

T. C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Rahmi ÖRS

**HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİLİ YENİDOĞAN BEBEKLERDE SAĞ VE
SOL VENTRİKÜLÜN SİSTOLİK VE DİYASTOLİK FONKSİYONLARININ
GELENEKSEL VE DOKU DOPPLER YÖNTEMLERİ İLE ÖLÇÜMÜ**

Dr. Hayrullah ALP

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Sevim KARAASLAN

KONYA

2008

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TABLolar DİZİNİ	i-ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
KISALTMALAR	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1 PERİNATAL ASFİKSİ	
2.1.1 İnsidansı	2-3
2.1.2 Etyoloji	3-4
2.1.3 Patofizyoloji	4-5
2.1.4 Klinik bulgular	5-7
2.1.5 Tanı	8-9
2.1.6 Asfiksinin sistemik etkileri	10-12
2.2 PERİNATAL ASFİKSİ VE KALP FONKSİYONLARI	
2.2.1 Fetal dolaşım	12-13
2.2.2 Doğumla birlikte dolaşım da olan değişiklikler	13
2.2.3 Normal oksijen saturasyonunda kalp fonksiyonları ve dolaşım	14
2.2.4 Asfikside kalp fonksiyonları ve dolaşım	14-15
3. KALP FONKSİYONLARININ BELİRLENMESİ	
3.1 Sol ve sağ ventrikül fonksiyonlarının ekokardiyografi ile değerlendirilmesi	15
3.2 M-Mode ekokardiyografi ile ölçülen değerler	15-17
3.3 Doppler ekokardiyografi ile ölçülen değerler	17-19
3.4 Doku Doppler ekokardiyografi ile ölçülen değerler	19-20
4. MATERYAL VE METOD	
4.1 Çalışma grupları	21-23
4.2 Ekokardiyografik inceleme	24-28
4.3 İstatistiksel inceleme	28
5. BULGULAR	
5.1 Sol ventrikül M-Mode ekokardiyografik ölçümleri	28
5.2 Sol ventrikül Doppler ekokardiyografik ölçümleri	29-31

5.3 Sol ventrikül doku Doppler ekokardiyografik ölçümleri	32-36
5.4 Sol ventrikül Doppler ve doku Doppler ekokardiyografik inceleme ölçümlerinin birlikte değerlendirilmesi	36-37
5.5 Septum doku Doppler ekokardiyografik ölçümleri	37-41
5.6 Sağ ventrikül Doppler ekokardiyografik ölçümleri	42-45
5.7 Sağ ventrikül doku Doppler ekokardiyografik ölçümleri	46-50
5.8 Sağ ventrikül Doppler ve doku Doppler ekokardiyografik inceleme ölçümlerinin birlikte değerlendirilmesi	51
6. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	52-56
7. ÖZET	57
8. ABSTRACT	58
9. TEŞEKKÜRLER	59
10. KAYNAKLAR	60-63

TABLULAR DİZİNİ

Tablo-1:Termindeki infantlarda hipoksik iskemik ensefalopati evrelemesi (Sarnat&Sarnat)

Tablo-2:Termindeki infantlarda hipoksik iskemik ensefalopati skorlaması (Thompson ve ark.)

Tablo-3:Asfiksini organ ve sistemler üzerine etkisi

Tablo-4:Vaka ve kontrol gruplarının genel özellikleri

Tablo-5:Vaka grubunda Thompson skorlaması ve Sarnat evrelemesi

Tablo-6:Vaka grubunda HİE için saptanabilen risk faktörleri ve doğum şeklinin Sarnat

evrelemesine göre dağılımı

Tablo-7:Vaka ve kontrol grubunda EF ve FS'nin ortalama ve P değerleri

Tablo-8:Sol ventrikül Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilen parametreler ve P değerleri

Tablo-9:Hasta ve kontrol grubunda sol ventrikül MPI değerleri ve zaman içindeki değişimleri

Tablo-10:Sarnat evrelemesine göre sınıflandırılan hasta ve kontrol grubunda sol ventrikül MPI değerleri ve zaman içindeki değişimleri

Tablo-11:Sol ventrikülde, tüm incelemeler boyunca her iki grupta doku Doppler ekokardiyografi ile elde edilen parametreler

Tablo-12:Hasta ve kontrol grubunda tüm incelemeler boyunca sol ventrikülde bakılan Em/Am oranları

Tablo-13:Vaka ve kontrol grubunda sol ventrikül için LVIVCTm/CTm oranı ve takipler sırasında bulunan değerler

Tablo-14:Sol ventrikül için gruplara göre Tei indeksinin tüm incelemeler boyunca ortalama değerleri ve istatistiksel olarak anlamlılıkları

Tablo-15:Sarnat evrelemesine göre sınıflandırılan hasta grubu ile kontrol gruplarındaki sol ventrikül Tei indeksi değerleri ve bu değerlerin zaman içindeki değişimi

Tablo-16:Mitral kapak E dalga velositesinin, sol ventrikül miyokardiyal Em velositesine oranlarının karşılaştırılması

Tablo-17:Septumda doku Doppler ekokardiyografik inceleme ile elde edilen parametreler

Tablo-18: Vaka ve kontrol grubunda tüm incelemeler boyunca septum Em/Am oranları

Tablo-19:Tüm incelemeler boyunca septum için Tei indeksi ortalama değerleri ve istatistiksel sonuçları

Tablo-20:Sarnat evrelemesine göre ayrılan hasta gruplarında septumdan elde edilen Tei indekslerinin tüm incelemeler boyunca kontrol grubu değerleri ile karşılaştırılması ve P değerleri

Tablo-21:Sağ ventrikül Doppler ekokardiyografik inceleme ile değerlendirilen parametreler

Tablo-22:Tüm incelemeler boyunca triküspid kapak E/A oranı ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı

Tablo-23:Tüm incelemeler boyunca sağ ventrikül MPI'nin gruplara göre ortalama ve P değerleri

Tablo-24:Tüm incelemeler boyunca Sarnat evrelemesine göre ayrılan hasta gruplarının sağ ventrikül için hesaplanan MPI değerlerinin kontrol grubu değerleri ile karşılaştırılması

Tablo-25:Sağ ventrikülde doku Doppler ekokardiyografi ile elde edilen parametreler

Tablo-26:Tüm incelemeler boyunca sağ ventrikül Em/Am oranının gruplara göre zaman içindeki ortalama değerleri

Tablo-27:Tüm incelemeler boyunca sağ ventrikül Tei indeksinin gruplara göre ortalama değerleri

Tablo-28:Sarnat evrelemesine göre ayrılan hasta ve kontrol gruplarında tüm incelemeler boyunca sağ ventrikül için hesaplanan Tei indeksi ortalama değerleri

Tablo-29:Triküspid kapak diyastolik erken doluş peak velositesinin (E), sağ ventrikül miyokardiyal erken peak velositesine (Em) oranının karşılaştırılması

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1:Fetal dolaşım

Şekil-2:Sol ventrikül M-Mode ekokardiyografik ölçümleri

Şekil-3:MPİ ölçümü ve EKG'ye uyarlanması. (ICT=IVCT, IRT=IVRT, ET=Ejeksiyon zamanı)

Şekil-4:Tei indeksinin doku Doppler ekokardiyografi ile hesaplanması

Şekil-5:Mitral kapaktan elde edilen diyastolik erken doluş peak velositesi (E) ve diyastolik geç doluş peak velositesi (A)

Şekil-6:Triküspid kapaktan elde edilen diyastolik erken doluş peak velositesi (E) ve diyastolik geç doluş peak velositesi (A)

Şekil-7:Doku Doppler ekokardiyografi ile ölçülen değerler

Şekil-8:Sol ventrikül için hesaplanan MPİ'nin çalışma gruplarındaki zamanla değişimi

Şekil-9:Sol ventrikül için hesaplanan Tei indeksinin çalışma gruplarındaki zamanla değişimi

Şekil-10:Septum için hesaplanan Tei indeksinin çalışma gruplarındaki zamanla değişimi

Şekil-11:Sağ ventrikül için hesaplanan MPİ'nin çalışma gruplarındaki zamanla değişimi

Şekil-12:Çalışma gruplarında sağ ventrikül için hesaplanan Tei indeksinin zamanla değişimi

KISALTMALAR

A	Diyastolik geç doluş peak velositesi
Am	Atriyal sistol peak velositesi
CTm	Miyokardiyal kontraksiyon zamanı
E	Diyastolik erken doluş peak velositesi
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
Em	Miyokardiyal erken peak velosite
ET	Ejeksiyon zamanı
FS	Fraksiyonel kısalma
HİE	Hipoksik iskemik ensefalopati
LV	Sol ventrikül
LVCTm	Sol ventrikül için myokardiyal kontraksiyon zamanı
LVIVCTm	Sol ventrikül için IVCTm değeri
LVIVRTm	Sol ventrikül için IVRTm değeri
LVIVCTm/LVCTm	Sol ventrikül için IVCTm/CTm oranı
IVCTm	İzovolumik kontraksiyon zamanı
IVRTm	İzovolumik relaksasyon zamanı
MPI	Myokard performans indeksi
RV	Sağ ventrikül
RVCTm	Sağ ventrikül için myokardiyal kontraksiyon zamanı
RVIVCTm	Sağ ventrikül için IVCTm değeri
RVIVRTm	Sağ ventrikül için IVRTm değeri
RVIVCTm/RVCTm	Sağ ventrikül için IVCTm/CTm oranı
S	Septum
Sm	Miyokardiyal sistolik dalga velositesi
SCTm	Septum için myokardiyal kontraksiyon zamanı
SIVCTm	Septum için IVCTm değeri
SIVRTm	Septum için IVRTm değeri
SIVCTm/SCTm	Septum için IVCTm/CTm oranı
Tei indeksi	Doku doppler ile ölçülen MPI

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Perinatal asfiksi, yenidoğan döneminde yüksek oranda mortaliteye yol açarken kronik dönemde de çocuklarda ağır sekellere (serebral palsi, epilepsi, mental retardasyon vb.) sebep olmaktadır. Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) perinatal asfiksinin en ağır formu olup tanı ve tedavilerdeki ilerlemelere rağmen günümüzde halen yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin önemli bir sorunu olmaya devam etmektedir. HİE gelişimini önlemek, ortaya çıktıktan sonra yapılacak tedavilerin yetersiz kalması nedeniyle daha büyük önem taşımaktadır. Bunun için; yeterli antenatal takibin yapılması, riskli gebeliklerin yakından takip edilmesi, doğumların uygun koşullarda yaptırılması ve yenidoğana gerektiğinde uygun canlandırma yapılması gerekmektedir. Hipoksi akut dönemde sadece yenidoğan beynini değil aynı zamanda diğer organ ve sistemleri de etkilemekte, uzun dönem takiplerde ağır morbiditeye yol açmaktadır. Hipoksi, miyokard hücre hasarı yapmakta ve buna bağlı olarak; kontraksiyonda azalma, triküspid ve mitral kapak yetmezliği, hipotansiyon ve kardiyojenik şok gibi komplikasyonlar gelişmektedir. Hipoksinin kalp fonksiyonları üzerine olan bu etkisi ise prognozu belirler. Kalp fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan telekardiyografi ve elektrokardiyografinin yerini günümüzde geleneksel ekokardiyografi ve doku Doppler ekokardiyografi almıştır. Geleneksel ekokardiyografi ile ölçülebilen ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve miyokard performans indeksi (MPI) ventriküllerin sistolik fonksiyonlarını göstermede oldukça değerlidir. Son yıllarda, doku Doppler ekokardiyografi kullanımının yaygınlaşması ile ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek için, yeni bir parametre olan Tei indeksi de bu amaçla yapılan çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır. Perinatal asfiksiye maruz kalmış yenidoğanlarda kardiyak fonksiyonların değerlendirildiği yayınlar sınırlı sayıda ve uzun dönem takiplerde fonksiyonlardaki değişikliklerle ilgili yeterli veriler de yoktur.

Bu konuya ışık tutmak amacı ile Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi (S.Ü.M.T.F) Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne Temmuz 2007-2008 tarihleri arasında perinatal asfiksi nedeniyle yatırılarak takip edilen 20 miadında yenidoğan ve kontrol grubu olarak 50 sağlıklı yenidoğan bebeğin, sağ ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları düzenli aralıklarla bir yıl boyunca, S.Ü.M.T.F Pediatrik Kardiyoloji Ekokardiyografi Laboratuvarında M-Mode, Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi yöntemleri ile incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 PERİNATAL ASFİKSİ

Perinatal asfiksi, hipoksi ve iskeminin bir arada görüldüğü bir süreç olup; anne, fetus ve plasentadan oluşan biyolojik ünitenin fonksiyonlarının veya postpartum pulmoner gaz değişiminin bozukluğuna bağlı olarak; fetus veya yenidoğanda hipoksemi, hiperkapni ve asidoz ile birlikte görülen ağır bir klinik durumu ifade eder (1, 2, 3).

Hipoksi, azalmış arteriyel oksijen konsantrasyonu, **anoksi** ise çeşitli primer sebepler sonucu tamamen oksijensiz kalmak olarak tanımlanır (4).

Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), yenidoğan döneminde en sık akut nörolojik bozukluk ve nöbet nedeni olan perinatal asfiksini en ağır formudur (5). Yenidoğanda doğumu takiben yapılan canlandırma esnasında solunumun başlaması ve sürdürülmesinde güçlük sonucunda, öncelikle beynin oksijensiz kalmasına bağlı olarak kas tonusu ve reflekslerde baskılanma, bilinç düzeyinde bozulma ve çoğunlukla konvülzyonla karakterize bir durumdur (6).

HİE, santral sinir sistemi hücrelerinde ani hasara yol açarak neonatal ölüm veya sonrasında serebral palsy veya gelişme geriliği ile sonuçlanabilir (6, 7). Günümüzde obstetrik ve neonatal bakımdaki gelişmelere rağmen, belirgin intrapartum asfiksiyi takiben gelişen akut neonatal ensefalopati halen en önemli akut ve kronik morbidite ve mortalite nedenidir (8). Bu nedenle HİE'li bebekleri erken dönemde tanımak ve erken tedaviye başlamak gelişebilecek komplikasyonları önlemede çok önemlidir.

2.1.1 İnsidansı

Asfiksini insidansı genellikle doğum ağırlığı ve gebelik haftası ile değişmekle birlikte, çeşitli kaynaklarda her yüz doğumda 1-1,5 olarak bildirilmiştir (9, 10, 11). HİE'li infantların %15-20'si neonatal dönemde ölmektedir ve hayatta kalanların da %25-30'unda nörogelişimsel bozukluklar (serebral palsy, mental retardasyon) gelişmektedir (6, 11). Gestasyon yaşı 36 haftadan küçük bebeklerin %9'unda 36 haftadan büyüklerin ise %0.2-0.9'unda görüldüğü bildirilmiştir (6, 12). Diyabetik veya gebelik toksemili anne bebeklerinde insidans yüksektir. Diyabetik anne bebeklerinde perinatal asfiksi insidansı %27 olarak bulunmuştur (4, 8). İntrauterin büyüme geriliği, makad doğumu olan veya postmatür

bebeklerde de insidans artmıştır (4, 13). Genel olarak bakıldığında her 1000 canlı doğumda 1-2 HİE geliştiği ve 0,3'ünde de nörolojik sekel bıraktığı bildirilmiştir (8).

Ülkemizde HİE insidansı için veriler yetersiz olup ancak tek merkez için bildirilen değerler vardır. Bu çalışmalarda oranlar %1,3-14,2 arasında değişmektedir (14, 15).

2.1.2 Etiyoloji

Yenidoğan döneminde en sık HİE nedeni olabilecek durumlar şu şekilde sınıflandırılabilir:

1- Anneye bağlı nedenler:

- Toksemi (Eklampsi)
- Diyabetes mellitus
- İlaç, alkol, narkotik madde bağımlılığı
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Enfeksiyon hastalıkları
- İzimmünizasyon
- Kollejen doku hastalıkları
- Servikal yetmezlik
- Sık gebelik
- Yaşlı primiparite
- Epilepsi
- İlaç tedavisi (Rezerpin, Lityum ve Magnezyum vb.)

2- Doğuma bağlı nedenler (intra-peripartum):

- Plasenta dekolmanı
- Plasenta previa
- Umbilikal kordon prolapsusu
- Hidroamnios
- Çoğul gebelik
- Erken membran rüptürü
- Uzamış doğum
- Mekonyum ile boyalı amniyon sıvısı
- Anormal prezentasyon
- Alet kullanılarak yaptırılan zor doğumlar (forseps vb.)
- Uzamış gebelik

- İntrauterin büyüme geriliği
 - Fetal kalp atışlarında bozulma
- 3- Yenidoğana bağlı nedenler:
- Prematürite
 - Solunum sıkıntısı
 - Kardiyopulmoner anomaliler
 - Enfeksiyon hastalıkları
 - Hemolitik hastalıklar
 - Sepsis
 - Konjenital amomaliler

Normal, sorunsuz bir doğumda her yenidoğan uterus kasılmaları ile bir süre hafif hipokside kalır. Ancak sağlıklı bir fetüs bunu çok kolay tolere eder. Fetal hipoksi, muhtemelen annede şu altı temel mekanizma sonucunda ortaya çıkar (6, 16, 17, 18):

- 1- Annede konjenital kalp hastalığının bulunması, solunum yetmezliği, karbon monoksit zehirlenmesi veya anestezi esnasındaki hipoventilasyon sonucunda anne kanında oksijen saturasyonunun düşmesi.
- 2- Akut kan kaybı, spinal anestezi veya büyümüş uterusun vena cava ve aortaya basısına bağlı annede düşük kan basıncının varlığı.
- 3- Fazla miktarda verilen oksitosine bağlı gelişen uterus tetanisi sonucunda uterusu yeterli kan akımını sağlayabilecek sürede gevşemesinin olmaması.
- 4- Plasentanın erken ayrılması.
- 5- Fetüs için gerekli kan akımının sağlandığı umblikal kordonun doğum esnasında sarkması sonucu basıya maruz kalması.
- 6- Toksemi veya postmatüriteye bağlı plasental yetmezlik.

