



Hipoksik İskemik ensefalopatide N-terminal pro Brain Natriüretik peptid ve Troponin I düzeylerinin önemi

İbrahim Deger¹, Sabahattin Ertuğrul¹, Sibel Tanrıverdi Yılmaz¹, Mehmet Türe²

1 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Neonatoloji Bilim Dalı Diyarbakır, Türkiye

2 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı Diyarbakır, Türkiye

Geliş: 17.09.2021; Revizyon: 03.12.2021; Kabul Tarihi: 04.12.2021

Öz

Amaç: Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), perinatal dönemde hipoksiye bağlı olarak görülen ağır morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilen klinik bir durumdur. Bu çalışmanın amacı, hipoksik iskemik ensefalopatide kardiyak biyomarkerlerden N-Terminal pro Brain Natriüretik Peptid (NTproBNP) ve Troponin I'nın rolünü değerlendirmektir.

Yöntemler: Bu çalışmada, Ocak 2019 ve Mayıs 2021 tarihleri arasında Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde HİE tanısı ile takip ve tedavileri yapılmış olan hastaların Troponin I ve NTproBNP düzeyleri geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Bu çalışma %44,5 (45)'i kız ve %55,5(56)'sı erkek olmak üzere 101 olgudan oluştu. Normal spontan vajinal yol ile doğum oranı %57,8 (63) iken Sezaryenle doğum oranı %42,2 (46) idi. Olgularda HİE evre 1 oranı %31,7 (32), HİE evre2 oranı %31,7 (32) ve HİE evre 3 oranı %36,6 (37) olarak bulundu. Ortalama doğum ağırlığı 3139.95±499.02 g, ortalama gestasyon haftası 38.39±1.69 hafta bulundu. NTproBNP; ortalama 10099.49±12023.03 pg/mL ve Troponin I; 122.575±188.5287 ng/L bulundu. Hipoksik iskemik ensefalopatinin şiddetinin artması ile Troponin I arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunurken, NTproBNP ile HİE'nin şiddeti arasında herhangi bir farklılık bulunmadı.

Sonuç: Yenidoğan HİE'li bebeklerde NTproBNP ve Troponin I düzeylerinde artış vardır. Ayrıca, Troponin I düzeyleri ile yenidoğan hipoksik iskemik ensefalopati şiddeti arasında anlamlı ilişki olduğu bulundu.

Anahtar kelimeler: Hipoksik iskemik ensefalopati, Troponin I, NTproBNP

DOI: 10.5798/dicletip.1037854

Yazışma Adresi / Correspondence: İbrahim Deger, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye, e-mail: drdeger@gmail.com

The importance of N-terminal pro Brain Natriuretic peptide and Troponin I levels in hypoxic ischemic encephalopathy

Abstract

Objective: Hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) is a clinical condition that can result in severe morbidity and mortality due to hypoxia in the perinatal period. The aim of this study is to evaluate the role of cardiac biomarkers N-Terminal pro Brain Natriuretic Peptide (NTproBNP) and Troponin I in hypoxic ischemic encephalopathy.

Methods: In this study, Troponin I and NTproBNP levels of patients who were followed up and treated with the diagnosis of HIE in the Neonatal Intensive Care Unit between January 2019 and May 2021 were evaluated retrospectively.

Results: This study consisted of 101 subjects, 44.5% (45) female and 55.5% (56%) male. While the rate of normal spontaneous vaginal delivery was 57.8% (63), the rate of cesarean delivery was 42.2% (46). In the cases, the rate of HIE stage 1 was 31.7% (32), the rate of HIE stage 2 was 31.7% (32) and the rate of HIE stage 3 was 36.6% (37). Mean birth weight was 3139.95±499.02 g, mean gestational week was 38.39±1.69 weeks. NTproBNP; mean 10099.49±12023.03 pg/mL and Troponin I; 122.575±188.5287 ng/L was found. While there was a statistically significant difference between the increase in the severity of hypoxic ischemic encephalopathy and Troponin I, there was no difference between the severity of NTproBNP and HIE.

Conclusion: There is an increase in NTproBNP and Troponin I levels in infants with neonatal HIE. In addition, a significant correlation was found between Troponin I levels and the severity of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy.

Keywords: Hypoxic ischemic encephalopathy, Troponin I, NTproBNP.

