnat classification, 24 neonates were diagnosed stage II and 26 neonates were diagnosed stage III HIE. Among these 50 cases, 11 (22%) had evidence of myocardial dysfunction. All the cases had normal sinus rhythm. ECG changes (ST depression, T wave inversion, pathological Q wave as signs of ischemia) were present in 2 (8.3%) cases in the stage II, and 5 (19.8%) cases in the stage III HIE group. ECG showed. Serum levels of troponin-I and CK-MB were increased in 30 (60%) patients. Moderate tricuspid regurgitation was present in 5 (10%), severe tricuspid regurgitation in 1 (2%), right ventricular hypokinesia in 4 (8%), left ventricular hypokinesia in 6 (12%) and biventricular hypokinesia in 1 (2%) neonate among all the cases. Enzyme levels were higher, ECG and ECHO abnormalities were more common in the neonates with stage III HIE ($p < 0.05$).

Conclusion: Cardiac involvement is extremely important in terms of prognosis in the neonates with HIE. Cardiac evaluation and close follow-up should be performed for the better management of HIE. Cardiac biomarkers, ECG and ECHO are useful in the early recognition and evaluating the severity of myocardial damage in perinatal asphyxia.

Key Words: Cardiovascular instability, Myocardial damage, Perinatal asphyxia

GİRİŞ

Perinatal asfiksi yenidoğanda nörolojik, renal, kardiyak, hepatik ve hematolojik sistem dahil olmak üzere geçici ya da uzun süreli etkilere neden olabilir. En sık santral sinir sisteminin tutulumu olsa da, kardiyak fonksiyonlarla birlikte diğer birçok sistem de etkilenebilmektedir. Perinatal asfikside klinik olarak kardiyak disfonksiyon insidansı %62-78 olarak bildirilmiştir. Bozulmuş miyokardiyal kontraktilete, düşük kalp hızı ve hipotansiyon mortalitenin artmasına ve uzun dönem nörolojik sekellerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Hem hastalık süreci hem de tedavide etkinliği kanıtlanmış tek yöntem olan terapötik hipotermi hemodinamik dengesizliğe neden olabilir (1-5).

Bu çalışmanın temel amacı terapötik hipotermi tedavisi uygulanan hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) tanılı yenidoğanların kardiyak bulgularının incelenmesi, kardiyak etkilenme ve miyokardiyal zedelenme sürecinin saptanması için serum belirteçlerinden kreatinin kinaz-miyokard bantı (CK-MB) ve kardiyak troponin-I (cTnI) ile elektrokardiyografi (EKG) ve konvansiyonel ekokardiyografi (EKO) parametrelerinin değerlendirmesidir. İkincil amaç ise Sarnat&Sarnat evrelemesine göre Evre II ve Evre III HİE'lerin kardiyak bulgularının karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Haziran 2019 - Şubat 2021 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatırılarak izlenen Evre II ve EVRE III HİE tanısı ile terapötik hipotermi uygulanmış 50 yenidoğanın verileri retrospektif olarak analiz edildi. Çalışma için, Ankara Şehir Hastanesi etik kurul onayı alınarak gerçekleştirildi (07.04.2021-E2-21-375). Hipoksik iskemik ensefalopati tanısı için Türk Neonatoloji Derneği'nin Neonatal Ensefalopati Tanı ve Tedavi Rehberi kullanıldı (6): Akut peripartum/intrapartum olaya eşlik eden 1) Apgar skoru 5. ve 10. Dakikada <5 olması, 2) Fetal umbilikal kan gazında pH<7 ve BE -12 mmol/L, MRI veya MRS'da HİE ile uyumlu beyin hasarının görülmesi, 3) Çoklu organ yetmezliği veya etkilenmesinin olması tanı kriterleri olarak belirlendi. Evreleme modifiye Sarnat&Sarnat kriterlerine göre yapıldı. Sarnat&Sarnat'ın evrelemesine göre orta (Evre II) ve

ağır (Evre III) (7) HİE olan ve hipotermi tedavisi uygulanan olgular çalışmaya alındı. Hipotermi tedavi kriterleri Türk Neonatoloji Derneği'nin Neonatal Ensefalopati Tanı ve Tedavi Rehberinde önerilen 1) Gebelik yaşı ≥ 36 ve ≤ 6 saatten küçük bebekler 2) Kord kan gazında veya doğumdan sonraki ilk bir saat içerisinde bakılan pH ≤ 7.00 veya BE ≤ -16 mmol/L olması 3) 10. dakika Apgar skoru <5 veya devam eden resusitasyon ihtiyacı 4) Klinik değerlendirmede orta veya ağır ensefalopati bulgularının olması olarak belirlendi (6).

Olguların birinci ve 5. dakika Apgar skorları, ilk 24 saat içindeki fizik muayene bulguları, EKG ve EKO bulguları ile birlikte doğum sonrası ikinci saatte bakılan serum CK-MB ve cTnI düzeyleri kaydedildi. CK-MB düzeyi İnterlab Microtech 648ISO Electrophoresis 2002 (Roma İtaly) cihazında uygun elektroforez kitleri, cTnI düzeyi ise İmmulite (2000 Los Angeles USA Listed Laboratory Equipment) hormon otoanalizatörü ve İmmulite-2000 kitleri kullanılarak kemiluminesans yöntemi ile çalışıldı. Gebelik yaşı 35 haftadan küçük, major konjenital malformasyon, kromozom anomalisi, metabolik hastalık, ciddi hiperbilirubinemi, intrakraniyal kanama, menenjit, hipoglisemi, septik şok ve konjenital kalp hastalığı tanısı konulan bebekler araştırmaya dahil edilmedi.