2.1.3 Patofizyoloji

Hayvan çalışmaları, hipoksinin iskemi olmadan ölümcül beyin hasarına yol açamayacağını göstermiştir (4). Beyinde hasarlanan alan tipik olarak kan akımının azaldığı bölgelerde yoğunur. Hipoksi sıklıkla fetö-maternal gaz değişimindeki yetersizlik sonucu oluşur. Fetüs bu duruma, uyarılmış adrenerjik sistemi ile duktus venozus, duktus arteriozus ve foramen ovale yolu ile oluşan şant kan akımını hızlandırmak suretiyle beyin, kalp ve böbrek üstü

bezlerinin perfüzyonunu diğer organlara göre daha fazla artırarak yanıt verir. Olayın devam etmesi halinde beyin kan akımı ve oksijen sağlanmasındaki azalma bir dizi biyokimyasal olayın gelişimine neden olur. Hipoksi ve iskemi sonrasında oksidatif fosforilasyon için gereken oksijen miktarı yetersiz kalınca anaerobik metabolizma oluşur, laktat, inorganik fosfat ve glutamat gibi toksik amino asitler hasarlı dokuda birikmeye başlar. ATP azalmasına bağlı, iyon pompalarının fonksiyonlarının bozulması sonucu hücre içi kalsiyum, sodyum ve su artışı başlar (19). Bunların yanı sıra membran fosfolipid döngüsünün artmasına bağlı serbest yağ asitleri de hücre içinde birikmeye başlar. Bu yağ asitleri; ksantin, prostoglandinler ve ürik asit metabolizması sonucu oluşan mitokondri kökenli serbest oksijen radikalleri ve nitrik oksit ile oksidasyona uğrarlar. Böylece; hücrel enerji azalması, asidoz, glutamat salınımı, intraselüler kalsiyum birikimi, lipid peroksidasyonu ve nitrik oksit toksisitesi ile hücre ölümü ortaya çıkar (13).

Canlandırmadan sonraki iyileşme evresinde fosfor metabolitleri ve hücre içi pH normale dönmesine rağmen, 6-48 saat içinde beyin dokusu enerjisinde ve fosfokreatin/inorganik fosfat oranında azalma, normal hücre içi pH ve normal vital bulgular ile karakterize olan tabloya ise ikincil beyin hasarı dönemi ismi verilir (8, 20). Bu dönemin en önemli olayı mitokondriyal fonksiyonların geri dönüşümsüz olarak bozulmasıdır. Apoptozu uyaran proteinlerden sitokrom c'nin translokasyonu ile sitoplazmadaki proteolitik enzimler aktive olarak nükleer parçalanmaya neden olurlar (8).

Son yıllarda, inflamatuvar mediyatörlerin de hipoksik iskemik beyin hasarında rol aldığı gösterilmiştir. Bunlar arasında; hipoksik dokuya nötrofil kemotaksisini artıran interlökin-1 ve 6, tümör nekrozis faktör α , α ve β kemokinler sayılabilir (21). Sitokinlerin doğrudan toksik etkisi, uyarılabilen nitrik oksit sentetaz yapımını veya serbest oksijen radikallerinin salınımını artırarak olabileceği gibi indirekt yoldan glial hücrelerden nörotoksik faktörlerin, eksitator amino asitlerin yapımını artırarak da olmaktadır. Sitokinlerin eksitotoksik zedelenmeyi uyaran etkileri yanında hipoksik hasarlanmayı azaltıcı ve koruyucu etkileri de vardır. Örneğin, tümör nekrozis faktör α geni yok edilmiş farelerde iskemi sonrası nöron harabiyetinin arttığı ve orta serebral arter tıkanması ile oluşturulan iskemiden sonra verilen interlökin-6'nın koruyucu etki yaptığı bildirilmiştir (22, 23).

2.1.4 Klinik bulgular

Öyküde, antenatal faktörler, fetal monitorizasyon ve fetal ultrasonografi bulgularının bilinmesi gerekmektedir. Maternal enfeksiyon veya koryoamniyonit varlığı mutlaka

sorgulanmalıdır. Doğum sonrası; bebeğin kalp ve solunum sistemi, konjenital anomalilerin varlığı değerlendirilmeli morfolometrik ölçümler mutlaka yapılmalıdır. Artmış vasküler rezistans ile birlikte intrauterin büyüme geriliği, fetal hipoksinin ilk bulguları olabilir. Bu durumda, doğum esnasında fetal kalp atımları giderek yavaşlar. Fetal kalp atımı takiplerinde, değişken veya geç deselerasyon görülür ve fetüs başından alınan kan analizinde pH 7.20'nin altındadır. Mekonyum içerikli amniyotik sıvının varlığı fetal distresin bir kanıtıdır. Doğumda bu yenidoğanlar sıklıkla depresedir ve spontan solunumları yoktur. Saatler içerisinde hipotonik, veya hipertonic hale gelebilir veya normotonik kalabilirler (24). Solukluk, siyanoz, apne, yavaş kalp atımının varlığı ve takdil uyarıya cevapsızlık HİE'nin diğer bulguları arasında sayılabilir. Beyin ödemi doğumu takiben 24 saat içinde gelişebilir. Bu süre zarfında veya sonrasında antikonvülzanlara dirençli nöbetler görülebilir (25). Nörolojik muayene ve klinik skorlama ensefalopatinin lokalizasyonu, ağırlığı ve daha sonraki prognozu ile ilgili en iyi bilgiyi vereceği için dikkatlice yapılmalıdır. Termindeki yenidoğanların bu klinik ve muayene bulgularına göre sınıflandığı Sarnat ve Sarnat evrelemesi günümüzde prognozu belirlemek amacıyla halen yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo-1) (26).

Tablo-1:Termindeki infantlarda hipoksik iskemik ensefalopati evrelemesi (Sarnat&Sarnat)

Bulgular	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Bilinç düzeyi	Hiperalert	Letarjik	Stupor, koma
Adale tonusu	Normal	Hipotonik	Flask
Postür	Normal	Fleksiyon	Deserebre
Tendon refleksleri	Hiperaktif	Hiperaktif	Yok
Miyoklonus	Var	Var	Yok
Moro refleksi	Güçlü	Zayıf	Yok
Pupiller	Midriyazis	Miyozis	Anizokori, ışık refleksi az
Nöbetler	Yok	Sık	Deserebrasyon
EEG	Normal	Nöbet aktivitesine göre değişen düşük voltaj	İzoelektrik hatta burst Süpresyon
Semptomların süresi	< 24 saat	2-14 gün	Günler, haftalar
Sonuç	İyi	Değişken	Ağır sekel, ölüm

Hipoksik iskemik olaya bağlı n6rolojik bozukluk; değişen bilinç ve uyarılma d6zeyi, tonus değişikliği ve havaleler ile karakterizedir. Ancak klinik bulgular, intrapartum veya peripartum olayın zamanına, s6resine ve fetal uyum mekanizmalarının cevabına bağlı olarak değişir. Semptomlar saatler veya g6nler içerisinde gelişir (4). Hastalığın ağırlığını ve prognozunu tayin etmede kullanılan bir diğer y6ntem de Thompson ve arkadaşlarının geliştirdiği skorlama sistemidir (Tablo-2) (27).

Tablo-2: Termindeki infantlarda hipoksik iskemik ensefalopati skorlaması (Thompson ve ark.)

Bulgular	Skor	Skor	Skor	Skor
	0	1	2	3
Tonus	Normal	Artmış	Azalmış	Flask
Bilincin derecesi	Normal	Hiperalert, normal bakış	Letarjik	Koma
N6bet	Yok	< 3/g6n	> 2/g6n	
Post6r	Normal	Eğilme, katlanma	G6l6 distal fleksiyon	Deserebrasyon
Moro refleksi	Normal	Kısmi	Yok	
Yakalama refleksi	Normal	Zayıf	Yok	
Emme refleksi	Normal	Zayıf	Yok	
Solunum	Normal	Hiperventilasyon	Kısa apne	Apne, ventilat6r desteği gerekir
Fontanel gerginliği	Normal	Dolgun, gergin değil	Gergin	

Bu skorlamaya g6re; 10 ve altıda puan alan, yedinci g6nde normale d6nen bir asfiktik yenidoğanın prognozunun iyi olacağı, 15 ve 6zerinde puan alarak yedinci g6nde halen anormal olanların ise prognozunun k6t6 olacağı 6ng6r6lebilir. Skorlomanın sensitivitesi ve spesifitesi 15 puanın 6zerinde artmaktadır. Ayrıca Sarnat evrelemesiyle kıyaslandığında 11-14

puan arasında olan vakalar daha çok Sarnat evre 2'ye karşılık gelirken, 15 ve üzerinde puan alanların Sarnat evre 3 ile uyduğu görülmüştür (27).

2.1.5 Tanı

Tanı temel olarak detaylı hikaye ve fizik muayeneye dayanır. Gebelik ve doğumun seyri ve komplikasyonları, fetal kalp monitorizasyonu sonuçları, fetusun kan gazı sonuçları, 1. ve 5. dakika APGAR skoru, amniyotik sıvıda mekonyum varlığı ve plasentanın incelenmesi tanıda değerli ipuçları verir. Ancak asfiksinin tanısında altın standart yenidoğanın ayrıntılı nörolojik muayenesinin yapılmasıdır. Bu konuda Sarnat ve Thompson evrelemeleri dikkate alınmalıdır (26, 27). Günümüzde HİE tanısının konulmasında klinik ve laboratuvar bulgularından faydalanılarak bazı kriterler belirlenmiştir (28, 29, 30):

A- Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının bulunması:

- 1- 1. ve 5. dakika APGAR skorunun 5 veya altında olması.
- 2- Kord kanından veya doğumdan hemen sonra (en geç bir saat içinde) bakılan arteriyel kan gazında $pH < 7$ ve baz açığının ≥ 12 mmol/L olması.
- 3- 34. gebelik haftasının üstündeki yenidoğanlarda klinik olarak ensefalopati bulgularının gözlenmesi (letarji, stupor, hipotoni, emme refleksinin olmaması, solunum düzensizliği, havale)
- 4- Takiplerde spastik, kuadriplejik veya disknetik tipte serebral palsinin gelişmesi.

B- Doğumdan hemen sonra mekanik ventilasyona ihtiyaç duyulması.

C- Erken dönem multiorgan tutulumunun varlığı (en az bir kriter olmalı):

- 1- Böbrek: Anüri veya oligürinin (< 1 ml/kg/saat) 24 saatten daha uzun sürmesi ve serum kreatinin değerinin > 100 mmol/L veya anüri/oligürinin 36 saatten uzun sürmesi veya rastgele bakılan serum kreatinin değerinin > 125 mmol/L olması veya postnatal serum kreatinin değerinin giderek artış göstermesi.
- 2- Kardiyovasküler: Yaşa göre normal arter kan basıncını sağlamak için 24 saatten daha uzun süren inotropik ajan kullanımını gerektiren hipotansiyon veya ritim düzensizliğinin olması.
- 3- Pulmoner: Doğumdan sonraki ilk 4 saat içinde %40'ın üzerinde oksijen verilmesini gerektiren ventilatör desteğine ihtiyaç duyulması.

4- Hepatik: Doğumdan sonraki bir hafta içinde bakılan aspartat aminotransferazın >100 IU/L ve alanin amino transferazın >100 IU/L olması.

Asfiksi sadece beyini değil aynı zamanda tüm organ ve sistemleri de etkilediği için; hipokalsemi ve hipoglisemi gibi metabolik bozukluklar, miyokardiyal iskemiye bağlı kardiyak fonksiyon bozuklukları, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozuklukları, gastrointestinal sistemde hemoraji ve ülser, dissemine intravasküler koagülasyon gibi etkilenmeler de araştırılmalıdır. Bunun için, kordon veya arter kanında pH, serum elektrolitleri, kan şekeri, kan üre nitrojeni, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, kanama-pıhtılaşma zamanı, kardiyak enzimler, beyin omurilik sıvısında protein ve şeker ile laktat ve pirüvat bakılmalıdır. Kreatin kinaz izoenziminin kan/beyin omurilik sıvısındaki konsantrasyonu oranının artmış olması hem tanısal hem de prognoz açısından önemli bulunmuştur (31). Kord kanından bakılan kardiyak Troponin I değeri de HİE'li yenidoğanlarda, hastalığın şiddeti ve ölüm riskini göstermede değerli bir parametredir (32).

EEG, beyin hasarı açısından yüksek risk taşıyan infantların belirlenmesinde faydalıdır (4). Ayrıca HİE'li infantlarda nöbet aktivitesi hakkında da bilgi verir. EEG monitörizasyonu, beyin gelişimi kötü yönde etkilenmiş infantların saptanmasında %85 pozitif ve %91-96 negatif prediktif değere sahiptir (33). Burst süpresyon paterni, elektro serebral inaktivite, düşük voltaj paterni ve multifokal keskin dalgalar ağır serebral etkilenmeyi gösterir (4, 13, 34).

Kraniyal ultrasonografi invaziv olmaması nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. Ancak, hipoksik beyin hasarı bulunan terimdeki yenidoğan bebeklerde sınırlı bilgi vermesi nedeniyle daha çok pretermelerde tercih edilmektedir (35). Pretermelerde bazal gangliyon, talamus lezyonları, periventriküler lökomalazi, beyin ödemi, fokal ve multifokal iskemik beyin lezyonları ultrasonografi ile belirlenebilir (4, 35).

Beyin tomografisi, daha çok kortikal kanamalarda, iskemi ve ödemli alanların tanınmasında faydalı bir tetkiktir (13). Ayrıca intrakraniyal hemoraji ve değişik konjenital malformasyonları gösterebilir.

Magnetik rezonans görüntüleme, HİE tanısında yapısal, metabolik ve işlevsel değişikliklerin tanınmasında önemlidir ve yapılabiliyor ise seçilecek kraniyal görüntüleme yöntemidir (36). Hipoksik iskemik olayı izleyen erken dönemde yapılan klasik magnetik rezonans görüntülemesinin tanısal yararı kısıtlıdır. Bu dönemde 24 saat-7 gün arasında yapılacak olan diffüzyon ağırlıklı magnetik rezonans görüntülemesi lezyon hakkında daha iyi bilgi vermektedir (36). Yakın zamanda kullanıma giren, doku metabolizmasındaki biyokimyasal değişiklikleri in vivo göstermesi açısından tanısal ve prognostik değeri olan

magnetik rezonans spektroskopisi yönteminin HİE'li yenidoğanlarda kullanımı önerilmektedir (37).

2.1.6 Asfiksiniin sistemik etkileri

Asfiktik doğan bebeklerin yaklaşık %60'ı nörolojik bulgulara ek olarak diğeri sistem ve organ tutulumlarına ait belirtiler de gösterirler (4). Asfiktik yenidoğanlarda görülen organ tutulumları ve buna ait bulgular Tablo-3'de özetlenmiştir.

Tablo-3: Asfiksiniin organ ve sistemler üzerine etkisi

Etkilenen sistem-organ	Etki
Santral sinir sistemi	HİE, beyin ödemi, intrakraniyal kanama, infarkt, hipo-hipertoni ve havaleler
Kardiyovasküler sistem	Miyokardiyal iskemi, azalmış kontraktilite, triküspid yetmezliği, şok, hipotansiyon
Solunum sistemi	Pulmoner hipertansiyon, kanama, respiratuvar distres sendromu
Üriner sistem	Akut tübüler veya kortikal nekroz, oligüri, anüri, renal ven trombozu
Endokrin sistem	Böbrek üstü bezine kanama, uygunsuz ADH sendromu, pankreas yetmezliği
Gastrointestinal sistem	Barsak perforasyonu, ülser, kanama, pankreas yetmezliği, nekrotizan enterokolit, karaciğer fonksiyon bozukluğu
Metabolik	Metabolik asidoz, hipokalsemi, hiponatremi, hipoglisemi, miyoglobiniüri
Hematolojik	Trombositopeni, dissemine intravasküler koagülasyon, polistemi, lökositoz
Deri	Subkutan yağ dokusu nekrozu

Hipoksi ve iskeminin ağırlığına göre sistemik etkiler değişir. Miyokard en sık tutulan ve hasar gören organlardan birisidir. Asfikside bozulmuş miyokardiyal kontraktilite, düşük kalp hızı ve hipotansiyonun mortalitenin artmasına ve uzun dönem nörolojik sekellerin ortaya çıkmasına neden olduğu bildirilmektedir (38). Kardiyovasküler olaylar dizisi başlangıçta kalp hızında ve aort ile santral venöz basınçlarda değişikliklerle kendini gösterir. Erken bradikardi ve sistemik hipertansiyon, kanın şant ile hayati olmayan organlardan uzaklaşmasını sağlayan refleks mekanizmalara bağlıdır. Asfiksinin erken dönemlerinde santral venöz basınç, sistemik damarların vazokonstriksiyonu ve pulmoner hipertansiyon nedeniyle hafifçe yükselebilir. Miyokarda ait yetmezlik ortaya çıkınca, santral venöz basınç daha fazla yükselir, buna karşın aort basıncı ve kalp hızı daha da düşer (39, 40). Perinatal asfikside ilk 48 saat içinde ortaya çıkan miyokard fonksiyon bozukluğuna ait üç farklı klinik tablo vardır. Bunlar; şiddetli perinatal asfiksiye sekonder gelişen kardiyojenik şok, triküspid kapak yetmezliğine sekonder olarak gelişen ve erken dönemde ortaya çıkan sağ kalp yetmezliği ve tüm miyokardın iskemisi ile ilişkili olarak, 12-36 saat içinde gelişen kalp yetmezliğidir (40).

Solunum sisteminde, vazokontrüksiyona bağlı olarak pulmoner vasküler rezistans artar. Persistan fetal dolaşım, pulmoner hipertansiyon, pulmoner ödem ve pulmoner kanama gelişebilir (41, 42). Ayrıca intrapartum asfiksinin sürfaktan yapımını inhibe ettiği ve özellikle prematürelde respiratuar distres sendromunun şiddetini arttırdığı bilinmektedir (19). Diğer yandan bu bebeklerde mekonyum aspirasyonu pnömonisi riski de artmıştır (19).