GİRİŞ

Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), perinatal asfiksi sonrası görülen anormal bilinç durumu, nöbetler ile kendini gösteren ve sıklıkla solunum güçlüğü, tonus değişiklikleri ve reflekslerin depresyonunun eşlik ettiği klinik bir durumdur¹. Hipoksik iskemik ensefalopati, hafif orta ve ağır olmak üzere evre 1, evre 2 ve evre 3'e ayrılır². HİE, gelişmiş ülkelerde 1.5/1000 canlı doğum ve gelişmemiş ülkelerde 26/1000 canlı doğum oranında görülür^{3,4}. Akut perinatal asfiksi prenatal, natal veya postnatal dönemde görülen ve dünya çapında bebek ölümlerinin %23'ünden sorumlu olduğu tahmin edilen durumları kapsamaktadır⁴.

Kardiyovasküler disfonksiyon, hipoksik iskemik bir olaya maruz kalan term bir yenidoğanda çoklu organ yetmezliğinin bir parçasını oluşturur⁵. Bildirilen insidans %29 ile %78 arasında değişmektedir⁵. Plasental vasküler kan akımının kesilmesine bağlı olarak yaygın hipoksi geliştiğinde, vücudun her organ sistemi hücre hasarı ve ölüm riski altındadır. Hipoksik

iskemik bir olaya bağlı oksijen yoksunluğunun, miyokardiyal hasara^{5,6} ve ardından düşük kardiyak outputa, miyokardiyal kontraktilitede azalma, sistemik hipotansiyon ve pulmoner hipertansiyona neden olduğu düşünülmektedir⁶. Troponin I (TnI), troponin kompleksinin bir parçasıdır⁵. Kordon kanı TnI seviyeleri, normallere kıyasla ensefalopati olsun veya olmasın hipoksik bir duruma maruz kalan bebeklerde anlamlı olarak daha yüksektir⁵. B tipi natriüretik peptit (BNP), hacim veya basınç yüklenmesine bağlı artmış miyokardiyal duvar stresine yanıt olarak bir öncü protein (proBNP) olarak sentezlenen, diüretik, natriüretik ve vazodilatator etkilere sahip bir nörohormondur⁷. Aktif peptit BNP ve biyolojik olarak inert NTproBNP'ye ayrılır. NTproBNP, septik şoklu hastalarda miyokardiyal disfonksiyonun erken bir öngörücüsü gibi görünmektedir⁷. NTproBNP, neonatal hipoksik iskemide ikincil olarak kardiyovasküler bozulmanın diğer biyokimyasal belirteçlerine ek olarak umut vaat etmektedir⁷.

Bu çalışmanın amacı, HİE'de kardiyak biyomarkerlerden NTproBNP ve Troponin I'nın rolünü değerlendirmektir.

YÖNTEMLER

Bu çalışmada Ocak 2019 ve Mayıs 2021 tarihleri arasında Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde HİE tanısı ile takip ve tedavileri yapılmış olan hastaların NTproBNP ve TnI düzeyleri incelendi. Belirtilen zaman içerisinde Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine yatırılan ve HİE tanısı konulan hastaların dosyaları tespit edildi. Hastalarla ilgili verilere hastanemiz arşiv birimindeki kayıtlardan ulaşıldı. Her olgu için bir form oluşturuldu. Bu formlara bebeklerin demografik özellikleri, doğum ağırlığı, doğum haftası, cinsiyet, yatış süreleri, HİE evresi, NTproBNP ve TnI düzeyleri kaydedildi. Ünitimizde doğan hastaların göbek veninden veya periferik venöz kateter yoluyla kan örnekleri alınırken, dış merkezden kabul edilen hastaların periferik venöz kateter yoluyla örnekleri alındı. Alınan örnekler NTproBNP (Beckmancoulter Access 2), TnI (Radiometer, AQT flex) örnekleyici ünitelerinde çalışıldı. Çalışmaya alınan hastalardan kan örnekleri doğum sonrası ilk 6 saatte alındı.

TANIMLAR

HİE tanısı için Sarnatand Sarnat tanı kriterleri ve Thompson skoru kullanılarak hastaların klinik şiddeti değerlendirildi. 8,9 HİE tanısı alan hastalar evre 1, 2 ve 3 olmak üzere hafiften ağır düzeye olacak şekilde sınıflandırıldı. HİE evre 2 ve 3 olan hastalar kriterleri karşılamak kaydıyla terapötik hipotermiye alındı. Terapötik hipotermiye alınan hastalara aEEG (entegre edilmiş elektroensefalogram) monitörizasyonu yapıldı.