İstatistik Değerlendirme

İstatistiksel analizi için SPSS 20.0 programı kullanıldı. Sürekli nicel veriler ortalama \pm standart sapma ve ortanca olarak, nitel veriler ise sayı (n) ve yüzdelik (%) değerler olarak ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırmada kategorik veriler için ki-kare testi ve normal dağılıma uymayan sayısal verilerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Veriler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların Klinik Özellikleri

Toplam 50 olgunun verileri analiz edildi. Sarnat&Sarnat'ın evrelemesine göre olguların 24'ü (%48) evre II, 26'sı (%52) evre III HİE bulgularına sahipti. Doğum şekli 19'unda (%38)

Tablo I: Sarnat &Sarnat'e göre Evre II ve Evre III'deki olguların demografik özellikleri.

	Evre II (n=24)	Evre III (n=26)	p
Doğum haftası	38.28±2.17 (38.5)	38.33±1.61 (39.1)	0.55
Prematür/Matür (n%)	9 /15 (37.5/62.5)	8 /18 (30.8/69.2)	0.382
Doğum ağırlığı (gr)	3110±501 (3200)	3225±363 (3330)	0.35
*Cinsiyet (K/E)	13/11 (54.2/45.8)	10/16 (38.5/61.5)	0.270
*Doğum şekli (NSVY/CS)	10/14 (41.7/58.3)	9/17 (34.6/65.4)	0.611
†Apgar skoru 1.dk	5 (min-maks:3-6) (5)	4 (min-maks:0-6) (4)	0.019
†Apgar skoru 5.dk	7 (min-maks:5-8) (7)	6 (min-maks:2-7) (6)	0.004
Kord PH	7.04±0.79 (7.01)	6.88±0.12 (6.91)	0.001
Kord BE (mmol/L)	-16.23±2.17 (-15.8)	-21.46±5.74 (-20.2)	0.001
HCO ₃ (mEq/L)	14.65±2.96(15.2)	13.72±2.94 (13.1)	0.382
PCO ₂ (mmHg)	56.96±17.63 (59)	67.11±22.56 (72)	0.027
Laktat (mmol/dL)	6.95±2.84 (6.12)	9.54±3.71 (9.9)	0.016
KTA (atım/dk)	113±15.3 (108)	104.65 ±12.85 (103)	0.629
SKB (mmHg)	71.6±9.26 (70.1)	67.61±10.2 (67.5)	0.139
DKB (mmHg)	45.58 ±5.81 (45)	48.84 ±7.1 (44)	0.585
Yatış süresi (gün)	12.42±6.9 (9.5)	16.81±14.37 (10)	0.584

Değerler Ort±SD (ortanca) olarak verilmiştir, *Değerler sayı (n) ve (%) olarak verilmiştir, †Değerler ortalama, (min-maks) (ortanca) olarak verilmiştir.

spontan vajinal yol (NSVY), 31'inde (%62) sezaryen (C/S)'di. Perinatal olarak evre II HİE'de olguların 17'sinde (%78.8) fetal distres, 5'inde (%20.8) mekonyum aspirasyonu, 2'sinde (%8) kordon dolanması ve prolapsusu; evre III HİE'de 12'sinde (%46.2) fetal distres, 8'inde (%30.8) mekonyum aspirasyonu, 4'ünde (%15.4) kordon dolanması ve prolapsusu, 2'sinde (7.7) plasenta dekolmanı olduğu saptandı. Ortalama gebelik yaşı evre II ve III HİE için sırasıyla 38.3±2.2 hafta, 38.3±1.6 hafta, ortalama doğum ağırlığı sırasıyla 3110±501 g ve 3225±363 g idi. Evre II HİE'de 13 kız ve 11 erkek, evre III HİE'de 10 kız ve 16 erkek bebek vardı. Doğum haftası, doğum ağırlığı ve cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Evre II'de olgulardan 10'u (%41.7), evre III'de 12'si (46.2) nöbet geçirmişti. Tüm olgulardan 48'i (%98) taburcu edildi, sadece evre III HİE'de 1 hasta (%2) exitus oldu. Yoğun bakımda yatış süresi evre II'de 12.4±7 gün, evre III'de ise 16.8±14 gündü.

Evre II HİE'deki olguların 1. dakika Apgar skoru 5 (min-maks: 3-6), 5. dakika Apgar skoru 7 (min-maks: 5-8), evre III HİE'deki olguların 1. dakika Apgar skoru 4 (min-maks: 0-6), 5. dakika Apgar skoru 6 (min-maks: 2-7)'di (Tablo I). Kord kan gazı pH değeri evre II HİE'de 7.04±0.79, evre III HİE'de 6.88±0.12; laktat düzeyleri evre II'de 6.95±2.84, evre III'de 9.54±3.71 olarak bulundu. Perinatal asfiksisinin şiddeti arttıkça kord kan gazı pH değerinde azalma, laktat düzeyinde ise artış istatistiksel olarak anlamlı izlendi (Tablo I).