Asfiksiye bağlı vazokonstrüksiyonu takiben renal kanlanmanın azalmasına ikincil olarak, akut tübüler ve/veya kortikal ve/veya medüller nekroz ve bunun sonucunda böbrek yetmezliği görülebilir. Bazı olgularda geçici oligüri görülürken (<24 saat) bazılarında oligüri kalıcıdır (>36 saat). Üre, kreatinin düzeyleri genellikle yükselmiştir. Yapılan çalışmalarda idrarda β_2 mikroglobulin artışının perinatal hipoksinin tanısında ve prognozunun tahmininde kullanılabileceği gösterilmiştir (40).

Karaciğerde asfiksiye bağlı hepatosit kaybı olduğu ve özellikle ilk 3-4 günde alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz ve laktat dehidrogenaz düzeylerinin yükselmesi; ayrıca hipoglisemi, koagülasyon tetkiklerinde uzama olabileceği; safra kesesinin gerilmesine bağlı kolestatik sarılık ve barsak iskemisine bağlı nekrotizan enterokolit tablolarının gelişebileceği de bilinmektedir (19, 40).

Ağır asfiktik yeni doğanlarda K vitaminine cevap vermeyen dissemine intravasküler koagülasyon gelişebilmektedir. Asfiktik yenidoğanlarda rastlanan trombositopeninin, trombositlerin dolaşımdaki ömrünün kılmasına ve kemik iliğinde yapımının azalmasına

bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, asfiktik yenidoğanlarda kord kanında normoblast sayısında artış da görülmektedir (19, 40).

Ağır asfiksizde görülen metabolik ve solunumsal asidoza ek olarak hipoglisemi, hipokalsemi, hiponatremi, hiperamonemi sıklıkla beklenen metabolik değişikliklerdir. Ayrıca atriyal natriüretik hormon sekresyonu, serumda ksantin türevleri, serum laktat dehidrogenaz yüksekliği izlenebilir. Hipoglisemi karbonhidrat metabolizmasındaki değişikliklere; hiponatremi uygunsuz ADH salınımına bağlı olarak gelişir. Hipernatreminin artan protein katabolizması ve hipoksiye sekonder gelişen karaciğer fonksiyon bozukluğuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Ksantin türevleri ve ürik asit artışı ise asfiksizde artan pürin yıkımı ile açıklanmaktadır (13, 40).

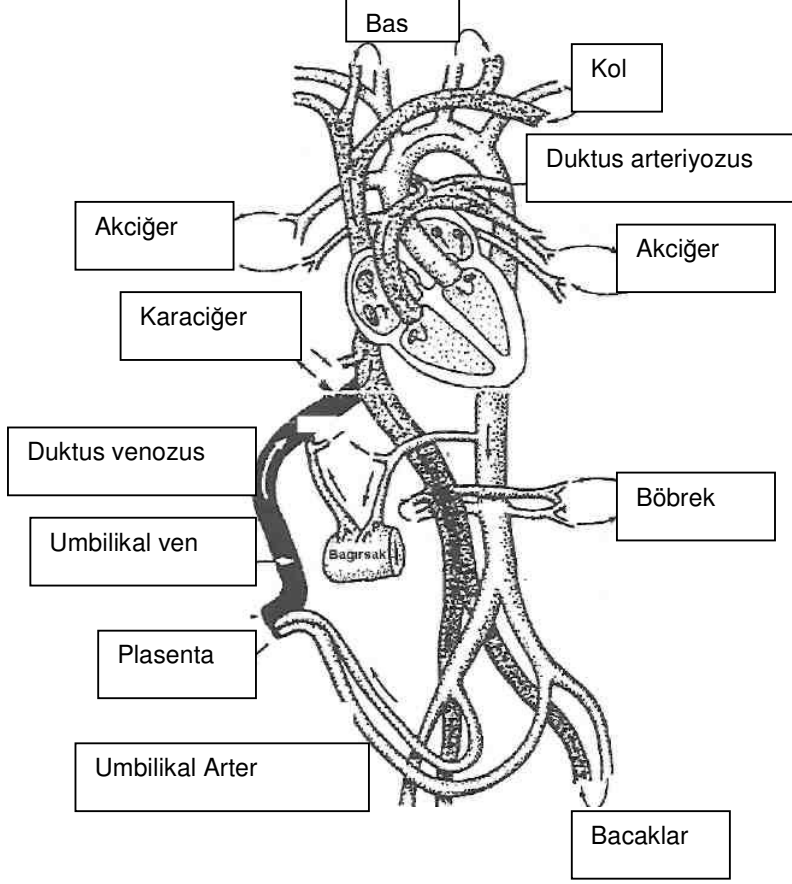
Asfiksiye yanıt olarak katekolamin, glukokortikoid, renin, vazopresin ve eritropoetin sentezinde hızlı bir artış olur. Ayrıca ağır asfiksi sonucunda sürrenal bezlerde kanama olabildiği de bilinmektedir. Nadir de olsa çift taraflı kanamaya sekonder sürrenal yetmezlik de karşılaşılabilecek sorunlar arasındadır (13, 19).

2.2 PERİNATAL ASFİKSİ VE KALP FONKSİYONLARI

2.2.1 Fetal dolaşım

Fetal dolaşım birçok yönü ile yenidoğandaki dolaşımdan farklılıklar gösterir. Bütün bu farklılıklar gaz değişiminde de görülür. Fetüsde, gaz ve besin maddelerinin değişimini plasenta üstlenmiştir. Fetal dolaşımda dört adet şant vardır: Plasenta, duktus venozus, duktus arteriozus ve foramen ovale. Plasenta, sağ (RV) ve sol ventriküler (LV) outputun yaklaşık %55'ini alır ve fetüsde en düşük vasküler dirence sahiptir (41). Süperior vena cava beyin ve vücudun üst kısmının drenajını sağlarken, inferior vena cava vücudun alt kısmından ve plasentadan gelen kanı toplar (41, 42). Fetal dolaşımda umbilikal venden gelen yüksek oranda oksijenize kan duktus venozus yolu ile inferior vena cavaya aktarılmaktadır. Dolayısı ile inferior vena cavada ölçülen oksijen saturasyonu daha fazladır. Fetüsde RV fonksiyon olarak daha baskındır. Ventriküler outputun %55'i RV tarafından sağlanırken %45'i LV tarafından sağlanır (42). Süperior vena cavadan gelen kanın tamamı ve inferior vena cavadan gelen kanın da yaklaşık 2/3'ü RV'de toplanır. 1/3'lük kısım ise foramen ovale yolu ile sol atriyuma oradan da LV'ye geçer. RV'den pulmoner artere atılan kanın büyük kısmı ise duktus arteriozus yolu ile aortaya oradan da plasentaya geçer (Şekil-1).

Şekil-1: Fetal dolaşım



2.2.2 Doğumla birlikte dolaşımında olan değişiklikler

Doğum sonrası dolaşımında meydana gelen esas değişiklik, gaz değişiminin placentadan akciğerlere kaymasıdır. Plasental dolaşım sonlanırken akciğer dolaşımı başlar. Umbilikal kordun kesilmesi ile birlikte; sistemik vasküler rezistans artar ve placentadan dönen kanın kesilmesi deneniyle duktus venozus kapanır (43). Akciğerlerin açılması ile pulmoner vasküler rezistans azalır, pulmoner kan akımı artar ve sonuçta pulmoner arter basıncı düşer. Ayrıca, sol atriyum basıncının yükselerek sağ atriyum basıncı ile eşitlenmesi sonucu foramen ovalenin fonksiyonel kapanması gerçekleşir (41). Sol atriyum basıncı, artmış pulmoner venöz dönüşü bağlı artarken, sağ atriyum basıncı duktus venozusun kapanmasına bağlı olarak düşer (42). Duktus arteriozus ise artmış arteriyel oksijen saturasyonuna bağlı olarak önce 10-15 saat arasında fonksiyonel, 2-3 hafta içerisinde de anatomik olarak kapanır (41).

2.2.3 Normal oksijen saturasyonunda kalp fonksiyonları ve dolaşım

Genel olarak kalbin fonksiyonunu en iyi şekilde gösteren kriter kalp debisidir (kardiyak output). Kalp debisi: Atım hacmi X Kalp hızı formülü ile hesaplanır (44). Atım hacmi miyokardın kasılma işlevi hakkında fikir verir, kalp hızından ve kanı pompalayabilmesi için yapması gereken işten etkilenir (önyük: preload ve ardyük: afterload) (42, 44). Önyük, kasılma öncesi istirahat halindeki miyofibrilin uzunluğu olarak tanımlanabilir. Diğer bir deyişle, önyük miyofibrili uzatmak için gerekli olan güçtür. Bu tanım çalışan kalbe uyarlandığında önyük diyastol sonu ventriküler hacim olur. Ardyük ise miyofibrillerin kasılırken karşı koyduğu güçtür (44). Sıklıkla arter basıncı veya direnci ardyükün ölçüsü olarak kullanılır (44, 45). Normal fizyolojik koşullarda term yenidoğanlarda kardiyak output 480 ml/dakika/kg'dır (45). Fetüste kardiyak outputun %55'i vücuda dağılırken, %45'i plasentaya gider. Ayrıca pompalanan kanın %30'u iskelet sistemi, kas, deri ve yumuşak dokuya ulaşırken ancak %11 kadari akciğerlere ulaşır (45). Ortamdaki oksijen oranı normal ise bu durumda; kardiyak outputun %3'ünü beyin, %2.6'sını kalp, %2.6'sını ince barsak, %2.3'ünü böbrekler ve %0.006'sını da böbrek üstü bezleri alır (46). Günümüzde ventrikül performansını değerlendirmek için halen en sık kullanılan ölçümler; ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalmadır (FS). Bu ölçümler M-mode ekokardiyografi ile, ventrikülün kısa eksenindeki değişikliklerin incelenmesi ile yapılır (44). FS için normal değerler 0.36 ± 0.04 iken, EF'nin 0.6'dan büyük olması gerekmektedir (47). Son yıllarda; M-mode ekokardiyografi yöntemi ile hesaplanabilen miyokard performans indeksi (MPI) ve doku Doppler ekokardiyografi ile belirlenebilen Tei indeksi de miyokardiyal fonksiyonları göstermek amacıyla kullanılmaya başlanmıştır.

2.2.4 Asfiksinin kalp fonksiyonları ve fetal dolaşım üzerindeki etkileri

Anne kanındaki oksijen basıncında yaklaşık 40 mmHg'lık bir düşüş, fetüste 10-12 mmHg'lık azalma ile sonuçlanır. Bu da fetüste kalp hızında düşüşe ve arter kan basıncında artışa yol açar. Ancak normal kan pH'sının sağlanabildiği durumlarda bu olaylar kalp debisinde değişikliğe neden olmazlar (45). Hipoksiye asidozun eşlik ettiği durumlarda kalp debisi yaklaşık %20 oranında azalır (48). Fetal kan akımında %40 azalma oluncaya kadar umbilikal kan akımında herhangi bir bozulma saptanmaz (46, 48). Fetal hipoksi, umbilikal ven akımının yeniden dağılımına da eşlik eder. Hipokside, karaciğeri duktus venozus aracılığı ile bypass eden kan oranı %55'den %65'e yükselir (46). Bu da fetüs için gerekli oksijen

miktarında azalma ile sonuçlanır. Ek olarak, beyin ve kalp için gerekli kan akımını sağlamak amacıyla, foramen ovale aracılığı ile sol ventriküle geçen kan miktarı artırılır (46, 48). Hipoksemi boyunca, vena cava inferiordan kalbe dönen kan miktarı %50 azalır. Hipoksemi ve asfiksi kalp hızı ve kalp debisinde azalmaya neden olur (48). Arter kan basıncı ve böylece ardyükte meydana gelen artış stroke volümde de hafif bir yükselişe yol açabilir. Bu durumda kalp, gerekli oksijen miktarını karşılayabilmek amacı ile koroner ve miyokardiyal kan akımlarını artırarak oksijen salınımını artırır (44, 48). Ayrıca, ağır hipoksemide, miyokard beslenmesinin bozulmasına bağlı olarak EF ve FS de kötü yönde etkilenmektedir (44). Yapılan bir çalışmada ise MPI ve Tei indeksi, asfiktik yenidoğanlarda sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (38).

3. KALP FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

3.1 Sol ve sağ ventrikül fonksiyonlarının ekokardiyografi ile değerlendirilmesi

Sol ventrikülün görüntülenmesi için en uygun transduser pozisyonu, sternumun sol kenarında 3-4. interkostal aralıktır. Bu pozisyonda ultrason dalgası genellikle ventriküller arası septuma ve sol ventrikül arka duvarına dik olarak yönelmektedir (49). Apikal pozisyonlar apeksin görüntülenmesi için kullanılırlar, buna karşın sol ventrikülün diğer bölümlerinin endokard sınırları bu pozisyonda iyi görüntülenemez (47).

3.2 M-Mode ekokardiyografi ile ölçülen değerler

M-mode ölçümlerinden hesaplanan sistolik ve diyastolik sol ventrikül fonksiyon incelemeleri kolay ve hızlı bir şekilde yapılabildiğinden yaygın olarak kullanılmaktadır. M-mode ekokardiyografiyle yapılabilen başlıca ölçümler şunlardır:

Sol ventrikül iç çapları: Sol ventrikülün büyüklüğü ve kasılmasını değerlendirebilmek için diyastol ve sistol sırasında sol ventrikül iç çaplarının ölçülmesi gerekir. Bu ölçüm M-mode yöntemiyle, bazen de iki boyutlu yöntemle yapılır. Arka mitral yaprakçığının hemen altından ölçümler yapılır. Diyastolik çap, diyastol sırasında sol ventrikül arka duvarı ile ventriküller arası septumun endokardı arasındaki en geniş uzaklıktır. Genellikle atriyum kasılmasından hemen sonra ölçülür. Sistolik çapı alırken de bu ikisi arasındaki en kısa uzaklık

dikkate alınır. Sol ventrikül iç çaplarıyla ilgili normal değerler yaş, ağırlık, boy, ırk, cinsiyet, kalp hızı, solunum gibi çeşitli faktörlerle değişiklik gösterir (47).

Fraksiyonel kılalma (FS): M-mode veya iki boyutlu ekokardiyografi ile ölçülebilir.

$$FS = \frac{LVDSG - LVSSG}{LVSSG}$$

LVDSG

Formülü ile hesaplanabilir. Bunun için sol ventrikül sistol (LVSSG) ve diyastol sonu genişliğinin (LVDSG) bilinmesi gereklidir. Çocuklarda fraksiyonel kılalma yaş ilerlemesine paralel olarak meydana gelen kalp hızı değişikliklerinden bağımsızdır. FS'nin normal değeri 0.36 ± 0.04 'dür. Ventrikül hareket bozukluğu mevcut olduğunda linear çap daha az güvenilirdir (50).

Ejeksiyon fraksiyonu (EF): LV fonksiyonlarını değerlendirmede ejeksiyon fraksiyonu değerli bir metottur. Bunun için sistol sonu (LVSSH) ve diyastol sonu (LVDSH) ventrikül hacimlerinin hesaplanması gereklidir.

$$EF = \frac{LVDSH - LVSSH}{LVSSH} \times 100$$

LVDSH

Sol ventrikül hacmi, sol ventrikülün M-mode ölçümlerinden hesaplanabilir. Sol ventrikül hacmini hesaplamada çeşitli yöntemler mevcuttur. Bu yöntemlerden Teichholz metodu ile sol ventrikül volümü güvenilir bir şekilde hesaplanabilir (51). Özellikle, uyumsuzluk bulunan vakalarda, M-mode verilerinden LV hacminin hesaplanmasında Teichholz metodunun kullanılması önerilmiştir (51). Teichholz tekniğinde, aşağıdaki formül kullanılarak uzun aksın kısa aksa (D) olan oranında meydana gelen değişiklikler düzeltilmektedir.

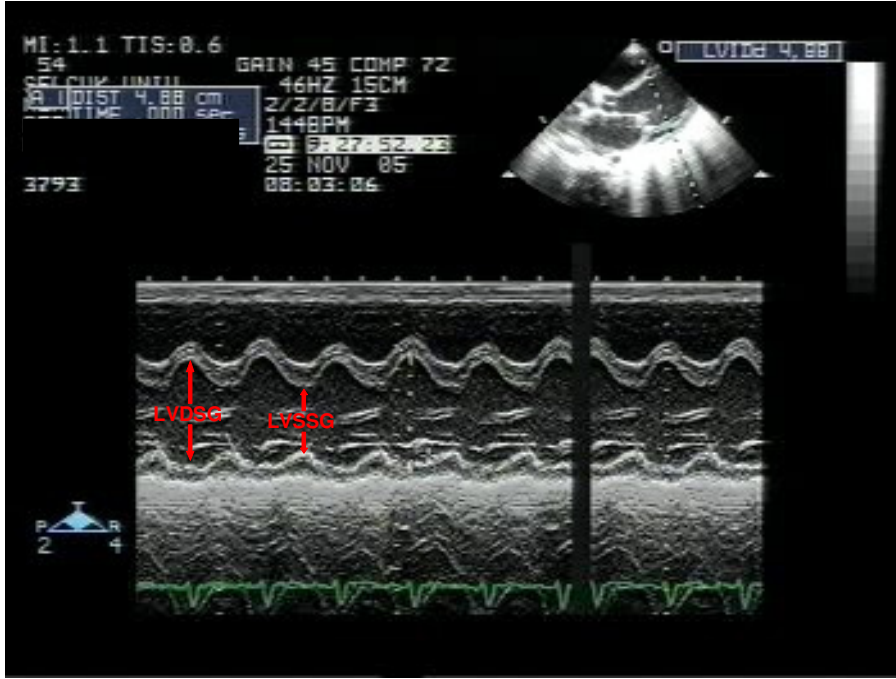
$$V = \left(\frac{7.0}{2.4 + D} \right) (D)^3$$

Bu metodun LV hacminin hesaplanmasında kullanılan diğer M-mode yöntemlerinden daha güvenilir olduğu ispat edilmiştir. Sistol sonu ve diyastol sonu hacimler ve EF bu formülle hesaplanabilir. Atım hacmi, sistol ve diyastol sonu hacimleri arasındaki farktır (47, 50).