Dahil edilme kriterleri

HİE tanısı olmak

36 hafta ve 2000 g üzerinde olan yenidoğanlar

Hariç tutulma kriterleri

Doğuştan kalıtsal metabolik hastalığı olmak

Siyanotik doğuştan kalp hastalığı olmak

Kardiyak ritim bozukluğu olmak

Koromozomal bozukluğu genetik olarak belirlenen dismorfik bebekler

Konjenital hidrosefali (prenatal tanısı olan hastalarda transfontanel ultrasonografi bakıldı)

Doğuştan herhangi bir tümöral kitlesi olmak

35 6/7 hafta ve/veya <2000 g altında doğan yenidoğanlar

Çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel olmayan klinik araştırmalar Etik Kurulunca onaylandı (30.06.2021/332).

İstatistiksel İncelemeler

Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Normal dağılmış veriler ortalama \pm SD olarak ifade edildi ve sürekli değişkenler Student t testi kullanılarak karşılaştırılırken normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanılarak iki grup arasında karşılaştırıldı. Sayılabilir veriler sayı (%) olarak ifade edildi. P değeri < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm veriler, IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) tarafından analiz edildi.

BULGULAR

Bu çalışma %44 (48)'i kız ve %56(61)'i erkek olmak üzere toplam 109 HİE olgusundan oluştu. Çalışmaya alınan olgulardan 86'sının NTproBNP sonucuna ulaşılırken, 101 hastanın TnI sonucuna ulaşıldı. Çoğul gebelik oranı %2.3 (3) 'idi. Normal spontan vajinal yolla doğum oranı %57,8 (63) iken Sezaryen doğum oranı %42,2 (46) idi. Olgularda HİE evre 1 oranı %36.7 (32), HİE evre 2 oranı %31,7 (32) ve HİE evre 3 oranı %36,6 (37) idi. Ortalama doğum ağırlığı 3139,95 \pm 499,02 g, ortalama gestasyon haftası 38,39 \pm 1.69 hafta bulundu.

Olguların HİE evrelerine göre NTproBNP ve TnI değerlerine göre değerlendirildiğinde; HİE evre

1’de NTproBNP değeri ortalaması, HİE evre 2 ve evre 3’e göre düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken;

HİE evre 1’de TnI değeri ortalaması HİE evre 2 ve evre 3’e göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (tablo 1, Şekil 1, Şekil 2).

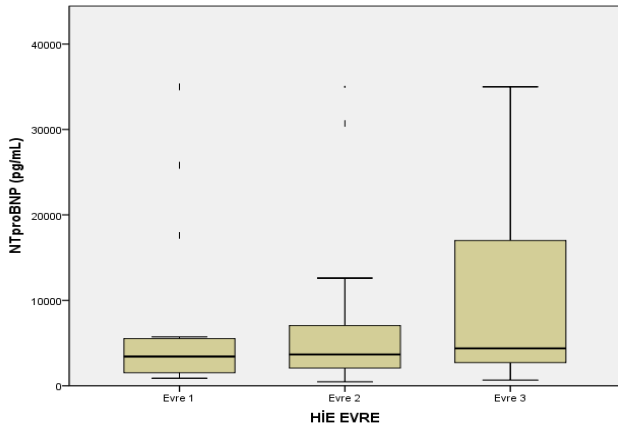
Tablo 1: Olguların HİE evrelerine göre NTproBNP ve Troponin I değerlerinin değerlendirilmesi

	NTproBNP (pg/mL)					Troponin I (ng/L)				
	n	Ortalama±SS	MeanRank	Minimum-Maximum	p	n	Ortalama±SS	MeanRank	Minimum-Maximum	p
HİE Evre 1	23	8346.78±11061.06	38.59	881-35000		32	68.17±108.13	39.02	0.7-523.0	
HİE Evre 2	30	9726.27±11680.63	43.97	458-35000		32	141.14±198.90	56.80	3.0-923.0	
HİE Evre 3	33	11660.36±13090.40	46.50	662-35000		37	153.56±225.09	56.35	8.0-883.0	
Toplam	86	10099.49±12023.03		458-35000	0.501*	101	122.57±188.52		0.7-923.0	0.02**