Evre II'de 1 olguya, evre III'de 2 olguya kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) yapılmıştı. Evre II'de 13 (%54.2), evre III'de 17 (%65.4) olguya pozitif basınçlı ventilasyon (PBV) yapılmıştı. Evre II'de 2 (%8.3) olgu, evre III'de 4 (%15.4) olgu entübeydi. Mekanik ventilasyon ihtiyacı 5.25 ± 1.64 gündü.

Klinik özelliklerine baktığımızda evre II'de 13'ü (%54.2), evre III'de 12'si (%46.2) asemptomatikti. Respiratuvar distres evre II'de olguların 9'unda (%37.5), evre III'de 9'unda (%34.6) izlendi. Kalp yetersizliği evre II'de olguların 2'sinde (%8.3), evre III'de 4'ünde (%15.4), kardiyojenik şok tablosu evre III'de olguların 1'inde (%3.8) vardı (Tablo II).

Laboratuvar Bulguları

İnterlökin-6 (IL-6) düzeyi evre II'de 45.09±31.21 pg/ml, evre III'de 60.38±48.71'di. IL-6 düzeyleri açısından gruplar arasındaki fark anlamlı iken, CRP düzeyleri açısından fark saptanmadı.

CK-MB düzeyi evre II'de 67.61±41.55 U/L, evre III'de 120.18±81.17 olarak bulundu. Evre II ve III HİE CK-MB düzeyleri arasında anlamlı fark vardı. Troponin-I düzeyi evre II'de 126.31±136.77 ng/ml, evre III'de 742.13±2352.1 ng/ml'di (Tablo III). Hipoksik iskemik ensefalopati evresi ağırlaştıkça troponin-I düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı yükseldiği gözlemlendi (Tablo III, p<0.05).

Troponin-I, IL-6 düzeyleri ile laktat düzeyleri arasındaki korelasyonun anlamlı olduğu saptandı (sırasıyla r=0.350, p=0.013; r=0.226, p=0.332, p=0.018). Ayrıca troponin-I düzeyi ile entübasyon süresi arasındaki korelasyon anlamlı idi (r=0.562, p=0.03). Troponin-I ve 1 ile 5. dakika Apgar skorları arasında negatif yönde anlamlı korelasyon vardı (sırasıyla r=-0.410, p=0.003; r=-0.466, p=0.001). İnotrop destek ihtiyacı ile entübasyon süresi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu izlendi (r=0.656, p=0.021).

EKG ve EKO Bulguları

Tüm olgular normal sinüs ritmine sahipti ve 43'ünde (%86) EKG bulguları normal olmakla birlikte, 7'sinde (%14) miyokardiyal

Tablo II: Sarnat &Sarnat'e göre Evre II ve Evre III'deki olguların klinik özellikleri ve kardiyak bulguları.

	Evre II (n%)	Evre III (n%)	p
Klinik Özellikler			
Asemptomatik	14 (%58.3)	13 (%50)	0.568
Respiratuvar distres	8 (%33.3)	8 (%30.8)	
Kalp yetersizliği	2 (%8.3)	4 (%15.4)	
Kardiyojenik şok	–	1 (%3.8)	
EKG Bulguları			
Normal	22(%91.7)	21 (%80.2)	0.040
ST çökmesi	2 (%8.3)	3 (11.5)	
T dalga düzleşmesi-inversiyonu	–	1 (%3.8)	
Q dalgası	–	1 (%3.8)	
Ekokardiyografi			
Ventrikül fonksiyonu normal	21 (%87.5)	18 (%69.2)	0.010
RV hipokinezi	1 (%4.2)	3 (%11.5)	
LV hipokinezi	2 (%8.3)	4 (%15.4)	
Biventriküler hipokinezi	–	1 (%3.8)	
Triküspit yetersizliği			
Hafif	4 (%16.7)	3 (%11.5)	0.624
Orta	1 (%4.2)	4 (%15.4)	
Ağır	–	1 (%3.8)	
Pulmoner hipertansiyon			
Yok	19 (%79.2)	18 (%69.2)	0.649
Hafif	4 (%16.7)	3 (%11.5)	
Orta	1 (%4.2)	4 (%15.4)	
Ağır	–	1 (%3.8)	

Tablo III: Sarnat &Sarnat'e göre Evre II ve Evre III'deki olguların kardiyak enzim ve diğer laboratuvar değerleri.

	Evre II (n=24)	Evre III (n=26)	p
EF (%)	68.37±5.96 (69.5)	64.38±4.75 (68)	0.009
FS (%)	34.41±2.91 (3.7)	32.19±2.37 (33)	0.009
CK-MB (U/L)	67.61±41.54 (66.85)	120.18±81.17 (89.9)	0.027
Troponin-I (pg/ml)	126.31±136.77 (95.1)	742.13±2352.1 (156.5)	0.038
Üre (mg/dl)	29.25±8.14 (28)	30.32±8.25 (30)	0.627
Kreatinin (mg/dl)	0.72±0.18 (0.73)	0.71±0.27 (0.7)	0.655
AST (U/L)	135.4±79.21 (113)	260.3±427.62 (115)	0.985
ALT (U/L)	30.71±23.94 (25)	83.8±143.14 (34.5)	0.066
WBC (x10³/mm³)	17.21±51.49 (16.86)	18.32±73.31 (12.200)	0.627
Hemoglobin (gr/dl)	17.4±2.14 (18.1)	17.35±2.27 (17.2)	0.854
Hematokrit (%)	52.2±6.42 (54.3)	52.07±6.81 (51.6)	0.851
PLT (x10³/mm³)	278.623±78.83 (253.5)	261.653±58.54 (266.1)	0.614
CRP (mg/dl)	2.54±1.86 (3.11)	3.22±2.39 (3.11)	0.783
IL-6 (ng/mL)	45.09±31.21 (34)	60.38±48.71 (44.5)	0.201