EF değerleri kalp hızından, kontraktiliteden, önyükten ve ardyükten etkilenir. Ekokardiyografi ile EF ölçümlerinin birkaç kez tekrarlanıp ortalama değerlerinin alınması daha doğru bir yaklaşımdır. $EF > 0.6$ normal değer olarak kabul edilse de bu kesin bir değer değildir. Kullanılan yöntem ve cinsiyete göre farklı değerler söz konusudur. Koroner arter

hastalığı, sistemik hipertansiyon, miyokarditler, kardiyomiyopatiler, hipotiroidi, nöromusküler hastalıklar, sistemik lupus eritematozus gibi çok çeşitli durumlarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşük bulunabilir (47, 50). Şekil-2’de M-Mode ekokardiyografi ile EF ve FS’nin belirlenmesi görülmektedir.

Şekil-2: Sol ventrikül M-Mode ekokardiyografik ölçümleri



LVDSG: Sol ventrikül diyastol sonu genişliği, **LVSSG:** Sol ventrikül sistol sonu genişliği

3.3 Doppler ekokardiyografi ile ölçülen değerler

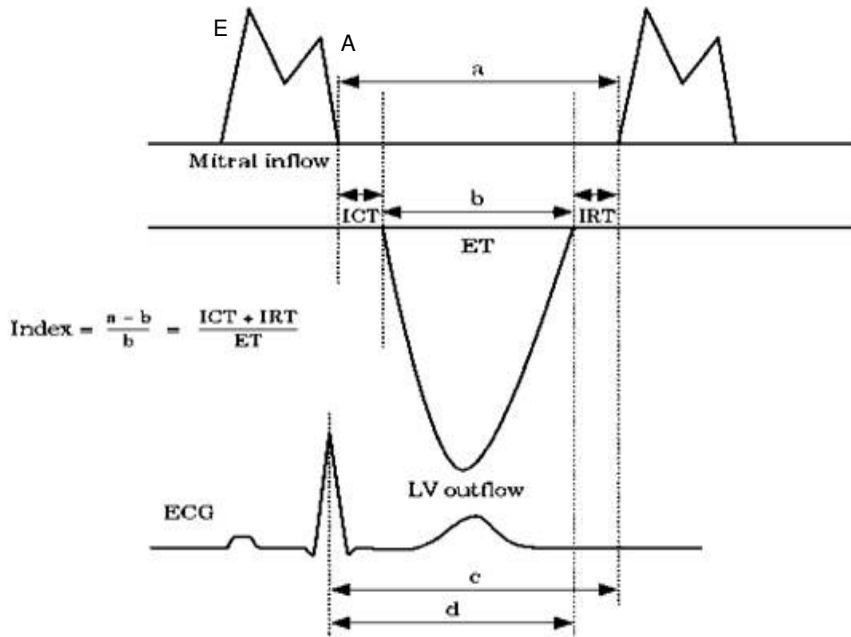
Mitral ve Triküspid Kapak Akımı: LV ve RV doluş şekilleri, pulsed-dalga Doppler ile mitral ve triküspid akım velosite kayıtları elde edilerek değerlendirilebilir. Mitral ve triküspid akımın değerlendirilmesinde kullanılan değişkenler şunlardır; diyastolik erken doluş peak velositesi (E), diyastolik geç doluş peak velositesi (A) ve bunların birbirine oranı (E/A) (52, 53, 54). Normal akım velosite kurveleri, yüklenme durumları, yaş ve kalp hızından etkilenmektedir. Yaşla birlikte E ve A’da artış görülürken, E/A oranı azalmaktadır (54).

İzovolumik kontraksiyon zamanı (IVCT): LV için, mitral kapağın kapanma noktası ile aort kapağının açılma noktası, RV için ise triküspid kapağın kapanma noktası ile pulmoner kapağının açılma noktası arasındaki horizontal uzaklıktır.

İzovolumik relaksasyon zamanı (IVRT): LV için, aort kapağının kapanma noktası ile mitral kapağın açılma noktası, RV için ise pulmoner kapağın kapanma noktası ile triküspid kapağın açılma noktası arasındaki horizontal uzaklıktır.

Miyokardiyal performans indeksi (MPI) (Tei indeksi): MPI (Tei indeksi) ilk kez Tei ve arkadaşları tarafından 1995 yılında dilate kardiyomyopati bir grup hastaya uygulanarak yayınlanmıştır (55). Bu indeks Doppler ekokardiyografik inceleme ile kolaylıkla elde edilebildiğinden ve ön-ardyük değişiklikleri, kalp hızı ve kan basıncı değişikliklerinden etkilenmediğinden klinik kullanımı oldukça kolaydır (55, 56). Kardiyak fonksiyonları değerlendirirken tek tek zaman aralıkları Doppler akım profillerinden kolaylıkla elde edilseler de kalp hızı ve yüklenmelere duyarlı oldukları için klinik kullanımları sınırlıdır. Bu yüzden Tei ve arkadaşlarının önerdiği MPI bu zorlukları ortadan kaldıracak bir metod olarak klinik kullanıma girmiştir. Şekil-3’de MPI’nin ölçümü ve EKG’ye uyarlanması gösterilmiştir.

Şekil-3: MPI ölçümü ve EKG’ye uyarlanması. (ICT=IVCT, IRT=IVRT, ET=Ejeksiyon zamanı)



MPI şu şekilde hesaplanabilir: $\text{MPI} = (a-b)/b$. Burada a parametresi; mitral veya triküspid kapaktan Doppler ekokardiyografi ile elde edilen diyastolik geç doluş peak velositesi (A) ile diastolik erken doluş peak velositesi (E) arasındaki mesafenin saniye cinsinden değerini ifade

etmektedir. Diğer bir parametre olan b ise aort veya pulmoner arter ejeksiyon zamanının yine saniye cinsinden değerini göstermektedir.

3.4 Doku Doppler ekokardiyografi ile ölçülen değerler

Bu yeni yöntem miyokarttan yansayan Doppler sinyallerine dayanarak kalp siklusu sırasında miyokard hareketinin kantitatif olarak değerlendirilmesi prensibine dayanmaktadır. İlk kez 1989 yılında Iseaz ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup 1992 yılında McDicken ve arkadaşları tarafından klinik kullanıma sokulmuştur (57). Miyokardın hareketi, yüksek genlikte ve düşük hızda sinyallerin yansımaya yol açarken bunun tersine eritrositlerin hareketi düşük genlikte ve kısmen yüksek hızda sinyallere neden olur. Klasik Doppler incelemelerinde, kan akım hızının lilmesi amaçlandığından dokulardan yansayan sinyallerin değil, kan havuzundan yansayanların kaydedilmesi gerekir. Miyokard hareketi transdusere doğru ise kırmızı, transduserden uzaklaşıyorsa mavi renktedir. Rengin parlak olması hareket hızındaki artışı yansıtır. Miyokard hareketiyle ilgili veriler spektral pulsed Doppler formatında da gösterilebilir ve miyokarda ait Doppler parametreleri ölçülebilir. Tipik bir spektral görüntüde sistol sırasında sol ventrikülün merkezine yönelen bir sinyal (Sm) ve diyastol sırasında merkezden uzaklaşan iki farklı sinyal (Em: erken diastolde, Am; geç diastolde) gözlenir. İzovolumik kontraksiyon ve relaksasyon zamanlarında da başka sinyaller kaydedilmektedir (58).

Miyokardiyal erken peak velositesi (Em): EKG'deki P dalgasından hemen sonra görülen ve doku Doppler ekokardiyografide de izoelektrik hattın altındaki ilk negatif dalgadır, diyastolun ilk dalgası olarak kabul edilir (59).

Atriyal sistol peak velositesi (Am): Diyastolik fazda, EKG'deki P dalgasından hemen sonra görülen ikinci negatif dalga olarak kabul edilir. Doku Doppler görüntülemede izoelektrik hattın altındaki ikinci negatif dalga velositesi olarak değerlendirilir (59).

Miyokardiyal sistolik dalga velositesi (Sm): Doku Doppler görüntülemede izoelektrik hattın üstündeki ilk pozitif dalga velositesi olarak değerlendirilir (57, 59).

İzovolumik kontraksiyon zamanı (IVCTm): Am dalgasının bitimi ile Sm dalgasının başlangıcı arasındaki mesafenin süre olarak lmdr (54, 59).

İzovolumik relaksasyon zamanı (IVRTm): Sm'nin sonu ile Em'nin başlangıcı arasındaki mesafenin süre olarak ölümüdür (54, 59).

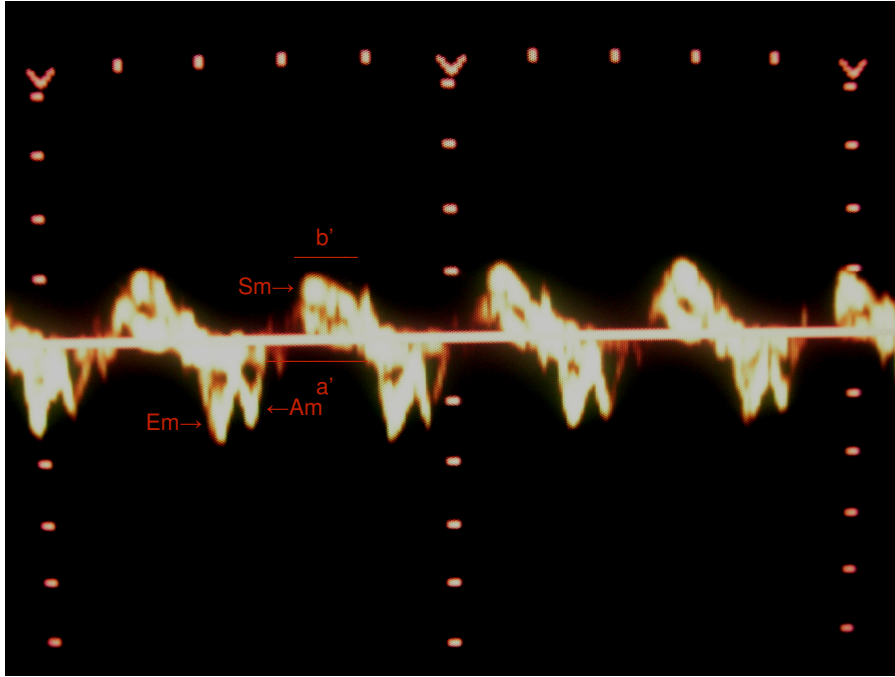
Miyokardiyal kontraksiyon zamanı (CTm): Sm dalgasının başlangıcı ile bitişi arasındaki mesafenin süre olarak lmdr (54, 59).

Tei İndeksi (Miyokard performans indeksi): Doku Doppler ile ölçülen bu indeks sistolik ve diyastolik miyokardiyal performansı gösterir. Tei indeksi çocuklarda pulsed Dopplerle elde edilen MPI sonuçlarına uyumluluk göstermektedir. Farklı olarak doku Doppler ile hesaplanmasının yararı, kontraksiyon ve relaksasyonun aynı kardiyak siklusta hesaplanabilmesidir (59).

$$\text{Tei indeksi: } \frac{a' - b'}{b'}$$

Formüldeki a' doku Doppler ekokardiyografi ile ölçülen A_m 'nin bitişi ile E_m 'nin başlangıcı arasındaki süre, b' ise S_m (miyokardiyal sistolik dalga velositesi)'nin başı ile bitişi arasındaki süredir (Şekil-4).

Şekil-4: Tei indeksinin doku Doppler ekokardiyografi ile hesaplanması



4. MATERYAL VE METOD

4.1 Çalışma grupları

Bu çalışmada, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi (S.Ü.M.T.F) Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne Temmuz 2007-2008 tarihleri arasında perinatal asfiksi nedeniyle yatırılarak takip edilen 20 term yenidoğan ve 50 sağlıklı term yenidoğanın, sağ ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları bir yıl boyunca, S.Ü.M.T.F Pediatrik Kardiyoloji Ekokardiyografi Laboratuvarı'nda M-Mode, Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi yöntemleri ile incelendi. Hastalar; 0-1 gün, 1-30 gün, 3-4 ay, 6-7 ay ve 11-12 ay zaman aralıklarında olmak üzere toplam 5 kez değerlendirildi. Her bir değerlendirmede tüm parametreler üç kez ölçüldü ve ortalamaları belirlendi. Çalışmaya başlamadan önce ailelerin ve hastanemiz etik kurulunun onayı alındı. Çalışmaya konjenital kalp hastalığı olan vakalar alınmadı. HİE tanı kriterleri, klinik ve laboratuvar verilerine dayanan Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Koleji kriterleri modifiye edilerek belirlendi (28, 29, 30):

Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının bulunması perinatal asfiksi olarak kabul edildi:

- 1- 5. dakika APGAR skorunun 5 veya altında olması (bakılabildiği takdirde 10. dakika APGAR'a da bakılacak).
- 2- Kord kanında veya doğumdan hemen sonra (en geç 1 saat içinde) bakılan arteriyel kan gazında $pH < 7$ ve baz defisitinin 12 mmol/L veya üzerinde olması.
- 3- 34. gebelik haftasının üstündeki bebeklerde klinik olarak hipoksik-iskemik ensefalopati bulgularının gözlenmesi (letarji, stupor, hipotoni, emme refleksinin olmaması, solunum düzensizliği, nöbetler).
- 4- Erken dönem multiorgan tutulumunun varlığı (aşağıdaki kriterlerden en az birinin olması):
 - a-Renal: Anüri veya oligürinin ($< 1 \text{ ml/kg/saat}$) 24 saatten daha uzun sürmesi ve serum kreatin değerinin $> 1,1 \text{ mg/dl}$ olması veya anüri/oligürinin 36 saatten uzun sürmesi veya rastgele bakılan serum kreatin değerinin $> 1,4 \text{ mg/dl}$ olması veya postnatal serum kreatin değerinin giderek artış göstermesi.
 - b-Kardiyovasküler: Yaşa göre normal arter kan basıncını sağlamak için 24 saatten daha uzun süren inotrop ajan kullanımını gerektiren hipotansiyonun varlığı veya ritim düzensizliğinin olması.
 - c-Pulmoner: Doğumdan sonraki ilk 4 saat içinde $> 40\%$ oksijen verilmesini gerektiren ventilatör desteğine ihtiyaç duyulması.

d-Hepatik: Doğumdan sonraki bir hafta içinde bakılan aspartat amino transferazın>100 IU/lit ve alanin aminotransferazın>100 IU/lit olması.

Cinsiyet, gestasyon haftası, doğum kilosu ve doğum şekli açısından çalışma grupları arasında sonuçları etkileyecek anlamlı bir farklılık bulunmadı ($P>0.05$) (Tablo-4). Ayrıca tüm kontrollerde her iki grup arasında ağırlık ve kilo alımı açısından da anlamlı bir fark bulunamadı ($P>0.05$).

Tablo-4: Vaka ve kontrol gruplarının genel özellikleri

	Vaka (n=20)	Kontrol (n=50)	P değeri
Cinsiyet (K/E)	12/8	29/21	$P>0.05$
Doğum kilosu (gr)	3036±191	3085±256	$P>0.05$
Doğum şekli (S/N)*	12/8	28/22	$P>0.05$
Gestasyon haftası	39.15±0.75	39.08±0.78	$P>0.05$

*S/N: S sezeryan, N spontan vajinal yol

Çalışmaya alınan hastaların hepsinde 5. dakika Apgar skoru 5'in altındaydı. Hastalara Sarnat evrelemesi uygulandığında; 20 vakanın 4'ü Sarnat Evre 3, 6'sı Evre 2 ve geri kalan 10 vaka Evre 1 ile uyumlu idi. İlk bir saat içinde 13 vakada (4'ü Sarnat Evre 3, 6'sı Sarnat Evre 2 ve 3'ü Sarnat Evre 1) bakılan arter kanında $pH<7$ ve baz defisiti>12 idi. Takiplerde 24 saatten uzun süren oligüri 5 vakada saptanırken (4'ü Sarnat Evre 3 ve 1'i Sarnat Evre 2) ilk bir saat içinde bakılan serum kreatinin değerinin 1,4 mg/dl'nin üzerinde olduğu vaka sayısı 14 idi. (4'ü Sarnat Evre 3, 5'i Sarnat Evre 2 ve 5'i Sarnat Evre 1). Bu grupta ortalama serum kreatinin değeri 1,52±0.07 olarak bulundu. Doğumdan sonraki ilk 4 saat içinde 3 hastada (3'ü de Sarnat Evre 3) >%40 oksijen verilmesini gerektiren ventilatör desteğine ihtiyaç duyuldu. Hipotansiyon 7 hastada tespit edilirken (4'ü Sarnat Evre 3, 3'ü Sarnat Evre 2), 3 hastada (3'ü de Sarnat Evre 3) geçici aritmi (2 hastada bradikardi ve 1 hastada da ventriküler ekstrasistol) tespit edildi. Toplam 18 hastada (4'ü Sarnat Evre 3, 6'sı Sarnat Evre 2 ve 8'i Sarnat Evre 1) doğumdan sonraki ilk gün içinde bakılan serum aspartat amino transferaz ve alanin aminotransferazın değerleri 100 IU/lit'nin üzerinde bulundu. Bu grupta ortalama serum aspartat amino transferaz değeri 119,3±0.4 IU/lit ve alanin aminotransferazın değeri 109,7±0.2 IU/lit bulundu. Ayrıca HİE tanısı konan hastalara 1. gün Sarnat evrelemesine ek olarak 1., 2., 3. ve 7. günlerde Thompson skorlaması da yapıldı (Tablo-5).

Tablo-5: Vaka grubunda Thompson skorlaması ve Sarnat evrelemesi

Vaka	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Thompson 1. gün	18	7	7	3	17	8	4	8	7	3	6	5	6	4	5	15	15	14	5	6
Thompson 2. gün	14	6	6	3	13	7	4	8	7	3	5	5	4	4	5	15	14	13	4	4
Thompson 3. gün	11	7	4	3	10	5	3	7	5	2	5	4	4	2	3	13	10	11	4	4
Thompson 7. gün	9	5	4	3	7	3	3	6	4	2	3	2	2	1	2	10	8	9	2	2
Sarnat	3	2	2	1	3	2	1	2	2	1	1	1	1	1	1	3	3	2	1	1

Vaka grubunda, HİE için belirlenebilen risk faktörleri ayrı ayrı not edildi. Tablo-6'da Sarnat evrelemesi ile risk faktörlerinin karşılaştırması görülmektedir.