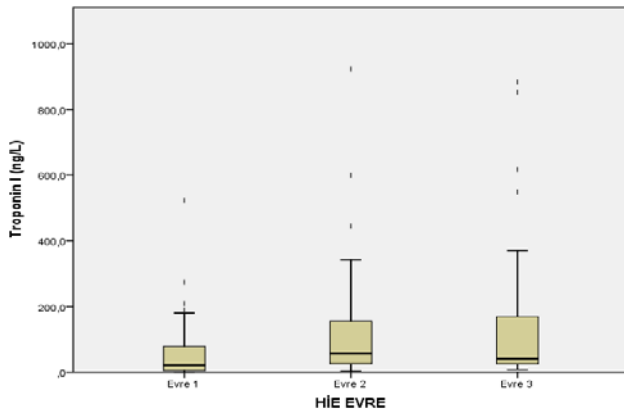
*NTproBNP (pg/mL) karşılaştırması; HİE Evre 1-2 (p=0.36), HİE Evre 1-3 (p=0.293), HİE Evre 2-3 (p=0.619).

** Troponin I (ng/L) karşılaştırması HİE Evre 1-2 (p=0.019), HİE Evre 1-3 (p=0.012), HİE Evre 2-3 (p=0.899).

HİE: Hipoksikiskemikensefalopati, SS: standart sapma, NTproBNP: N-terminal probrainnatriüretikpeptid.



Şekil 1. Olguların HİE evrelerine göre NTproBNP değerleri.



Şekil 2. Olguların HİE evrelerine göre Troponin I değerleri.

TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı, kardiyak hasar sonucu artan, miyokard hasarına duyarlı, spesifik bir belirteç olan NTproBNP ve TnI'yi değerlendirmek ve HİE'nin şiddeti ile korelasyon gösterip göstermediğini araştırmaktır.

Sonuçlarımız TnI düzeylerinin HİE'liyenidoğanlarda önemli ölçüde arttığını ve asfiksini şiddetiyle Evre 2 ve 3 olgularında Evre 1'den daha yüksek olduğunu göstermektedir. NTproBNP değerlerinin ise HİE'nin şiddetiyle değişmediğini göstermektedir.

HİE'li yenidoğanların tanınması, yeni doğan bakımında çalışan tüm sağlık çalışanları için kritik bir öneme sahiptir¹. Bu hastaların tanınması ve tedavilerinin hedef glikoz seviyelerine, karbondioksit seviyelerine, kan basıncına ve hiperoksiden kaçınmaya çok dikkat edilerek homeostazı korumak önemlidir¹. HİE'nin şiddeti arttıkça bebeklerin serebral palsy, körlük, bilişsel gecikme, nöbet, ciddi işitme kaybı, hafıza bozukluğu, davranış problemleri gibi sorunlarda artış olmaktadır¹⁰.

Hipoksiye bağlı kardiyovasküler disfonksiyon spektrumunun şiddeti değişkendir ve iskemi, metabolik asidoz ve çoklu organ hasarına sekonder olabilir¹¹. Kardiyak troponinler erişkinlerdeki miyokardiyal hasarlarda oldukça duyarlı ve spesifik belirteçleri olmasına rağmen, HİE'li yenidoğanları değerlendirmede kullanımları spesifik değildir¹². Ancak son yıllarda perinatal asfiksiyi değerlendirmede kardiyak troponinlerin kullanımı gittikçe artmaktadır¹². Asidozun takip ettiği perinatal hipoksemi, ilerleyici organ yetmezliği ile ilişkilidir ve bu nedenle, TnI artışıyla kardiyak fonksiyon üzerinde etkileri vardır⁵. Hem troponin T hem de TnI'nın neonatal ensefalopatide kardiyak disfonksiyonun duyarlı belirteçleri olduğunu gösteren çalışmalar vardır^{5,11}. Yapılan çalışmalarda kordon TnI'nın perinatal hipoksiyi tahmin etmek için optimal eşik değeri 0,35 µg/L ve ciddi erken ölüm riskini tahmin etmek için 4,6 µg/L olarak kabul edilmiştir^{13,14}. Trevisanuto ve ark.¹⁵ ile Kanık ve ark.¹⁶ serum TnI konsantrasyonlarının asfiktik yenidoğanlarda kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu kaydetmiştir. Kanık ve ark.¹⁶, ayrıca perinatal asfiksiyi takiben yaşamın 1. ve 3. günlerinde ölçülen TnI'nın miyokard hasarının değerli bir belirteci olduğunu öne sürdüler. Boo ve ark.¹⁷ kalp yetmezliği ile başvuran neonatal ensefalopatide miyokard hasarını saptamada serum troponin T'nin kullanılabileceğini buldu. Doğum sonrası yaşamın ilk 48 saatindeki seri serum troponin seviyeleri, neonatal ensefalopatide ve bu nedenle ölen bebeklerde anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösterilmiştir¹⁸. Bodor ve ark.¹⁹ kardiyak TnI'nın miyokarda özel olduğunu gösterdi ve bu nedenle kardiyak TnI seviyelerinin yüksekliğinin kardiyak kaynaklı olması gerektiğini gösterdi. Vijlbrief ve ark.¹² diğer bazı çalışmalarda bulunduğu gibi, perinatal asfiksi hastalarında kardiyak TnI seviyelerini yüksek bulmuşlardır. Kalp, HİE'de de en sık etkilenen organlardan biridir ve kardiyak tutulumu olan hastalarda mortalite daha yüksektir. Bizim