Değerler ort ±SD (ortanca) olarak verilmiştir.

iskemi bulguları vardı. Gruplara göre incelendiğinde Evre II'de 22 (%91.7), evre III'de 21 bebeğin (%80.2) EKG bulguları normaldi. Evre II'de 2 (%8.3), evre III'de 3 (%11.5) olguda ST segment çökmesi, evre III'de 1 olguda (%3.8) T dalga düzleşmesi-inversiyonu ve 1 olguda da (% 3.8) miyokardiyal hasarı işaret eden anlamlı Q dalgası mevcuttu. İki grup arasındaki EKG bulguları açısından fark anlamlıydı (Tablo II). EKG bulguları ile serum troponin-I düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0.591, p=0.001).

Çalışmamızda EKO'da kardiyak disfonksiyon bulgusu 50 olgunun 11'inde (%22) mevcutken, 39'unda (%78) herhangi bir kardiyak fonksiyon bozukluğu saptanmadı. Ekokardiyografik M-mode ölçümlerden hesaplanan kardiyak kısalma fraksiyonu (KF) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) değerlerinin Evre III'deki olgularda Evre II'ye göre daha düşük olduğu ve her iki grup arasında farkın anlamlı olduğu saptandı (Tablo III). Evre II'de 3 olguda (%12.5), evre III'de 8 olguda (%30.8) ventrikül disfonksiyonu izlendi. En yaygın değişiklik 11 olgunun 6'sında (%12) bulunan

sol ventrikül (LV) hipokineziydi. HİE evrelerine göre EKO'da kardiyak fonksiyonlar incelendiğinde; evre II'de 2 olguda (%8.3) LV hipokinezi, 1 olguda (%4.2) sağ ventrikül (RV) hipokinezi, evre III'deki 4 olguda (%15.4) LV hipokinezi, 3 olguda (%11.5) RV hipokinezi ve 1 olguda (%3.8) biventriküler hipokinezi görüldü. Sol ve sağ ventrikül hipokinezi açısından gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu ve asfiksi evresi yükseldikçe kardiyak disfonksiyonun daha fazla olduğu saptandı (Tablo II).

Triküspit kapak yetersizliği evre II'de olguların 4'ünde (% 16.7) hafif, 1'inde (%4.2) orta düzeyde, evre III'de ise 3'ünde (% 11.5) hafif, 4'ünde (%15.4) orta, 1'inde (%3.8) ağır düzeydeydi. Ekokardiyografide triküspit kapak yetersizliğinden hesaplanan pulmoner arter basıncına göre tüm olguların 7'sinde (%14) hafif, 5'inde (%10) orta, 1'inde (%2) ağır pulmoner hipertansiyon bulguları izlendi. Ensefelopatinin evrelerine göre pulmoner hipertansiyon; evre II'de olguların 4'ünde (%16.7) hafif, 1'inde (%4.2) orta, evre III'de ise 1'inde (%3.8) ağır, 4'ünde (%15.4) orta, 3'ünde (%11.5) hafif düzeyde saptandı (Tablo II).

Ekokardiyografide ölçülen sol ventrikül KF ve EF değerleri ile serum troponin-I arasında anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $r = -0.432$, $p=0.002$ ve $r = -0.442$, $p=0.001$)

Konjenital kalp anomalisi olarak tüm olguların 7'sinde (%14) duktus arteriosus açıklığı (DA), 10'nunda (%20) atriyal septal defekt (ASD), 6'sında (%12) ventriküler septal defekt (VSD), 7'sinde (%14) mitral ya da triküspit kapak yetersizliği saptanırken, 20'sinde (%40) yapısal anomali saptanmadı.

TARTIŞMA

Hipoksik yenidoğanda klinik tabloya genellikle nörolojik değişiklikler hâkimdir. Ancak, multiorgan yetersizliği neonatal postasfiksial sendromun önemli bir özelliğidir. Perinatal asfiksili yenidoğanlarda kardiyak disfonksiyonu değerlendiren klinik çalışmalar sınırlı sayıdadır. Çalışmaların çoğunda kardiyak disfonksiyon oranı yaklaşık %50-73 olarak bildirilmiştir (8,9). Hindistan'da yapılan bir çalışmada, ciddi perinatal asfiksisi olan yenidoğanların %90'ında, orta derecede asfiksisi olan yenidoğanların %40'ında miyokardiyal disfonksiyon bildirilmiştir (10).