Tablo-6: Vaka grubunda HİE için saptanabilen risk faktörleri ve doğum şeklinin Sarnat evrelemesine göre dağılımı

Risk faktörü	Hasta sayısı	Yüzde (%)	*Doğum şekli	Sarnat evresi
Toksemi (Eklampsi)	3	15	S-S-S	3-2-2
Servikal yetmezlik	1	5	S	1
Plasenta dekolmanı	1	5	S	3
Umbilikal kordon prolapsusu	2	10	N-N	2-1
Erken memran rüptürü	4	20	N-S-S-S	2-2-1-1
Uzamış doğum	3	15	N-N-N	1-1-1
Mekonyum ile boyalı amniyon sıvısı	2	10	S-S	1-3
Zorlu, forsepsli doğum	2	10	N-N	2-1
Fetal kalp atışlarında bozulma	2	10	S-S	3-1

*Doğum şekli: S sezeryan, N spontan vajinal yol

4.2 Ekokardiyografik inceleme

Hasta ve kontrol grubunun sağ ve sol ventrikül fonksiyonları geleneksel ve doku Doppler yöntemleri ile incelenmiştir. Ekokardiyografik incelemeler Hawlett-Packard Sonos 5500 ekokardiyografi cihazı ve 5-12 MHz'lik proplar kullanılarak yapılmıştır. Ekokardiyografik incelemeler, Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerdiği standart görüntüleme teknikleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir (60). Tüm görüntüler daha sonra tekrar incelenebilmek amacı ile video-teypte kaydedilmiştir. Ölçümler her hasta için üçer kez yapıp ortalamaları alınmıştır.

Doku Doppler ekokardiyografik incelemeler, pulsed Doppler ile apikal dört boşluk pozisyonunda yapıldı. Sample volüm (2-5 mm), mitral ve triküspid anulusun septal ve lateral kenarlarına yerleştirildi ve sinyal kalitesini optimale getirmek için Doppler ışınları miyokard duvar segmentine mümkün olduğunca paralel hale getirildi. Doppler ışınları ile ventrikülün longitudinal hareketi arasındaki açı mümkün olduğunca küçük tutulmaya çalışıldı. Doppler velositesinin strip chard kayıtları, 50 mm/s ve 5 ms time rezolüsyonunda alındı. Doppler sinyal kalitesi; Nyquist limiti 10-30 cm/s'ye ve sweep speed en az 100 mm/s'ye indirilerek elde edildi.

Sol ventrikül M-Mode ekokardiyografik ölçümleri:

Ejeksiyon fraksiyonu (EF): Ejeksiyon fraksiyonu hesaplanmasında hacimler kullanıldı:

$$EF = \frac{LV \text{ diyastol sonu hacmi} - LV \text{ sistol sonu hacmi}}{LV \text{ diyastol sonu hacmi}} \times 100$$

LV diyastol sonu hacmi

Fraksiyonel kısalma (FS): Fraksiyonel kısaltmayı hesaplamak için çap ölçümleri kullanıldı.

$$FS = \frac{LVDSG - LVSSG}{LVDSG}$$

LVDSG

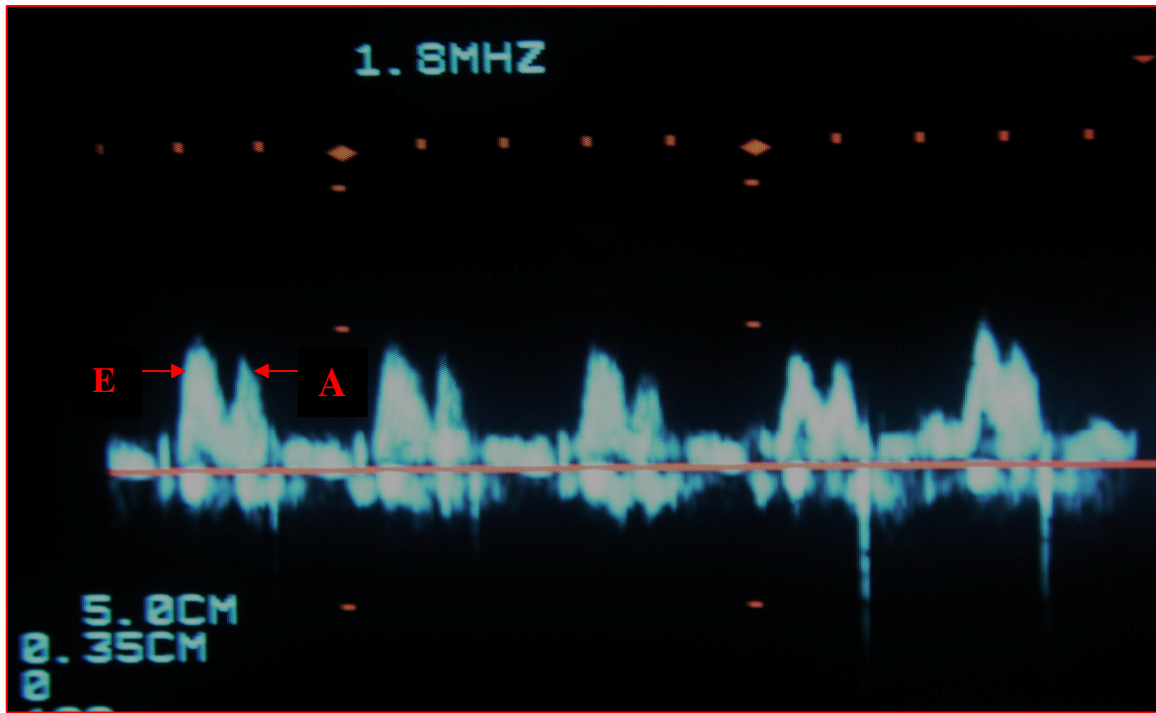
LVDSG=Sol ventrikül diyastol sonu kavite genişliği

LVSSG =Sol ventrikül sistol sonu kavite genişliği

Doppler ekokardiyografik ölçümleri:

Mitral ve Triküspid kapak akımları (E-A): Mitral ve triküspid akım, apikal 4-boşluk pozisyonda, sample volüm mitral ve triküspid kapağın uç kısmına konularak pulsed Doppler ile alındı. Işının kan akımına paralel gelmesinde renkli Doppler yol gösterici olarak kullanıldı (52). Diyastolik erken doluş peak velositesi (E), diyastolik geç doluş peak velositesi (A) ve bunların birbirine oranı (E/A) değerlendirildi (Şekil-5, 6) (52, 53, 54).

Şekil-5: Mitral kapaktan elde edilen diyastolik erken doluş peak velositesi (E) ve diyastolik geç doluş peak velositesi (A)



Şekil-6: Triküspid kapaktan elde edilen diyastolik erken doluş peak velositesi (E) ve diyastolik geç doluş peak velositesi (A)



Aort ve pulmoner arter ejeksiyon zamanları: Aort ve pulmoner kapağın açılışından kapanışına kadar geçen süre olarak değerlendirildi (61).

Miyokard performans indeksi (MPI): $MPI = (a-b)/b$ formülü ile hesaplandı. Burada a: Diyastolik geç doluş peak velositesi (A) ile diyastolik erken doluş peak velositesi (E) arasındaki mesafenin süre olarak ölçümünü gösterirken, b: Aort veya pulmoner arter ejeksiyon zamanını temsil etmektedir (55, 56).

Doku Doppler ekokardiyografik ölçümleri:

Doku Doppler ekokardiyografik incelemeler, pulsed Doppler ile apikal dört boşluk pozisyonda yapıldı. Sample volüm (2 mm), mitral kapağın LV duvarı, triküspid kapağın da RV duvarı ile birleşme yerine ve septumun bazal kısmına konuldu (56).

Miyokardiyal erken peak velositesi (Em): Doku Doppler ekokardiyografik incelemede izoelektrik hattın altında, EKG'de P dalgasından hemen sonrasına tekabül eden ilk negatif dalganın velositesi olarak ölçüldü (59).

Atriyal sistol peak velositesi (Am): Diyastolik fazda, EKG'deki P dalgasından hemen sonra görülen, doku Doppler incelemesinde ikinci negatif dalganın velositesi olarak değerlendirildi (59).

Miyokardiyal sistolik dalga velositesi (Sm): Doku Doppler görüntülemesinde izoelektrik hattın üstündeki ilk pozitif dalganın velositesi olarak ölçüldü (57, 59).

Em/Am: Doku Doppler görüntülemesinde izoelektrik hattın altındaki ilk negatif dalga velositesinin (Em), ikinci negatif dalga velositesine (Am) bölünmesi ile elde edildi.

E/Em oranı: Diyastolik erken doluş peak velositesinin (E), doku Dopplerde elde edilen Em dalgasına bölünmesi ile hesaplandı.

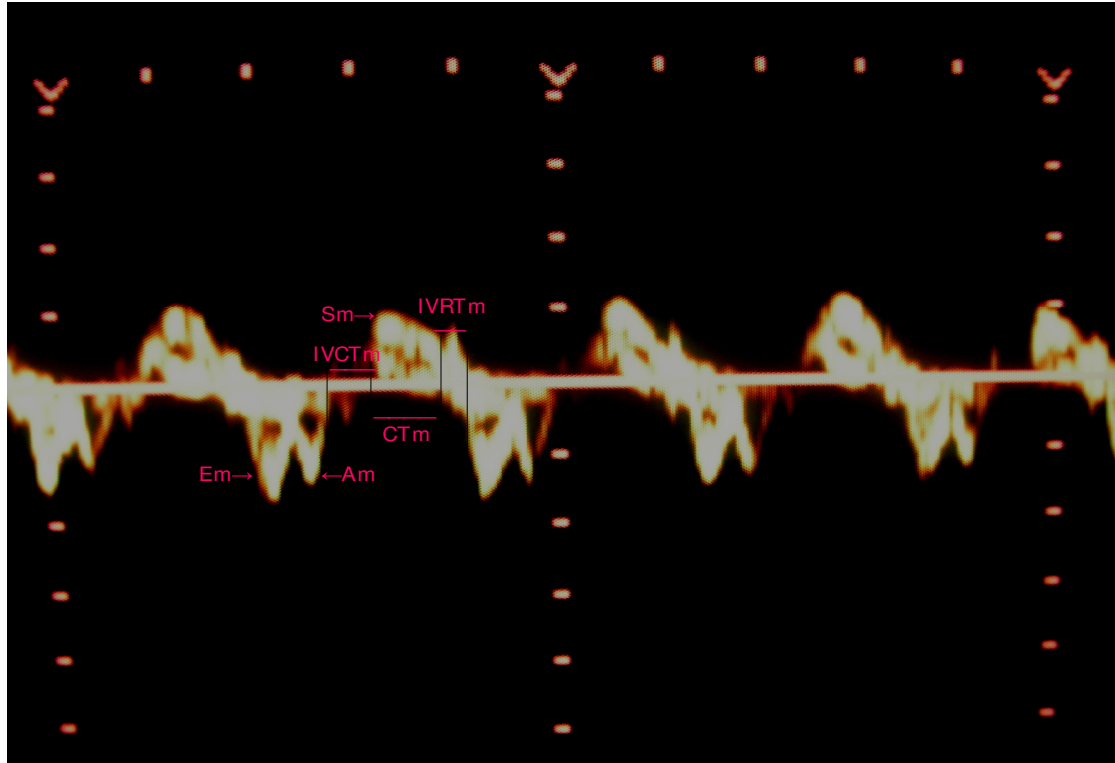
İzovolumik kontraksiyon zamanı (IVCTm): Am dalgasının bitimi ile Sm dalgasının başlangıcı arasındaki mesafe süre olarak ölçüldü (54, 59).

İzovolumik relaksasyon zamanı (IVRTm): Sm'nin sonu ile Em'nin başlangıcı arasındaki mesafe süre olarak ölçüldü (54, 59).

Miyokardiyal kontraksiyon zamanı (CTm): Sm dalgasının başlangıcı ile bitişi arasındaki mesafe süre olarak ölçüldü (Şekil-7) (54, 59).

IVCTm/CTm: Am'nin sonu ile Sm'nin başlangıcı arasındaki sürenin (IVCTm), Sm dalgasının başlangıcı ile bitişi arasındaki süreye (CTm) oranı olarak değerlendirildi.

Şekil-7: Doku Doppler ekokardiyografi ile ölçülen değerler



Tei İndeksi: LV için Tei indeksi: $\frac{a' - b'}{b'}$ formülü ile hesaplandı.

Formüldeki a' doku Doppler ekokardiyografi ile ölçülen Am'nin bitişi ile Em'nin başlangıcı arasındaki süre, b' ise Sm (miyokardiyal sistolik dalga velositesi)'nin başı ile bitişi arasındaki süre olarak ölçüldü (Şekil-7).

4.3 İstatistiksel inceleme

Bulgular ortalama \pm standart sapma (SD) olarak verildi. İstatistik olarak SPSS 13.0 versiyonu kullanıldı. Vaka ve kontrol grubunun bire bir karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri için $P \leq 0.05$ alındı. Grupların zamanla olan ilişkisini göstermek için tekrarlı ölçümlerde varyans analizi uygulandı. Anlamlı fark bulunan ($P \leq 0.05$) parametrelere Posthoc Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon işaretli sine testi yapıldı. Burada da anlamlılık değeri $P \leq 0.05$ olarak belirlendi.

5. BULGULAR

5.1 Sol ventrikül M-Mode ekokardiyografik ölçümleri

M-mode ekokardiyografik incelemede, vaka ve kontrol grubunun EF ve FS ile ölçülen sol ventrikülün sistolik fonksiyonları normal sınırlarda bulundu. Vaka ve kontrol grubu arasında EF ve FS açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($P > 0.05$). Yaş ilerledikçe, her iki grupta hem EF hem de FS'de tedrici bir artış olduğu ancak bu artışın anlamlı olmadığı görüldü ($P > 0.05$) (Tablo-7).

Tablo-7: Vaka ve kontrol grubunda EF ve FS'nin ortalama ve P değerleri

	1. İnceleme		2. İnceleme		3. İnceleme		4. İnceleme		5. İnceleme	
	EF	FS	EF	FS	EF	FS	EF	FS	EF	FS
Vaka	0.75 \pm 0.07	0.41 \pm 0.06	0.77 \pm 0.07	0.44 \pm 0.06	0.79 \pm 0.04	0.49 \pm 0.06	0.80 \pm 0.04	0.51 \pm 0.07	0.82 \pm 0.03	0.57 \pm 0.08
Kontrol	0.76 \pm 0.09	0.43 \pm 0.08	0.75 \pm 0.08	0.43 \pm 0.07	0.079 \pm 0.06	0.46 \pm 0.06	0.79 \pm 0.06	0.48 \pm 0.08	0.81 \pm 0.03	0.55 \pm 0.08
P değeri	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05

EF: Ejeksiyon fraksiyonu **FS:** Fraksiyonel kısalma

5.2 Sol ventrikül Doppler ekokardiyografik ölçümleri

Tüm incelemelerde, vaka ve kontrol gruplarında mitral kapak diyastolik erken doluş peak velositesinin (E), diyastolik geç doluş peak velositesinden (A) daha yüksek olduğu saptandı. Yine her iki grupta da E ve A dalga velositelerinin takiplerde zamanla giderek anlamlı olarak arttığı bulundu ($P<0.05$). Ancak, vaka (E: 69.5 ± 15.6 , A: 62.4 ± 19.3) ve kontrol grupları (E: 59.4 ± 12.4 , A: 49.8 ± 11) arasında anlamlı farklılık sadece 2. incelemede saptandı. Vaka grubunun E ve A dalga velositeleri ortalaması kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti (sırası ile $P=0.01$ ve $P=0.02$). E/A oranı açısından gruplar arasında hiçbir incelemede anlamlı fark bulunamadı. Yine E/A oranında zamanla anlamlı değişiklik tespit edilmedi. ($P>0.05$). Aort ejeksiyon zamanı, 1. ve 5. incelemelerde vaka grubunda (0.213 ± 0.025 ve 0.221 ± 0.021) kontrol grubuna (0.236 ± 0.035 ve 0.231 ± 0.037) göre anlamlı olarak daha kısa bulundu (her ikisi için $P=0.03$) (Tablo-8).

Tablo-8: Sol ventrikül Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilen parametreler ve P değerleri

		Vaka	Kontrol	P değeri
1. İnceleme	E (cm/sn)	57.7 ± 13.9	58.4 ± 8.7	$P>0.05$
	A (cm/sn)	51.1 ± 13.9	52.2 ± 9.6	$P>0.05$
	E/A oranı	1.1 ± 0.4	1.1 ± 0.2	$P>0.05$
	Aort ET	0.213 ± 0.025	0.236 ± 0.035	$P=0.03$
2. İnceleme	E (cm/sn)	69.5 ± 15.6	59.4 ± 12.4	$P=0.01$
	A (cm/sn)	62.4 ± 19.3	49.8 ± 11	$P=0.02$
	E/A oranı	1.2 ± 0.3	1.2 ± 0.2	$P>0.05$
	Aort ET	0.233 ± 0.025	0.235 ± 0.019	$P>0.05$
3. İnceleme	E (cm/sn)	78.7 ± 12	76.6 ± 14.5	$P>0.05$
	A (cm/sn)	69 ± 14.8	67.9 ± 15.8	$P>0.05$
	E/A oranı	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	$P>0.05$
	Aort ET	0.237 ± 0.015	0.236 ± 0.018	$P>0.05$
4. İnceleme	E (cm/sn)	87.4 ± 7.1	86.1 ± 15.4	$P>0.05$
	A (cm/sn)	74.6 ± 7.7	69.9 ± 10.6	$P>0.05$
	E/A oranı	1.1 ± 0.1	1.2 ± 0.1	$P>0.05$
	Aort ET	0.229 ± 0.025	0.230 ± 0.017	$P>0.05$
5. İnceleme	E (cm/sn)	91.4 ± 5.6	94.9 ± 10.1	$P>0.05$
	A (cm/sn)	78.5 ± 6.7	79.8 ± 7.9	$P>0.05$
	E/A oranı	1.1 ± 0.02	1.1 ± 0.02	$P>0.05$
	Aort ET	0.221 ± 0.021	0.231 ± 0.037	$P=0.03$

E: Mitral kapak diyastolik erken doluş peak velositesi **A:** Mitral kapak diyastolik geç doluş peak velositesi **Aort ET:** Aort ejeksiyon zamanı.