çalışmamızda da HİE'li hastalarda Troponin I seviyelerinin yüksek olduğu ve HİE'nin şiddeti arttıkça bu yüksekliğin daha da arttığı bulundu. Bu nedenle Troponin I seviyelerinin bakılması, kardiyak tutulumun erkenden tanınması ve HİE'nin şiddetini göstermede yol gösterici olduğunu düşünüyoruz.

Beysin tipi natriüretik peptit, kalbin ventriküllerinde yüksek konsantrasyonda bulunur ve hacim ve basınç yüklemesi ve ventriküler strese yanıt olarak salınır²⁰. Troponin ve NTproBNP, patent duktus arteriyozuslu erken doğmuş bebeklerde kötü prognozu (Evre III/IV intraventriküler kanama veya ölüm) öngörmeye yararlı olduğu gösterilmiştir²¹. Yenidoğan döneminde NTproBNP için kesin üst limitler belirlenmese de 348.6 pg/ml değeri kullanılmaktadır.²² Yapılan bir çalışmada NTproBNP erken kardiyak disfonksiyonun tanınması için bir belirteci olarak ve sepsiste neonatal kardiyak disfonksiyonun hızlı teşhisi için kullanılabileceğini göstermektedir²². Vijlbrief ve ark.¹² HİE'de hipotermi tedavisi verilen bebeklerde BNP düzeylerinde önemli bir azalma olduğunu ve daha düşük BNP düzeylerinin, hipotermimin kardiyak fonksiyon üzerinde koruyucu etkisi olduğunu düşündüler. Gupta ve ark.²³ yaptığı çalışmada NTproBNP düzeyleri ile Konjenital diafragma hernisinde yenidoğanlarda kardiyak fonksiyon bozukluğu arasında bir ilişki olduğunu ve bununda hastalarda hipoksiye bağlı olabileceğini göstermektedir. Zhang ve ark.²⁴ akut fazda miyokardiyal iskemik hasar ile komplike HİE'li yenidoğanlarda plazma NTproBNP seviyeleri yükseldiğini ve miyokardiyal iskemik hasarının tanısında ve HİE'nin ciddiyetinin değerlendirilmesine yararlı olabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda, HİE hastalarında NTproBNP değerleri yüksek bulunmasına rağmen Zhang ve ark.²⁴'ün aksine HİE'nin şiddeti ile NTproBNP değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Kısıtlılıklar

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Çalışmamız, normal olan bebekler ile HİE olan bebekler arasındaki NTproBNP ve TnI düzeylerini karşılaştırmak için tasarlanmamıştır. Çalışmanın karakterinden dolayı bazı analizler eksiktir. Tek merkezde ve kısıtlı sayıda yapılan bu çalışmada hastaların sadece başvuru anındaki NTproBNP ve TnI düzeyleri bakılmış, ayrıca çalışma boyunca hastaların kalp yetmezliği gibi durumların gelişip gelişmediğine bakılmamış ve postnatal takip ile ilişkili sonuçlar değerlendirilmemiştir.

SONUÇ

Yenidoğan hipoksik iskemik ensefalopatili bebeklerde kardiyak biyomarkerler ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Çalışmamızda, yenidoğan hipoksik iskemik ensefalopatili bebeklerde NTproBNP ve Troponin I düzeyleri artarken, Troponin I'nın HİE'nin şiddetini göstermede daha iyi bir belirteç olduğunu göstermektedir. Bu yöntemin standart olarak uygulanabilmesi için çok sayıda hastanın alındığı geniş çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Etik Kurul Kararı:Çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel olmayan klinik araştırmalar Etik Kurulunca onaylandı (30.06.2021/332).