Perinatal asfiksi yenidoğan döneminde mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerindedir. Sarnat evre III'teki bebeklerde mortalitenin yüksek olduğu bildirilmiştir (3,8,9). Ülkemizden Ökten ve ark.'nın (11) çalışmasında evresine bakılmaksızın HİE'li bebeklerde mortalite %18, Acunaş ve ark.'nın (12) çalışmasında ise asfiktik term bebeklerde mortalite oranı %25 olarak bildirilmiştir. Türk Neonatoloji Derneği HİE çalışma grubunun geniş serili çalışmasında mortalite %22.6 olarak bildirilmiştir (13). Çalışmamızda Sarnat evre III'deki olgulardan sadece biri kaybedilmiştir. Araştırmalarda, kardiyak disfonksiyonun mortaliteye katkısı net olarak bildirilememiştir (14-16). Olguların %62-78'inde diğer organlarda geri dönüşü olmayan hasara

neden olabilecek kardiyak disfonksiyon olabileceği bildirilmiştir (3,17-19). Klinik bulgular, EKG değişiklikleri, konvansiyonel EKO bulguları, serum CK-MB ve cTnI düzeyine göre neonatal miyokardiyal hasar saptanmaya çalışılır (14,18-22).

Şu an ki bilgilerimize göre Türkiye'de HİE'li olgularda de kalp yetersizliği sıklığının belirlendiği bir çalışma henüz yayınlanmamıştır. Çalışmamızda tüm olgularımız içerisinde kalp yetersizliği kliniği %12 oranında olup özellikle Sarnat klinik evre ağırlaştıkça kardiyak tutulumun arttığını saptadık. Sarnat evre III'deki 4 olguda kalp yetersizliği ve bir olguda kardiyojenik şok tablosu kliniği vardı. Mandal Ravi ve ark.'nın (23) perinatal asfiksili yenidoğanlarda yaptıkları çalışmalarında kalp yetersizliği oranı %36 olarak bildirilmiştir. Herdy ve ark. (24) ise kalp yetersizliği oranını %9 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda Herdy ve ark.'na göre HİE'li yenidoğanlarda kalp yetersizliği oranının daha yüksek olmasının, hem neonatoloji hem de perinatoloji bölümlerini içeren referans merkezi olmamıza bağlı olduğu düşünülmüştür.

Cochrane derlemelerinin sonuçlarına göre terapötik hipotermi yapılan olguların %5'inde sinüs bradikardisi görülebildiği, ancak majör kardiyak aritmi, ağır hipotansiyon ve inotrop kullanılması gerektirecek hipotansiyonda artışa neden olmadığı bildirilmiştir (25). Bizim çalışmamızda da inotrop tedavi gerektirecek bradikardi ve hipotansiyonu saptanan olgumuz olmamıştır.

Miyokardın oksijen gereksinimi yüksek olduğundan, kardiyak etkiler sıklıkla perinatal asfiksidede görülebilmektedir. Bu olgularda kardiyak etkilenmenin erken tespiti tedavinin yönetimi için çok önemlidir (18). Ancak, yenidoğanlarda miyokardiyal disfonksiyonun değerlendirilmesi zordur. Çünkü klinik belirtilerin, kardiyak enzimlerin, EKG ve EKO bulgularının klinikte kullanımı farklılık gösterebilmektedir (15,16). Ek olarak, neonatal miyokardiyal iskemi klinik olarak gizli olabilmektedir (14). Erişkinlerin aksine, yenidoğanda iskemik miyokardiyumu gösteren EKG değişiklikleri görülemeyebilir (3,12). Miyokardiyal hasarı düşündüren EKO bulguları sadece miyokardiyal hasar şiddetli olduğunda izlenebilir (3,4,15).

Pediyatrik popülasyonda troponinlerin, kalp cerrahisi ve kardiyotoksik ilaç tedavisini takiben miyokardiyal hasarın derecesi ile iyi bir korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Kardiyak biyobelirteçler solunum sıkıntısı ve asfiksidede miyokardiyal hasar şiddetinin değerlendirilmesinde yardımcı olabilir. Ayrıca, kardiyak biyobelirteçlerin EKO ile saptanan miyokardiyal fonksiyon bulguları ile iyi korelasyon gösterdikleri ve EKO olmayan merkezlerde fayda sağlayabileceği bildirilmiştir. Ancak troponinlerin yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki kullanımı hala tartışmalıdır (26,27).

EKG ve EKO kardiyak etkilenme ile ilgili sınırlı bilgi sağlmasına rağmen, hipoksidede kord kanı cTnI ve cTnT seviyeleri artmıştır. Kord kanındaki cTnI düzeyinin gestasyonel yaş ve doğum ağırlığından etkilenmediği bildirilmiştir (28-30). Çalışmamızda asfiksi evresi ile korele olarak cTnI düzeyinde belirgin yükseklik olduğu saptandı. Ayrıca Apgar skoru ve kord laktat düzeyi ile cTnI düzeyi arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu görüldü. Bazı

çalışmalarda cTnT'deki artışın prognostik bir belirteç olmasının yanı sıra, müdahale ihtiyacını da öngörebileceğini bildirilmiştir (8,10,15). Biz de çalışmamızda inotrop tedavi ihtiyacının cTnI düzeyi yüksek olgularda daha fazla olduğunu saptadık. Bununla birlikte bradikardi, kapiller dolun süresi, kardiyak üfürüm, periferik soğukluk ve hipotansiyon gibi bazı klinik belirtilerin de, inotrop destek için gösterge olarak kabul edilerek uygulanacak tedavinin cTnT düzeylerine göre değil, klinik duruma göre belirlenmesi gerektiği vurgulanmıştır. Çünkü, troponin seviyeleri hipoksiye ikincil olmayan doğum sonrası kardiyorespiratuvar adaptasyonun varlığına bağlı olarak daha yüksek değerler gösterebilmektedir (29-31).