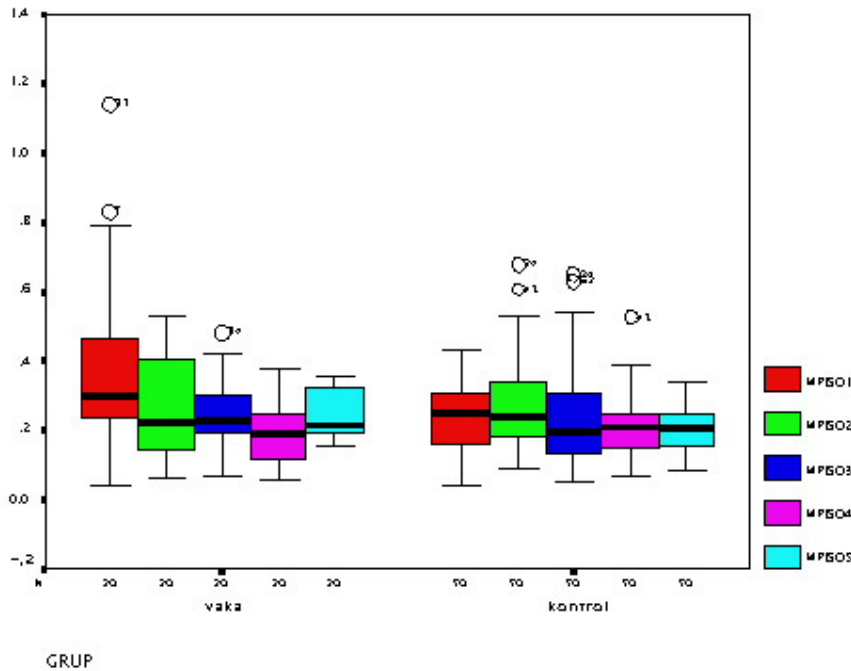
MPI ortalaması, 1. ve 5. incelemelerde vaka grubunda (0.38 ± 0.26 ve 0.24 ± 0.02) kontrol grubundan (0.23 ± 0.02 ve 0.2 ± 0.02) belirgin yüksek olup fark istatistiksel olarak anlamlıydı. P değerleri sırası ile 0.01 ve 0.03 olarak hesaplandı (Tablo-9). Her iki grupta da MPI değerlerinin zaman ile anlamlı değiştiği görüldü (Şekil 8). Vaka grubunda MPI, 1. inceleme (0.38 ± 0.26) ve 4. inceleme (0.19 ± 0.02) kıyaslandığında, hesaplanan değerlerin giderek azaldığı ve arada anlamlı fark olduğu bulundu ($P=0.03$). Kontrol grubunda ise MPI ortalamasının zamanla anlamlı şekilde değişmediği görüldü ($P>0.05$) (Şekil-8).

Tablo-9: Hasta ve kontrol grubunda sol ventrikül MPI değerleri ve zaman içindeki değişimleri

	1. İnceleme	2. İnceleme	3. İnceleme	4. İnceleme	5. İnceleme
Vaka MPI	0.38 ± 0.26	0.26 ± 0.14	0.24 ± 0.1	0.19 ± 0.02	0.24 ± 0.02
Kontrol MPI	0.23 ± 0.02	0.26 ± 0.12	0.22 ± 0.13	0.20 ± 0.02	0.2 ± 0.02
P değeri	$P=0.01$	$P>0.05$	$P>0.05$	$P>0.05$	$P=0.03$
İncelemeler					
	1-2		1-3	1-4	1-5
Vaka (P değeri)	$P>0.05$		$P>0.05$	$P=0.04$	$P>0.05$
Kontrol (P değeri)	$P>0.05$		$P>0.05$	$P>0.05$	$P>0.05$

MPI: Miyokard performans indeksi, $p \leq 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Şekil-8: Sol ventrikül için hesaplanan MPI'nin çalışma gruplarındaki zamanla değişimi



Vaka grubunda MPİ; Sarnat evrelemesine göre gruplandırılan hastalarda ayrı ayrı değerlendirildiğinde, Evre 3 grubunda 1., 2. ve 3. incelemelerde MPİ değerleri (0.53±0.01, 0.32±0.03, 0.28±0.01) kontrol grubuyla (0.23±0.02, 0.26±0.12, 0.22±0.13) kıyaslandığında P değerleri anlamlı olarak farklı bulundu (P=0.01, P=0.01, P=0.02). Sarnat evre 3 ve kontrol grupları arasında 4. ve 5. incelemelerde ise anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Evre 2 grubunda anlamlılık sadece ilk incelemede saptandı (P=0.01). Evre 1 grubunda kontrol grubuna göre tüm incelemeler boyunca anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (P>0.05). Sarnat evrelemesine göre gruplanan vaka grubu, tüm incelemeler boyunca MPİ değerleri kendi aralarında karşılaştırıldığında ise Evre 3 ve 2 grubunda MPİ ortalama değerinin zamanla anlamlı bir şekilde azaldığı görüldü. Evre 1 grubunda zamanla ilişkili anlamlı değişiklik bulunmadı (Tablo-10).

Tablo-10: Sarnat evrelemesine göre sınıflandırılan hasta ve kontrol grubunda sol ventrikül MPİ değerleri ve zaman içindeki değişimleri

	Sarnat evre 3 grubu			Sarnat evre 2 grubu			Sarnat evre 1 grubu		
	Evre 3 (n:4)	Kontrol	p değeri	Evre 2 (n:6)	Kontrol	p değeri	Evre 1 (n:10)	Kontrol	p değeri
1. İnceleme MPİ	0.53±0.01	0.23±0.02	P=0.01	0.34±0.01	0.23±0.02	P=0.01	0.22±0.01	0.23±0.02	P>0.05
2. İnceleme MPİ	0.32±0.03	0.26±0.12	P=0.02	0.24±0.03	0.26±0.12	P>0.05	0.24±0.08	0.26±0.12	P>0.05
3. İnceleme MPİ	0.28±0.01	0.22±0.13	P=0.02	0.25±0.04	0.22±0.13	P>0.05	0.21±0.11	0.22±0.13	P>0.05
4. İnceleme MPİ	0.18±0.03	0.20±0.02	P>0.05	0.20±0.03	0.20±0.02	P>0.05	0.20±0.01	0.20±0.02	P>0.05
5. İnceleme MPİ	0.24±0.01	0.20±0.02	P>0.05	0.24±0.01	0.20±0.02	P>0.05	0.22±0.01	0.20±0.02	P>0.05
	İncelemeler								
	1-2		1-3		1-4		1-5		
Evre 3 grubu (P değeri)	P=0.01		P=0.01		P=0.01		P=0.01		
Evre 2 grubu (P değeri)	P=0.03		P=0.03		P=0.02		P=0.03		
Evre 1 grubu (P değeri)	P>0.05		P>0.05		P>0.05		P>0.05		

P≤0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

5.3 Sol ventrikül doku Doppler ekokardiyografik ölçümleri

Vaka ve kontrol grubunda doku Doppler ekokardiyografi ile ölçülen; miyokardiyal erken peak velositesi (Em), atriyal sistol peak velositesi (Am) ve miyokardiyal sistolik dalga velositesi (Sm)'de zamanla anlamlı artış olduğu görüldü (Tablo-11). İlk incelemede Em, vaka grubunda (6.2±1.4cm/sn) kontrol grubuna (7.46±1.4cm/sn) oranla anlamlı olarak daha düşük bulundu (P=0.04). Am velositesi, 2. incelemede vaka grubunda (8.9±3.2cm/sn) kontrol grubundan (7.1±1.9cm/sn) anlamlı olarak daha yüksek bulunurken (P=0.02) aynı incelemede Sm, vaka grubunda (7.3±1.9cm/sn) kontrol grubundan (5.6±1.1cm/sn) anlamlı olarak daha yüksek saptandı (P=0.01). Em velositesi, 4. incelemede vaka grubunda (11.3±1.2cm/sn) kontrol grubundan (12.05±1.08cm/sn) anlamlı olarak daha küçük bulundu (P=0.01). Em ve Sm velositeleri 5. incelemede, vaka grubunda (12.5±1.1cm/sn ve 9.2±0.95cm/sn) kontrol grubundan (13.3±0.9 ve 9.9±0.79cm/sn) anlamlı olarak daha düşük bulundu.

Tablo-11: Sol ventrikülde, tüm incelemeler boyunca her iki grupta doku Doppler ekokardiyografi ile elde edilen parametreler

		Vaka	Kontrol	P değeri
1. İnceleme	Em (cm/sn)	6.2±1.4	7.46±1.4	P=0.04
	Am (cm/sn)	6.9±2.1	7.45±2.3	P>0.05
	Sm (cm/sn)	5.7±1.1	5.7±1.2	P>0.05
	LVIVCTm (sn)	0.048±0.021	0.046±0.022	P>0.05
	LVIVRTm (sn)	0.056±0.013	0.052±0.019	P>0.05
	LVCTm (sn)	0.206±0.093	0.193±0.087	P>0.05
2. İnceleme	Em (cm/sn)	8.6±2.6	7.5±1.5	P>0.05
	Am (cm/sn)	8.9±3.2	7.1±1.9	P=0.02
	Sm (cm/sn)	7.3±1.9	5.6±1.1	P=0.01
	LVIVCTm (sn)	0.049±0.035	0.047±0.019	P>0.05
	LVIVRTm (sn)	0.058±0.029	0.055±0.016	P>0.05
	LVCTm (sn)	0.225±0.081	0.244±0.091	P>0.05
3. İnceleme	Em (cm/sn)	9.9±1.2	9.9±1.8	P>0.05
	Am (cm/sn)	9.3±1.8	9.3±2.3	P>0.05
	Sm (cm/sn)	8.01±1.2	7.4±1.4	P>0.05
	LVIVCTm (sn)	0.045±0.016	0.046±0.021	P>0.05
	LVIVRTm (sn)	0.057±0.015	0.057±0.014	P>0.05
	LVCTm (sn)	0.218±0.094	0.226±0.075	P>0.05
4. İnceleme	Em (cm/sn)	11.3±1.2	12.05±1.08	P=0.01
	Am (cm/sn)	10.1±1.4	9.8±1.5	P>0.05
	Sm (cm/sn)	8.9±0.9	8.5±1.3	P>0.05
	LVIVCTm (sn)	0.048±0.013	0.047±0.015	P>0.05
	LVIVRTm (sn)	0.054±0.017	0.056±0.014	P>0.05
	LVCTm (sn)	0.226±0.087	0.231±0.079	P>0.05
5. İnceleme	Em (cm/sn)	12.5±1.1	13.3±0.9	P=0.01
	Am (cm/sn)	10.6±1.01	11.1±1.2	P>0.05
	Sm (cm/sn)	9.2±0.95	9.9±0.79	P=0.01
	LVIVCTm (sn)	0.047±0.011	0.046±0.017	P>0.05
	LVIVRTm (sn)	0.056±0.014	0.058±0.011	P>0.05
	LVCTm (sn)	0.231±0.091	0.223±0.077	P>0.05

Em velositesinin Am velositesine oranı (Em/Am) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Em/Am oranı yıl boyunca yapılan değerlendirmelerde vaka grubunda anlamlı değişiklik göstermezken, kontrol grubunda 4 ve 5. incelemede ilk incelemeye göre anlamlı bir artış olduğu görüldü (P=0.01) (Tablo-12).

Tablo-12: Hasta ve kontrol grubunda tüm incelemeler boyunca sol ventrikülde bakılan Em/Am oranları

	1. İnceleme	2. İnceleme	3. İnceleme	4. İnceleme	5. İnceleme
Vaka Em/Am	0.95±0.29	1.01±0.21	1.02±0.2	1.13±0.12	1.18±0.02
Kontrol Em/Am	1.05±0.28	1.1±0.33	1.1±0.28	1.24±0.22	1.207±0.104
P değeri	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
İncelemeler					
	1-2	1-3	1-4	1-5	
Vaka (P değeri)	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Kontrol (P değeri)	P>0.05	P>0.05	P=0.01	P=0.01	P=0.01

P≤0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

LVIVCTm/CTm oranı; 2., 3. ve 4. incelemelerde vaka grubunda (0.26±0.02, 0.24±0.02 ve 0.24±0.02) kontrol grubuna göre (0.23±0.02, 0.21±0.01 ve 0.21±0.01) daha büyüktü ve istatistiksel olarak da fark anlamlı bulundu (P=0.03, P=0.03 ve P=0.02). Diğer incelemelerde ise böyle bir ilişki görülmedi. LVIVCTm/CTm oranı açısından vaka grubunda zaman içinde yapılan incelemelerde anlamlı bir fark bulunmazken, kontrol grubunda zamanla anlamlı bir fark olduğu ve bu oranın zaman içinde anlamlı bir şekilde azaldığı (1. incelemede 0.26±0.02 ve son incelemede 0.21±0.01) görüldü (P=0.01) (Tablo-13).

Tablo-13: Vaka ve kontrol grubunda Sol ventrikül için LVIVCTm/CTm oranı ve takipler sırasında bulunan değerler

	1. İnceleme	2. İnceleme	3. İnceleme	4. İnceleme	5. İnceleme
Vaka LVIVCT m/CTm	0.25±0.02	0.26±0.02	0.24±0.02	0.24±0.02	0.22±0.02
Kontrol LVIVCT m/CTm	0.26±0.02	0.23±0.02	0.21±0.01	0.21±0.01	0.21±0.01
P değeri	P>0.05	P=0.03	P=0.03	P=0.02	P>0.05
İncelemeler					
	1-2	1-3	1-4	1-5	
Vaka (P değeri)	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Kontrol (P değeri)	P=0.01	P=0.01	P=0.01	P=0.01	P=0.01

P≤0.05 anlamlı kabul edildi.

Tei indeksi ise hasta grubunda kontrol grubuna göre yapılan tüm incelemelerde daha yüksek bulunmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo-14). Vaka grubunda bir yıl boyunca yapılan incelemeler kendi aralarında değerlendirildiğinde, Tei indeksinin takiplerde azaldığı, 1 ile 3. ve 1. ile 5. incelemeler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görüldü (P=0.03 ve P=0.02). Kontrol grubunda da ilk inceleme ile daha sonra yapılan incelemeler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (tümü için P=0.01). Bu grupta, 1. incelemede Tei indeksi ortalaması yüksek iken (0.53±0.1) diğer incelemelerde anlamlı olarak daha düşük olarak hesaplandı (0.46±0.1, 0.43±0.02, 0.41±0.01 ve 0.45±0.02) (Tablo-14).

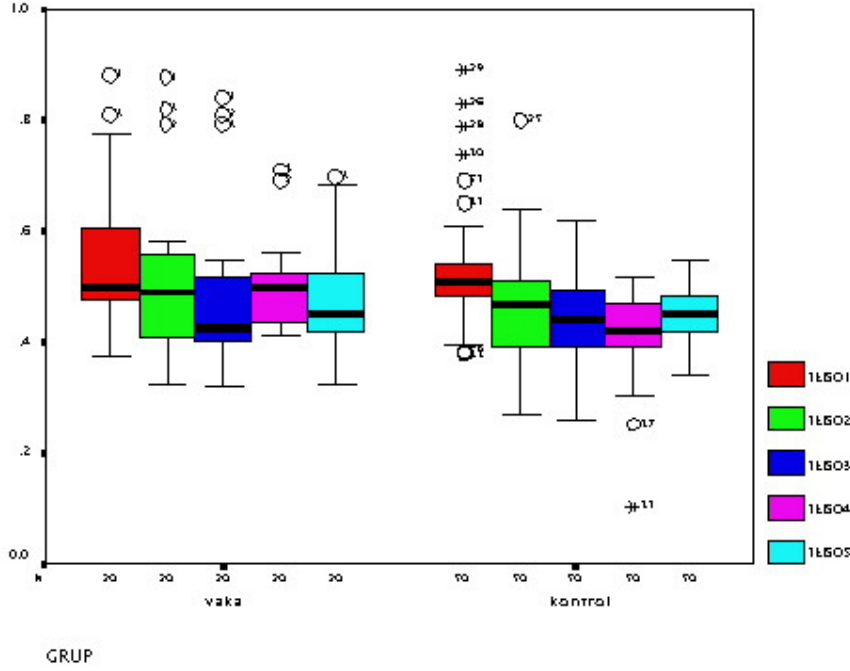
Tablo-14: Sol ventrikül için gruplara göre Tei indeksinin tüm incelemeler boyunca ortalama değerleri ve istatistiksel olarak anlamlılıkları

	1. İnceleme	2. İnceleme	3. İnceleme	4. İnceleme	5. İnceleme
Vaka Tei indeksi	0.55±0.13	0.51±0.15	0.48±0.15	0.49±0.02	0.46±0.01
Kontrol Tei indeksi	0.53±0.1	0.46±0.1	0.43±0.02	0.41±0.01	0.45±0.02
P değeri	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
	İncelemeler				
	1-2	1-3	1-4	1-5	
Vaka (P değeri)	P>0.05	P=0.03	P>0.05	P=0.02	
Kontrol (P değeri)	P=0.01	P=0.01	P=0.01	P=0.01	

P≤0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Tei indeksinin zamana göre grup içi değişimleri Şekil-9'da gösterilmiştir.