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests:The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Bonifacio SL, Hutson S. The Term Newborn: Evaluation for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Clin Perinatol. 2021 Aug; 48:681-95.

2. Lee IC, Wong SH, Wang XA, et al. Identifying Early Diagnostic Biomarkers Associated with Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Diagnostics (Basel). 2021; 18; 11:897.

3. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. Early Hum Dev 2010; 86:329-38.

4. Lawn JE, Osrin D, Adler A, et al. Four million neonatal deaths: counting and attribution of cause of death. Paediatr Perinat Epidemiol. 2008; 22:410-6.

5. Sweetman D, Armstrong K, Murphy JF, et al. Cardiac biomarkers in neonatal hypoxic ischaemia. Acta Paediatr. 2012; 101:338-43.

6. Fatemi A, Wilson MA, Johnston MV. Hypoxic-ischemic encephalopathy in the term infant. Clin Perinatol 2009; 36: 835-58.

7. El-Khuffash A, Molloy EJ. Are B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-pro-BNP useful in neonates? ArchDis Child Fetal Neonatal Ed 2007; 92: 320-4.

8. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. Arch Neurol. (1976) 33:696- 705.

9. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. Acta Paediatrica. (1997) 86:757-61.

10. Johnston MV, Fatemi A, Wilson MA, et al. Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care. Lancet Neurol. 2011; 10:372-82.

11. Wood T, Thoresen M. Physiological responses to hypothermia. Semin Fetal Neonatal Med. (2015) 20:87-96.

12. Vijlbrief DC, Benders MJ, Kemperman H, van Bel F, de Vries WB. Cardiac biomarkers as indicators of hemodynamic adaptation during postasphyxial hypothermia treatment. Neonatology. 2012; 102:243-8.

13. Turker G, Babaoglu K, Duman C, et al. The effect of blood gas and Apgar score on cord blood

cardiacTroponin I. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 16: 315-9.

14. Türker G, Babaoğlu K, Gökalp AS, et al. Cord blood cardiac Troponin I as an early predictor of short-term outcome in perinatal hypoxia. *Biol Neonate* 2004;86: 131-7.

15. Trevisanuto D, Picco G, Golin R, et al. Cardiac troponin I in asphyxiated neonates. *Biol Neonate*. 2006; 89:190-3.

16. Kanik E, Ozer EA, Bakiler AR, et al. Assessment of myocardial dysfunction in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: is it a significant predictor of mortality? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009; 22:239-42.

17. Boo NY, Hafidz H, Nawawi HM, et al. Comparison of serum cardiactroponin T and creatinekinase MB isoenzyme mass concentrations in asphyxiated term infants during the first 48 h of life. *J Paediatr Child Health*. 2005; 41:331-7.

18. O'Dea M, Sweetman D, Bonifacio SL, et al. Management of Multi Organ Dysfunction in Neonatal Encephalopathy. *Front Pediatr*. 2020; 15:239.

19. Bodor GS, Porterfield D, Voss EM, et al. Cardiactroponin-I is not expressed in fetal and heal

thy or diseased adult human skeletal muscle tissue. *Clin Chem* 1995;41: 1710-5.

20. Armstrong K, Franklin O, Sweetman D, et al. Cardiovascular dysfunction in infants with neonatal encephalopathy. *ArchDis Child*. 2012; 97:372-5.

21. El-Khuffash AF, Slevin M, McNamara PJ, et al. N-terminal pro natriuretic peptide and a patent ductus arteriosus scoring system predict death before discharge or neurodevelopmental outcome at 2 years in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011; 96:F133-7.

22. Yang C, Liu F, Han M, et al. [Value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in evaluating early septic cardiac dysfunction in neonates]. *Zhonghua Wei Zhong Bing JiJiuYiXue*. 2020; 32: 711-5.

23. Gupta VS, Patel N, Kipfmueller F, et al. Elevated proBNP levels are associated with disease severity, cardiac dysfunction, and mortality in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2021; 56:1214-9.

24. Zhang ZL, Lin LX, An CX, et al. [Changes of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in neonates with myocardial ischemic injury]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke ZaZhi*. 2009; 11:973-5.