Perinatal asfiksidede uzun dönemde kalıcı sekellerin engellenmesi için erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir. Ekokardiyografi bulunmayan hastanelerde alternatif olarak cTnI kullanımına dikkat edilmelidir. Çünkü konjenital kalp hastalığı, solunum sıkıntısı ve diğer klinik durumlar da cTnI düzeylerini yükseltebilir (26-29). Asfiksi sırasında koroner tutulum olmadığı ve koroner malformasyona bağlı iskemiden ayırım mutlaka yapılmalıdır. Wei ve ark. (19) serum cTnI düzeylerinin kontrol grubuna göre ağır asfiktik term yenidoğanlarda daha yüksek olduğu, hafif asfiktik olanlarda ise anlamlı fark olmadığı, asfiktik yenidoğanlarda kardiyak disfonksiyonu saptamada cTnI değerlerinin sensitivitesinin az olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamız retrospektif olduğundan cTnI düzeyini karşılaştıracağımız kontrol grubumuz yoktu. Ancak evre III HİE'deki olgularımızda cTnI düzeyi daha yüksekti.

Szymankiewicz ve ark.(30) ortalama cTnT düzeyini asfiktik bebeklerde normal çocuklara göre anlamlı derecede daha yüksek bulmuş ve Apgar skoru hızla düzelen hastalarda cTnT düzeyini tedaviye iyi cevap vermeyen kliniği ağır gruba göre daha düşük saptamışlardır. Ayrıca inotropik destek ihtiyacı olanlarda ortalama cTnT düzeylerinin daha yüksek olduğunu ve en yüksek cTnT düzeylerinin ise exitus olan asfiktik bebeklerde saptandığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada araştırmacılar kendi sonuçlarına dayanarak >0.1 ng/ml'lik cTnT düzeyinin, yenidoğanlarda hipoksiye sekonder kardiyak tutulum için referans bir değer olarak kabul edilebileceğini bildirmişlerdir (30).

Çalışmalarda perinatal asfiksili yenidoğanlarda cTnT düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve cTnT düzeylerinin HİE evresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18-27). Yıldırım ve ark. (31) çalışmasında perinatal asfiksili grupta cTnT ve CK-MB düzeyleri kontrol grubundakilere göre kardiyak hasar varlığını destekleyecek şekilde daha yüksekti. Bu çalışmada cTnT için özgüllük ve duyarlılığın birlikte en yüksek olduğu dönemlerin 12. ve 24. saatte olduğu saptanmıştı. Troponin-T için özgüllük 24. saatte en yüksek değere ulaşmıştı ve duyarlılık kordon kanında en yüksek değere sahipti (25). Biz olgularımızda sadece kord kanındaki troponin-I değerlerine baktığımızdan, izlemde troponin seyri için bir karşılaştırma yapamadık.

Çalışmamızda evre III'de EKG bulgularının miyokardiyal iske mi ile değiştiği saptanmıştır. Barberi ve ark. (32) ciddi asfiksili

hastalarda EKG'de değişiklikler gördüklerini bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada asfiksili 30 yenidoğanın 4'ünde EKG'de değişiklikler saptanmıştır (29). Kanık ve ark.(3) ise EKG değişikliklerinin HİE evresi ile ilişkili olduğunu bildirmektedir (3). Diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamız da perinatal asfiksili yenidoğanlarda EKG değişikliklerinin, azımsanmayacak sıklıkta görülebileceğine işaret etmektedir. Bu nedenle asfiktik yenidoğanlarda EKG bulgularının kardiyak etkilenmeyi tanımlamak için değerlendirilmesinin uygun olacağı kanaatindeyiz.

Perinatal asfiksidede, özellikle orta ve şiddetli vakalarda ve ayırıcı tanıda ekokardiyografik değerlendirme gereklidir. EKO'da miyokardiyal hasarı temsil eden parametrelerden birincisi hem KF, hem de peak aort hızının azalmasıyla ifade edilen deprese bir sol ventrikül fonksiyonudur. İkinci olarak ise pulmoner hipertansiyon ile ilişkili triküspit yetersizliği değerlendirilir (18). Biz evre III'deki olgularımızda sol ventrikül KF değerlerini daha düşük saptadık.

Çalışmamızda EKO'da saptadığımız en sık değişiklik LV hipokinezisiydi. Şiddetli asfiksi olan bebeklerde kardiyak disfonksiyon ve dolayısıyla kalp yetmezliği olanların sayısı azımsanmayacak düzeydeydi. Tüm olgular içerisinde 7 olguda (%14) hipotansiyonlu kalp yetmezliği veya inotrop destek gerektiren dolaşım bozukluğu olduğunu saptadık. Çalışmamızda LV hipokinezisi, 6 olguda (%12), RV hipokinezisi 4 olguda (%8), biventriküler hipokinezi 1 olguda (%2) görüldü. Sonuçlarımız, vakalarının %10'unda LV disfonksiyonu ve %30'unda RV disfonksiyonu bildiren Perlman'ın gözlemleriyle tutarlıdır (33). Rajakumar ve ark. (10) çalışmasında 30 olgunun 6'sında (%20) RV hipokinezisi, 4'ünde (%13.3) SV hipokinezisi saptanmıştır. Bu durumu sağ ventrikül kas kütlelerinin daha fazla olması ve erken neonatal dönemde pulmoner basıncın yükselmesine bağlı yüksek after loadun, sağ ventrikülü miyokard iskemisine daha duyarlı hale getirdiği için sol ventrikül hipokinezisinden daha sık buldukları şeklinde açıklamışlardır.