Şekil-9: Sol ventrikül için hesaplanan Tei indeksinin çalışma gruplarındaki zamanla değişimi



Sarnat evrelemesine göre sınıflandırılan vaka grubunda Tei indeksi değerlendirildiğinde, Evre 3 grubunda 1., 2., 3. ve 4. incelemelerde Tei indeksi değerleri (0.59 ± 0.2 , 0.59 ± 0.1 , 0.53 ± 0.2 , 0.55 ± 0.05) kontrol grubuyla (0.53 ± 0.1 , 0.46 ± 0.1 , 0.43 ± 0.02 , 0.41 ± 0.01) kıyaslandığında anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu (her biri için sırası ile $P=0.03$, $P=0.01$, $P=0.01$, $P=0.01$). Evre 2 grubunda ise kontrol grubu arasındaki anlamlılık 1., 2., 3. ve 4. incelemelerde saptandı (her biri için $P=0.01$, $P=0.01$, $P=0.03$ ve $P=0.01$). Evre 1 grubunda ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm incelemeler boyunca anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Ayrıca, Evre 3, Evre 2 ve Evre 1 grubunda Tei indeksinin, zaman içerisinde anlamlı bir şekilde azaldığı görüldü (Tablo-15).

Tablo-15: Sarnat evrelemesine göre sınıflandırılan hasta grubu ile kontrol gruplarındaki sol ventrikül Tei indeksi değerleri ve bu değerlerin zaman içindeki değişimi

	Sarnat evre 3 grubu			Sarnat evre 2 grubu			Sarnat evre 1 grubu		
	Evre 3 (n:4)	Kontrol	P değeri	Evre 2 (n:6)	Kontrol	P değeri	Evre 1 (n:10)	Kontrol	P değeri
1. İnceleme Tei indeksi	0.59±0.2	0.53±0.1	P=0.03	0.60±0.2	0.53±0.1	P=0.01	0.51±0.2	0.53±0.1	P>0.05
2. İnceleme Tei indeksi	0.59±0.1	0.46±0.1	P=0.01	0.53±0.1	0.46±0.1	P=0.01	0.45±0.08	0.46±0.1	P>0.05
3. İnceleme Tei indeksi	0.53±0.2	0.43±0.02	P=0.01	0.48±0.1	0.43±0.02	P=0.03	0.42±0.01	0.43±0.02	P>0.05
4. İnceleme Tei indeksi	0.55±0.05	0.41±0.01	P=0.01	0.51±0.03	0.41±0.01	P=0.01	0.42±0.01	0.41±0.01	P>0.05
5. İnceleme Tei indeksi	0.48±0.03	0.45±0.02	P>0.05	0.47±0.01	0.45±0.02	P>0.05	0.44±0.02	0.45±0.02	P>0.05
	İncelemeler								
	1-2		1-3			1-4		1-5	
Evre 3 grubu (P değeri)	P>0.05		P=0.03			P=0.03		P=0.02	
Evre 2 grubu (Pdeğeri)	P=0.02		P=0.01			P=0.02		P=0.01	
Evre 1 grubu (P değeri)	P=0.03		P=0.02			P=0.02		P=0.03	

P≤0.05 anlamlı kabul edildi.

5.4 Sol ventrikül Doppler ve doku Doppler ekokardiyografik ölçümlerinin birlikte değerlendirilmesi

Sol ventrikül Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi ölçümlerinin birlikte değerlendirilmesinde E/Em oranı kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda, tüm incelemelerde vaka grubunda hesaplanan E/Em oranı ortalamasının, kontrol grubundan büyük olduğu görüldü. Ancak, istatistiksel olarak sadece 1. incelemede P değeri sınırda anlamlı (P=0.05) olarak saptandı, diğerlerinde böyle bir anlamlılık saptanmadı (Tablo-16). Zaman içindeki değerlendirmede, vaka ve kontrol gruplarında E/Em ortalamasında zamanla azalmanın olduğu görüldü. Vaka grubunda bir yıllık takip periyodu boyunca 1. inceleme (9.6±3.2) ile diğer tüm incelemeler arasında anlamlı fark saptanırken (her biri için P değeri sırası ile P=0.03, P=0.03, P=0.01 ve P=0.01), kontrol grubunda ilk inceleme (8.09±1.9) ile son iki inceleme arasında istatistiksel anlamlılık saptandı (P=0.03 ve P=0.03).

Tablo-16: Mitral kapak E dalga velositesinin, sol ventrikül miyokardiyal Em velositesine oranlarının karşılaştırılması

		Vaka	Kontrol	P değeri
1. İnceleme	E/Em oranı	9.6±3.2	8.09±1.9	P=0.05
2. İnceleme	E/Em oranı	8.8±2.9	8.04±1.8	P>0.05
3. İnceleme	E/Em oranı	8.03±1.03	7.8±1.3	P>0.05
4. İnceleme	E/Em oranı	7.7±1.04	7.2±1.04	P>0.05
5. İnceleme	E/Em oranı	7.3±0.7	7.1±0.9	P>0.05
İncelemeler				
	1-2	1-3	1-4	1-5
Vaka (P değeri)	P=0.03	P=0.03	P=0.01	P=0.01
Kontrol (P değeri)	P>0.05	P>0.05	P=0.03	P=0.03

P≤0.05 anlamlı kabul edildi.

5.5 Septum doku Doppler ekokardiyografik ölçümleri

Am velositeleri ortalaması tüm gruplarda ve tüm incelemeler boyunca Em velositesinden büyük olarak değerlendirildi. 2. incelemede vaka grubunda ölçülen Em (6.6±1.6), Am (8.3±2.5) ve Sm (6.1±0.9) değerlerinin, kontrol grubundan (5.8±1.1, 7±1.4 ve 5.4±0.8) anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (P=0.04, P=0.01 ve P=0.01). Diğer incelemelerde aynı parametreler açısından vaka ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark yoktu. Grupların bir yıllık takipleri boyunca yapılan değerlendirmelerde ise; Em, Am ve Sm velositelerinin zamanla anlamlı bir şekilde arttığı görüldü (P≤0.05). Hasta ve kontrol grubu arasında; SIVCTm, SIVRTm, SCTm ve SIVCTm/CTm oranı ortalama değeri bakımından anlamlı fark yoktu. Tüm incelemelerde gruplar arası ve 1 yıl içinde yapılan incelemelerde SIVRTm değeri ortalaması, SIVCTm değeri ortalamasından daima yüksekti, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P>0.05). SIVCTm, SIVRTm, SCTm ve SIVCTm/CTm oranı ortalama değerleri açısından 1 yıl içinde yapılan incelemelerde anlamlı bir fark saptanmadı (P>0.05) (Tablo-17).

Tablo-17: Septumda doku Doppler ekokardiyografik inceleme ile elde edilen parametreler

		Vaka	Kontrol	P değeri
1. İnceleme	Em (cm/sn)	5.2±1.3	5.5±1.06	P>0.05
	Am (cm/sn)	7.07±1.8	6.6±1.1	P>0.05
	Sm (cm/sn)	5.2±0.9	5.3±0.7	P>0.05
	SIVCTm (sn)	0.046±0.016	0.045±0.013	P>0.05
	SIVRTm (sn)	0.047±0.012	0.048±0.011	P>0.05
	SCTm (sn)	0.196±0.056	0.203±0.045	P>0.05
	SIVCTm/CTm	0.24±0.02	0.24±0.02	P>0.05
2. İnceleme	Em (cm/sn)	6.6±1.6	5.8±1.1	P=0.04
	Am (cm/sn)	8.3±2.5	7±1.4	P=0.01
	Sm (cm/sn)	6.1±0.9	5.4±0.8	P=0.01
	SIVCTm (sn)	0.044±0.017	0.046±0.012	P>0.05
	SIVRTm (sn)	0.046±0.013	0.047±0.013	P>0.05
	SCTm (sn)	0.211±0.051	0.209±0.055	P>0.05
	SIVCTm/CTm	0.24±0.01	0.23±0.02	P>0.05
3. İnceleme	Em (cm/sn)	8.1±1.03	8.06±1.5	P>0.05
	Am (cm/sn)	9.7±1.8	9.4±2.2	P>0.05
	Sm (cm/sn)	7.03±1.05	7.1±1.1	P>0.05
	SIVCTm (sn)	0.046±0.017	0.047±0.014	P>0.05
	SIVRTm (sn)	0.048±0.011	0.049±0.015	P>0.05
	SCTm (sn)	0.198±0.053	0.202±0.051	P>0.05
	SIVCTm/CTm	0.23±0.02	0.22±0.02	P>0.05
4. İnceleme	Em (cm/sn)	9.9±0.8	9.6±1.1	P>0.05
	Am (cm/sn)	10.2±1.7	10.3±2.05	P>0.05
	Sm (cm/sn)	8.5±0.7	8.3±1.2	P>0.05
	SIVCTm (sn)	0.045±0.016	0.046±0.014	P>0.05
	SIVRTm (sn)	0.047±0.013	0.049±0.011	P>0.05
	SCTm (sn)	0.203±0.054	0.205±0.053	P>0.05
	SIVCTm/CTm	0.21±0.02	0.22±0.02	P>0.05
5. İnceleme	Em (cm/sn)	10.8±0.8	10.9±1.08	P>0.05
	Am (cm/sn)	11.6±1.5	11.8±1.5	P>0.05
	Sm (cm/sn)	9.4±0.59	9.6±0.8	P>0.05
	SIVCTm (sn)	0.046±0.014	0.047±0.012	P>0.05
	SIVRTm (sn)	0.048±0.013	0.049±0.016	P>0.05
	SCTm (sn)	0.198±0.057	0.198±0.054	P>0.05
	SIVCTm/CTm	0.21±0.02	0.22±0.01	P>0.05

Tüm incelemelerde, Em velositesinin Am velositesine oranı (Em/Am) bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Ancak, her iki grup içinde Em/Am oranının zamanla ilişkili olarak anlamlı farklılıklar gösterdiği saptandı. Söyleki, Em/Am oranı ortalama değeri vaka grubunda 1. inceleme (0.75 ± 0.18) ile 4. (0.98 ± 0.19) ve 5. (0.95 ± 0.19) incelemeler arasında fark anlamlı olarak bulundu ($P=0.01$ ve $P=0.02$). Kontrol grubunda da ise 1. (0.85 ± 0.22) ve 4. (0.95 ± 0.18) incelemeler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($P=0.04$) (Tablo-18).

Tablo-18: Vaka ve kontrol grubunda tüm incelemeler boyunca septum Em/Am oranları

	1. İnceleme	2. İnceleme	3. İnceleme	4. İnceleme	5. İnceleme
Vaka Em/Am	0.75 ± 0.18	0.83 ± 0.19	0.85 ± 0.17	0.98 ± 0.19	0.95 ± 0.19
Kontrol Em/Am	0.85 ± 0.22	0.84 ± 0.18	0.87 ± 0.16	0.95 ± 0.18	0.92 ± 0.14
P değeri	$P>0.05$	$P>0.05$	$P>0.05$	$P>0.05$	$P>0.05$
	İncelemeler				
	1-2	1-3	1-4	1-5	
Vaka (P değeri)	$P>0.05$	$P>0.05$	$P=0.01$	$P=0.02$	
Kontrol (P değeri)	$P>0.05$	$P>0.05$	$P=0.04$	$P>0.05$	

$P\leq 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Tei indeksi açısından; kontrol ve hasta grubu arasında yapılan değerlendirmelerde yalnızca 3. incelemede sınırda anlamlı farklılık saptandı (P=0.04). Bu incelemede, Tei indeksi ortalama değeri kontrol grubunda (0.45±0.01), vaka grubundan (0.43±0.02) anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo-19). Tei indeksinin, vaka ve kontrol grubunda zaman içinde yapılan incelemelerinde ise anlamlı fark bulunmadı (Şekil-10).

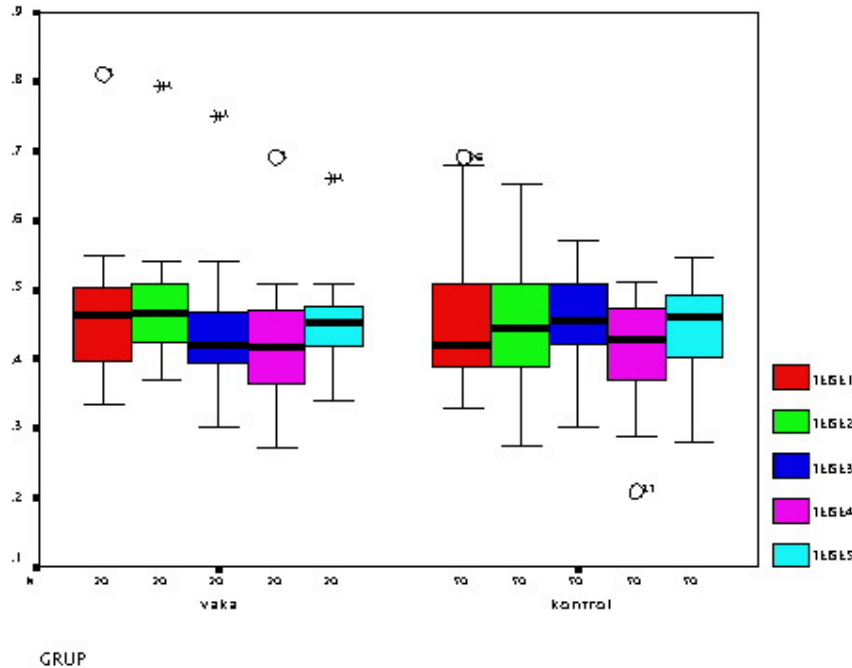
Tablo-19: Tüm incelemeler boyunca septum için Tei indeksi ortalama değerleri ve istatistiksel sonuçları

	1. İnceleme	2. İnceleme	3. İnceleme	4. İnceleme	5. İnceleme
Vaka Tei indeksi	0.46±0.104	0.47±0.02	0.43±0.02	0.41±0.02	0.45±0.01
Kontrol Tei indeksi	0.44±0.01	0.44±0.01	0.45±0.01	0.41±0.01	0.44±0.02
P değeri	P>0.05	P>0.05	P=0.04	P>0.05	P>0.05
İncelemeler					
	1-2	1-3	1-4	1-5	
Vaka (P değeri)	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	
Kontrol (P değeri)	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	

P≤0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Tei indeksinin kontrol ve vaka gruplarında zamana göre değişimleri Şekil-10'da gösterilmiştir.

Şekil-10: Septum için hesaplanan Tei indeksinin çalışma gruplarındaki zamanla değişimi



Tei indeksi; Sarnat evrelemesine göre gruplandırılan hastalar ve kontrol grubunda değerlendirildiğinde, 1.incelemede Tei indeksinin Evre 3 grubunda (0.50 ± 0.2) kontrol grubundan (0.44 ± 0.01) 3. incelemelerde ise kontrol grubunda (0.45 ± 0.01) Evre 3 grubundan (0.41 ± 0.2) anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu (herbiri için $P=0.03$, $P=0.03$). Evre 2 grubu (0.53 ± 0.1) ile kontrol grubu arasındaki (0.44 ± 0.01) anlamlı farklılık sadece 2. incelemede saptandı ve P değeri 0.02 idi. Evre 1 grubunda ise kontrol grubuna göre tüm incelemeler boyunca herhangi bir istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi. Sarnat evrelemesine göre gruplanan vaka grubunda, Tei indeksinin zaman içindeki değişimi incelendiğinde, Evre 3 grubunda 1. ile 2., 3., 4. ve 5. incelemeler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Diğer bir deyişle, Tei indeksinin zaman içinde azaldığı görüldü. Evre 2 grubunda ise bu anlamlılığın ilk ve 2. incelemeler arasında olduğu saptandı. Evre 1 grubunda ise Tei indeksinin zaman içinde anlamlı değişiklik göstermediği bulundu (Tablo-20).

Tablo-20: Sarnat evrelemesine göre ayrılan hasta gruplarında septumdan elde edilen Tei indekslerinin tüm incelemeler boyunca kontrol grubu değerleri ile karşılaştırılması ve P değerleri

	Sarnat evre 3 grubu			Sarnat evre 2 grubu			Sarnat evre 1 grubu		
	Evre 3 (n:4)	Kontrol	P değeri	Evre 2 (n:6)	Kontrol	P değeri	Evre 1 (n:10)	Kontrol	P değeri
1. İnceleme Tei indeksi	0.50 ± 0.2	0.44 ± 0.01	$P=0.03$	0.45 ± 0.2	0.44 ± 0.01	$P>0.05$	0.45 ± 0.02	0.44 ± 0.01	$P>0.05$
2. İnceleme Tei indeksi	0.44 ± 0.1	0.44 ± 0.01	$P>0.05$	0.53 ± 0.1	0.44 ± 0.01	$P=0.02$	0.45 ± 0.01	0.44 ± 0.01	$P>0.05$
3. İnceleme Tei indeksi	0.41 ± 0.2	0.45 ± 0.01	$P=0.03$	0.46 ± 0.1	0.45 ± 0.01	$P>0.05$	0.44 ± 0.02	0.45 ± 0.01	$P>0.05$
4. İnceleme Tei indeksi	0.40 ± 0.05	0.41 ± 0.01	$P>0.05$	0.41 ± 0.03	0.41 ± 0.01	$P>0.05$	0.42 ± 0.01	0.41 ± 0.01	$P>0.05$
5. İnceleme Tei indeksi	0.44 ± 0.03	0.44 ± 0.02	$P>0.05$	0.45 ± 0.01	0.44 ± 0.02	$P>0.05$	0.44 ± 0.02	0.44 ± 0.02	$P>0.05$
	İncelemeler								
	1-2		1-3		1-4		1-5		
Evre 3 grubu (P değeri)	$P=0.03$		$P=0.03$		$P=0.03$		$P=0.03$		
Evre 2 grubu (P değeri)	$P=0.02$		$P>0.05$		$P>0.05$		$P>0.05$		
Evre 1 grubu (P değeri)	$P>0.05$		$P>0.05$		$P>0.05$		$P>0.05$		

$P\leq 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

5.6 Sağ ventrikül Doppler ekokardiyografik ölçümleri

Sağ ventrikülde tüm incelemeler boyunca, her iki grupta da triküspid kapak diyastolik geç doluş peak velositesinin (A), diyastolik erken doluş peak velositesinden (E) yüksek olduğu saptandı. Vaka ve kontrol gruplarında E ve A velosite ortalama değerleri karşılaştırıldığında 2. 3. ve 4. incelemelerde istatistiksel anlamlı farklılıklar tespit edildi. İkinci ve 4. incelemelerde E velositesi vaka grubunda (ilki için 59.2±14.4, ikincisi için 72.1±13.5) kontrol grubundan (ilki için 52.6±10.2, ikincisi için 63.7±12.9) anlamlı olarak yüksekti (sırası ile P=0.02, P=0.01). A dalga velositesi ortalaması 3. incelemede vaka grubunda (80.5±10.08), kontrol grubundan (73.4±10.9) anlamlı olarak daha yüksekti (P=0.01). Vaka ve kontrol gruplarındaki E ve A velositelerinin zamanla anlamlı artış gösterdiği görüldü (P<0.05). Ayrıca, pulmoner arter ejeksiyon zamanı, 1. incelemede vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede kısa olup P değeri 0.03 olarak hesaplandı (Tablo-21).