Normal yenidoğan bebeklerde hafif triküspit yetersizliği nispeten yaygın olmasına rağmen, orta ve şiddetli triküspit yetersizliği, sıklıkla pulmoner hipertansiyon (PH) ile ilişkilidir. Triküspit yetersizliği, papiller kas iskemisine veya kalıcı pulmoner hipertansiyona bağlı olabilir. Triküspit yetersizliği Martein ve ark. nın (34) çalışmasında %7, Flores ve ark. (35) tarafından ise %21 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda tüm olguların 5'inde (%10) orta derecede, 1'inde (%2) ağır derecede triküspit yetersizliği görüldü. Sadece biventriküler disfonksiyon saptanan ve exitus olan bir olguda ağır PH vardı. Triküspit yetersizliğinin insidansındaki geniş çeşitlilik EKO'nun zamanlamasına bağlı olabilir.

Perinatal asfiksidede hipoksi çoklu organ lezyonlarından sorumludur. Yenidoğanda miyokard iskemisi genellikle perinatal asfiksi ile ilişkilidir. Perinatal asfiksidede çeşitli mekanizmalarla miyokardiyal perfüzyon korunmasına rağmen, ağır olgularda

miyokardiyal hasar görülebilir. Geçici neonatal miyokard iskemisi matür yenidoğanda tanımlanmış olsa da prematürelde de görülebilir. Bu çalışmada LV KF değerleri evre III'deki olgularda daha düşük idi. Prospektif bir çalışmada depresif sol ventrikül fonksiyonu olan asfiktik yenidoğanların, yaygın miyokardiyal hasar ve eşlik eden çoklu organ tutulumu nedeniyle prognozunun kötü olduğu bildirilmiştir (32).

Vaka sayısının görece olarak az olması, kritik yenidoğanların EKO laboratuvarına transferi riskli olduğundan yatak başında yapılan incelemeyle sadece sistolik foksiyonların değerlendirilmesi ve çalışmanın retrospektif olması araştırmamızın temel kısıtlılıklarıdır. Diyastolik fonksiyonları gösteren doku Doppler görüntüleme ve miyokardın aktif hareketini gösteren Strain EKO'nun yapılamaması çalışmamızın diğer kısıtlılıkları arasında kabul edilebilir.

Sonuç olarak perinatal asfiksiye sekonder miyokardiyal disfonksiyonun beklenenden yaygın olduğu, asfiktik yenidoğanlarda, hipoksinin şiddeti ile miyokardiyal tutulumun arasında bir ilişki olduğu görülmüştür. Asfiktik yenidoğanların kardiyak enzimler, EKG ve bozulmuş kardiyak fonksiyonu saptamak için EKO ile değerlendirilmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

- Nestaas E, Walsh BH. Hypothermia and Cardiovascular Instability. *Clin Perinatol* 2020;47:575-92.
- Habib S, Saini J, Amendoeira S, McNair C. Hemodynamic Instability in Hypoxic Ischemic Encephalopathy: More Than Just Brain Injury-Understanding Physiology, Assessment, and Management. *Neonatal Netw* 2020; ;39:129-36.
- Kanik E, Ozer EA, Bakiler AR, Aydinlioglu H, Dorak C, Dogrusoz B, et al. Assessment of myocardial dysfunction in neonates with hypoxicischemic encephalopathy: is it a significant predictor of mortality? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:239-42.
- Popescu MR, Panaitescu AM, Pavel B, Zagrean L, Peltecu G, Zagrean AM. Getting an Early Start in Understanding Perinatal Asphyxia Impact on the Cardiovascular System. *Front Pediatr* 2020;8:68.
- Sobeih AA, El-Baz MS, El-Shemy DM, Abu El-Hamed WA. Tissue Doppler imaging versus conventional echocardiography in assessment of cardiac diastolic function in full term neonates with perinatal asphyxia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;6:1-6.
- Akis M, Kumral A, Canpolat FE. Turkish Neonatal Society Guideline on neonatal encephalopathy. *Türk Pediatri Ars* 2018;53:S32-S44.
- Sarnat HB. Neonatal encephalopathy following fetal distress. *Arch Neurol* 1976;33:696-705.
- Sadov WE, Eregie CO, Nwaneri DU, Sadov AE. The diagnostic value of both troponin T and creatinine kinase isoenzyme (CK-MB) in detecting combined renal and myocardial injuries in asphyxiated infants. *PLoS One* 2014; 9:e91338.
- Singh V, Vohra R, Bansal M. Cardiovascular involvement in birth asphyxia. *J Clin Neonatol* 2018;7:20-24.
- Rajakumar PS, Vishnu Bhat B, Sridhar MG, Balachander J, Konar BC, Narayanan P, et al. Electrocardiographic and echocardiographic changes in perinatal asphyxia. *Indian J Pediatr* 2009;76:261-4.
- 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.
- Acunas B, Çeltik C, Garipardıç M, Karasalihoğlu S. Perinatal asfiksili yenidoğanların etyoloji, klinik ve prognoz açısından değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J. Pediatr* 1999; 8: 21-6.
- Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Çalışma Grubu. Türkiye'de yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen hipoksik iskemik ensefalopatili olgular, risk faktörleri, insidans ve kısa dönem prognozları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:123-9.
- Simovic AM, Prijic SM, Knezevic JB, Igrutinovic ZR, Vujic AJ, Kosutic JL. Predictive value of biochemical, echocardiographic and electrocardiographic markers in nonsurviving and surviving asphyxiated full-term newborns. *Turk J Pediatr* 2014;56:243-9.
- Dattilo G, Tulino V, Tulino D, Lamari A, Falanga G, Marte F, et al. Perinatal asphyxia and cardiac abnormalities. *Int J Cardiol* 2011;147:e39-e40.
- Merchant S, Meshram RM, Khairnar D. Myocardial ischemia in neonate with perinatal asphyxia: electrocardiographic, echocardiographic and enzymatic correlation. *Indian J Child Health* 2017;4:2-6.
- Shah P, Riphagen S, Beyene J, Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxicischemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:152-5.
- Papneja K, Chan AK, Mondal TK, Paes B. Myocardial infarction in neonates: a review of an entity with significant morbidity and mortality. *Pediatr Cardiol* 2017;38:427-41.
- Wei Y, Xu J, Xu T, Fan J, Tao S. Left ventricular systolic function of newborns with asphyxia evaluated by tissue doppler imaging. *Pediatr Cardiol* 2009;30:741-6.
- Matter M, Abdel-Hady H, Attia G, Hafez M, Selim W, Al-Arman M. Myocardial performance in asphyxiated full-term infants assessed by Doppler tissue imaging. *Pediatr Cardiol* 2010;31:634-42.
- Teixeira RP, Neves AL, Guimarães H. Cardiac biomarkers in neonatology: BNP/NTproBNP, troponin I/T, CK-MB and myoglobin—a systematic review. *JPNIM* 2017;6:e06021.
- Bhasin H, Kohli C. Myocardial dysfunction as a predictor of the severity and mortality of hypoxic ischaemic encephalopathy in severe perinatal asphyxia: a case-control study. *Paediatr Int Child Health* 2019;39:259-64.
- Mandal Ravi RN, Ruchi Gupta, Kapoor AK. Evaluation of activity of creatine Phosphokinase (CPK) and its Isoenzyme CPK-MB in perinatal asphyxia and its implications for myocardial involvement. *Bull NNF* 1999;13:2-7.
- Herdy GV, Lopes VG, Aragão ML, Pinto CA, Tavares Júnior PA, Azeredo FB, et al. Perinatal asphyxia and heart problems. *Arq Bras Cardiol* 1998;71:121-6.
- Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow Mordt WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1: CD003311.
- Gunes T, Ozturk MA, Koklu SM, Narin N, Koklu E. Troponin-T levels in perinatally asphyxiated infants during the first 15 days of life. *Acta Paediatr* 2005;94:1638-43.
- Montaldo P, Cuccaro P, Caredda E, Pugliese U, De Vivo M, Orbinato F, et al. Electrocardiographic and echocardiographic changes during therapeutic hypothermia in encephalopathic infants with long-term adverse outcome. *Resuscitation* 2018;130:99-104.
- Türker G, Babaoglu K, Gokalp AS, Sarpen 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.

29. Joseph S, Kumar S, Ahamed MZ, Lakshmi S. Cardiac troponin-T as a marker of myocardial dysfunction in term neonates with perinatal asphyxia. *Indian J Pediatr* 2018;85:877–84.
30. Szymankiewicz M, Matuszczak-Wleklak M, Hodgman JE, Gadzinowski J. Usefulness of cardiac troponin T and echocardiography in the diagnosis of hypoxic myocardial injury of full-term neonates. *Biol Neonate* 2005;88:19–23.
31. Yildirim A, Ozgen F, Ucar B, Alatas O, Tekin N, Kilic Z. The Diagnostic Value of Troponin T Level in the Determination of Cardiac Damage in Perinatal Asphyxia Newborns. *Fetal Pediatr Pathol* 2016;35:29-36.
32. Barberi I, Calabro MP, Cordaro S, Gitto E, Sottile A, Prudente D, et al. Myocardial ischaemia in neonates with perinatal asphyxia: electrographic, echocardiographic and enzymatic correlations. *Eur J Pediatr* 1999;158:742–7.
33. Perlman JM. Intrapartum hypoxic-ischemic cerebral injury and subsequent cerebral palsy: medicolegal issues. *Pediatrics* 1997;99:851–9.
34. Martin-Ancel A, Garcia-Alix A, GayaÁ F, Cabanas F, Burgu-eros M, Quero J. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *J Pediatr* 1995;127:786-93.
35. Flores-Nava G, Echevarría-Ybargüengoitia JL, Navarro- Barrón JL, García-Alonso A. Transient myocardial ischemia in newborn babies with perinatal asphyxia (hypoxic cardiomyopathy). *Biol Med Hosp Infant Mex* 1990;47:809-14.