Tablo-21: Sağ ventrikül Doppler ekokardiyografik inceleme ile değerlendirilen parametreler

		Vaka	Kontrol	p değeri
1. İnceleme	E (cm/sn)	49.01±13.5	50.3±9.4	P>0.05
	A (cm/sn)	56.5±14.7	59.9±9.07	P>0.05
	Pulmoner AET	0.223±0.045	0.231±0.023	P=0.03
2. İnceleme	E (cm/sn)	59.2±14.4	52.6±10.2	P=0.02
	A (cm/sn)	66.3±17.7	62.4±10.2	P>0.05
	Pulmoner AET	0.231±0.025	0.231±0.021	P>0.05
3. İnceleme	E (cm/sn)	62.9±13.8	57.1±13.1	P>0.05
	A (cm/sn)	80.5±10.08	73.4±10.9	P=0.01
	Pulmoner AET	0.232±0.017	0.231±0.023	P>0.05
4. İnceleme	E (cm/sn)	72.1±13.5	63.7±12.9	P=0.01
	A (cm/sn)	81.6±13.3	79.5±12.8	P>0.05
	Pulmoner AET	0.229±0.027	0.230±0.021	P>0.05
5. İnceleme	E (cm/sn)	79.8±7.8	75.9±9.7	P>0.05
	A (cm/sn)	88.6±7.1	88.5±8.8	P>0.05
	Pulmoner AET	0.232±0.017	0.231±0.019	P>0.05

Pulmoner AET: Pulmoner arter ejeksiyon zamanı

E/A oranlarına bakıldığında ise iki grup arasında 2. ve 4. incelemelerde istatistiksel anlamlı farklık vardı (sırası ile $P=0.02$ ve $P=0.01$). Bu incelemelerde vaka grubunda hesaplanan E/A ortalama değeri (0.94 ± 0.33 ve 0.88 ± 0.14) kontrol grubundan (0.77 ± 0.13 ve 0.79 ± 0.12) yüksekti. Genel olarak bakıldığında ise 3. incelemede hesaplanan E/A oranı ortalaması hariç tüm incelemelerde vaka grubunda belirlenen değerler daha yüksekti. Ancak istatistiksel anlamlılık sadece 2. ve 4. incelemeler arasında bulundu. Ayrıca, E/A oranının zamanla anlamlı değişiklik göstermediği görüldü (Tablo-22).

Tablo-22: Tüm incelemeler boyunca triküspid kapak E/A oranı ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı

	1. İnceleme	2. İnceleme	3. İnceleme	4. İnceleme	5. İnceleme
Vaka E/A	0.91 ± 0.36	0.94 ± 0.33	0.76 ± 0.02	0.88 ± 0.14	0.902 ± 0.12
Kontrol E/A	0.85 ± 0.207	0.77 ± 0.13	0.77 ± 0.15	0.79 ± 0.12	0.85 ± 0.02
P değeri	$P>0.05$	$P=0.02$	$P>0.05$	$P=0.01$	$P>0.05$
	İncelemeler				
	1-2	1-3	1-4	1-5	
Vaka (P değeri)	$P>0.05$	$P>0.05$	$P>0.05$	$P>0.05$	
Kontrol (P değeri)	$P>0.05$	$P>0.05$	$P>0.05$	$P>0.05$	

$P\leq 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Sağ ventrikül için hesaplanan MPI, tüm incelemelerde vaka grubunda daha yüksek saptanırken, istatistiksel anlamlılık sadece 1. incelemede tespit edildi. Bu incelemede vaka grubunun MPI'si 0.39 ± 0.18 iken kontrol grubunda 0.29 ± 0.12 bulundu ($P=0.03$) (Tablo-23). Aynı incelemede, vaka grubunda pulmoner arter ejeksiyon zamanı (0.223 ± 0.045) kontrol grubundan (0.231 ± 0.023) istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa olarak saptandı ($P=0.03$) (Tablo-21). MPI'nin zamanla anlamlı bir şekilde azaldığı saptandı. Gruplar kendi içlerinde değerlendirildiğinde, MPI ortalama değerinin, vaka grubunda son incelemede değişmemekle birlikte zamanla anlamlı bir şekilde azaldığı görüldü. Zaman içinde MPI değerindeki anlamlı azalmanın kontrol grubunda da olduğu saptandı (Tablo-23) (Şekil-11).

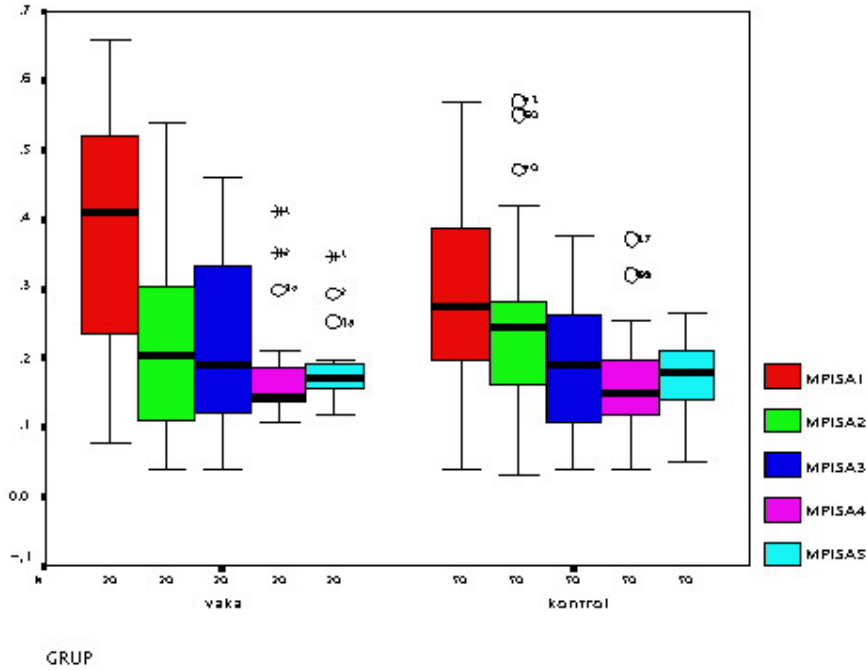
Tablo-23: Tüm incelemeler boyunca sağ ventrikül MPI'nin gruplara göre ortalama ve P değerleri

	1. İnceleme	2. İnceleme	3. İnceleme	4. İnceleme	5. İnceleme
Vaka MPI	0.39±0.18	0.23±0.15	0.22±0.12	0.18±0.02	0.18±0.02
Kontrol MPI	0.29±0.12	0.23±0.11	0.18±0.02	0.16±0.02	0.17±0.02
P değeri	P=0.03	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
İncelemeler					
	1-2	1-3	1-4	1-5	
Vaka (P değeri)	P=0.04	P=0.02	P=0.01	P=0.01	
Kontrol (P değeri)	P=0.04	P=0.01	P=0.01	P=0.01	

P≤0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

MPI'nin zamana göre grup içi değişimleri Şekil-11'de gösterilmiştir.

Şekil-11: Sağ ventrikül için hesaplanan MPI'nin çalışma gruplarındaki zamanla değişimi



Sarnat evrelemesine göre gruplandırılan hastalar MPI açısından değerlendirildiğinde, 1., 2. ve 3. incelemelerde Evre 3 grubunda bulunan MPI indeksi değerleri (0.51 ± 0.02 , 0.31 ± 0.1 , 0.25 ± 0.03) kontrol grubuyla (0.29 ± 0.12 , 0.23 ± 0.11 , 0.18 ± 0.02) kıyaslandığında P değerleri anlamlı olarak bulunmuştur ($P=0.01$, $P=0.01$, $P=0.01$). Evre 3 grubu hastalar ile kontrol grubu arasında 4. ve 5. incelemelerde anlamlı fark bulunmadı ($P>0.05$). Evre 2 grubu (0.45 ± 0.2 , 0.53 ± 0.1 , 0.46 ± 0.1) ile kontrol grubu (0.29 ± 0.12 , 0.23 ± 0.11 , 0.18 ± 0.02) arasındaki anlamlı farklılık 1., 2. ve 3. incelemelerde saptandı (hepsi için $P=0.01$). Aynı şekilde 4. ve 5. incelemelerde Evre 2 ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Evre 1 grubunda ise kontrol grubuna göre tüm incelemeler boyunca herhangi bir anlamlı farklılık tespit edilmedi. Vaka ve kontrol grubunda MPI değerlerinin zaman içinde azaldığı görüldü. Sarnat evrelemesine göre ayrılan vaka gruplarından Evre 3 grubunda tüm incelemeler boyunca hesaplanan MPI değerlerinin zamanla azalması anlamlı bulundu ($P=0.01$) (Tablo-24). Evre 2 grubunda ise MPI değerleri açısından 1-2, 1-4 ve 1-5. incelemeler arasında anlamlı fark olduğu görüldü (sırası ile $P=0.02$, $P=0.01$ ve $P=0.01$). Evre 1 grubunda ise MPI değerleri açısından 1-3, 1-4 ve 1-5. incelemelerde bulunan değerler arasında anlamlı fark olduğu görüldü (sırası ile $P=0.04$, $P=0.02$ ve $P=0.02$) (Tablo-24).

Tablo-24: Tüm incelemeler boyunca Sarnat evrelemesine göre ayrılan hasta gruplarının sağ ventrikül için hesaplanan MPI değerlerinin kontrol grubu değerleri ile karşılaştırılması

	Sarnat evre 3 grubu			Sarnat evre 2 grubu			Sarnat evre 1 grubu		
	Evre 3 (n:4)	Kontrol	P değeri	Evre 2 (n:6)	Kontrol	P değeri	Evre 1 (n:10)	Kontrol	P değeri
1. İnceleme MPI	0.51 ± 0.02	0.29 ± 0.12	$P=0.01$	0.45 ± 0.2	0.29 ± 0.12	$P=0.01$	0.27 ± 0.02	0.29 ± 0.12	$P>0.05$
2. İnceleme MPI	0.31 ± 0.1	0.23 ± 0.11	$P=0.01$	0.53 ± 0.1	0.23 ± 0.11	$P=0.01$	0.24 ± 0.01	0.23 ± 0.11	$P>0.05$
3. İnceleme MPI	0.25 ± 0.03	0.18 ± 0.02	$P=0.01$	0.46 ± 0.1	0.18 ± 0.02	$P=0.01$	0.20 ± 0.02	0.18 ± 0.02	$P>0.05$
4. İnceleme MPI	0.16 ± 0.01	0.16 ± 0.02	$P>0.05$	0.17 ± 0.03	0.16 ± 0.02	$P>0.05$	0.15 ± 0.01	0.16 ± 0.02	$P>0.05$
5. İnceleme MPI	0.19 ± 0.03	0.17 ± 0.02	$P>0.05$	0.16 ± 0.01	0.17 ± 0.02	$P>0.05$	0.15 ± 0.02	0.17 ± 0.02	$P>0.05$
İncelemeler									
	1-2		1-3		1-4		1-5		
Evre 3 grubu (P değeri)	$P=0.01$		$P=0.01$		$P=0.01$		$P=0.01$		
Evre 2 grubu (P değeri)	$P=0.02$		$P>0.05$		$P=0.01$		$P=0.01$		
Evre 1 grubu (P değeri)	$P>0.05$		$P=0.04$		$P=0.02$		$P=0.02$		

$P\leq 0.05$ anlamlı kabul edildi.

5.7 Sağ ventrikül doku Doppler ekokardiyografik ölçümleri

Hasta ve kontrol grubunda doku Doppler ekokardiyografi ile ölçülen; miyokardiyal erken peak velositesi (Em), atriyal sistol peak velositesi (Am) ve miyokardiyal sistolik dalga velositesi (Sm)'de zamanla artış olduğu görüldü. Yine her iki grupta da tüm kontroller boyunca Am velositesi ortalaması Em velositesi ortalamasından yüksekti. Em velositesi açısından istatistiksel anlamlılık sadece 5. incelemede saptandı. Burada vaka grubunun Em velositesi ortalaması (12.2±1.1) kontrol grubundan (12.9±1.4) anlamlı olarak daha küçük bulundu (P=0.04). Diğer incelemelerde Em velositesi açısından gruplar arası anlamlılık saptanmadı. Am velositesi ise 4. ve 5. incelemelerde kontrol grubunda (13.9±1.8 ve 14.7±1.5) vaka grubuna (12.5±1.5 ve 14.04±1.2) kıyasla belirgin yüksek olup her ikisinde de istatistiksel anlamlılık P=0.01 olarak hesaplandı. Sm velositesi açısından iki grup arasında 2. ve 3. incelemelerde sınırda anlamlı fark vardı (P=0.04). Her ikisinde de vaka grubunda ölçülen Sm velositesi ortalama değeri (8.09±2.2 ve 10.01±1.3) kontrol grubundan (6.9±1.4 ve 9.1±1.6) büyüktü. Gruplar arasında; RVIVCTm, RVIVRTm ve RVCTm bakımından anlamlı fark bulunamadı. Tüm incelemelerde gruplar arası ve zaman içindeki değerlendirmelerde RVIVRTm değeri ortalaması, RVIVCTm değeri ortalamasından yüksekti, fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca, RVIVCTm/CTm oranı bakımından da iki grup arasında anlamlı bir fark gösterilemedi (Tablo-25).

Tablo-25: Sağ ventrikülde doku Doppler ekokardiyografi ile elde edilen parametreler

		Vaka	Kontrol	P değeri
1. İnceleme	Em (cm/sn)	6.6±2.2	6.4±1.2	P>0.05
	Am (cm/sn)	9.5±2.3	8.7±1.3	P>0.05
	Sm (cm/sn)	6.3±1.03	6.5±1.4	P>0.05
	RVIVCTm (sn)	0.047±0.019	0.045±0.021	P>0.05
	RVIVRTm (sn)	0.053±0.011	0.052±0.013	P>0.05
	RVCTm (sn)	0.196±0.023	0.198±0.037	P>0.05
	RVIVCTm/CTm	0.34±0.41	0.22±0.02	P>0.05
2. İnceleme	Em (cm/sn)	8.2±2.5	7.08±1.8	P>0.05
	Am (cm/sn)	10.4±3.1	9.1±1.8	P>0.05
	Sm (cm/sn)	8.09±2.2	6.9±1.4	P=0.04
	RVIVCTm (sn)	0.048±0.021	0.048±0.019	P>0.05
	RVIVRTm (sn)	0.055±0.019	0.056±0.016	P>0.05
	RVCTm (sn)	0.202±0.051	0.199±0.071	P>0.05
	RVIVCTm/CTm	0.25±0.02	0.23±0.02	P>0.05
3. İnceleme	Em (cm/sn)	9.4±1.5	9.9±2.2	P>0.05
	Am (cm/sn)	12.3±1.8	12.07±2.4	P>0.05
	Sm (cm/sn)	10.01±1.3	9.1±1.6	P=0.04
	RVIVCTm (sn)	0.041±0.017	0.043±0.021	P>0.05
	RVIVRTm (sn)	0.055±0.011	0.057±0.013	P>0.05
	RVCTm (sn)	0.208±0.064	0.204±0.075	P>0.05
	RVIVCTm/CTm	0.23±0.02	0.21±0.02	P>0.05
4. İnceleme	Em (cm/sn)	11.2±1.2	11.5±1.4	P>0.05
	Am (cm/sn)	12.5±1.5	13.9±1.8	P=0.01
	Sm (cm/sn)	10.6±1.05	10.5±1.1	P>0.05
	RVIVCTm (sn)	0.043±0.019	0.044±0.025	P>0.05
	RVIVRTm (sn)	0.056±0.016	0.055±0.017	P>0.05
	RVCTm (sn)	0.201±0.087	0.205±0.079	P>0.05
	RVIVCTm/CTm	0.22±0.02	0.22±0.02	P>0.05
5. İnceleme	Em (cm/sn)	12.2±1.1	12.9±1.4	P=0.04
	Am (cm/sn)	14.04±1.2	14.7±1.5	P=0.01
	Sm (cm/sn)	11.3±1.1	11.6±2.08	P>0.05
	RVIVCTm (sn)	0.047±0.012	0.047±0.017	P>0.05
	RVIVRTm (sn)	0.056±0.016	0.057±0.011	P>0.05
	RVCTm (sn)	0.198±0.051	0.202±0.047	P>0.05
	RVIVCTm/CTm	0.21±0.02	0.22±0.02	P>0.05

Em/Am oranı açısından tüm incelemeler boyunca iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı (P>0.05) (Tablo-26). Ancak gruplar zaman içinde değerlendirildiğinde zaman içinde Em/Am oranı ortalama değerleri arasında anlamlılık saptandı. Şöyleki, vaka ve kontrol grubunda Em/Am oranının zaman içinde artış gösterdiği, anlamlı farkın hasta grubunda 1-4 (0.69±0.18 ve 0.9±0.15) ve 1-5. incelemeler (0.69±0.18 ve 0.87±0.02) arasında olduğu, aynı şekilde kontrol grubunda da 1-3, 1-4 ve 1-5. incelemeler arasında anlamlı farkın olduğu görüldü (Tablo-26).

Tablo-26: Tüm incelemeler boyunca sağ ventrikül Em/Am oranının gruplara göre ve zaman içindeki ortalama değerleri

	1. İnceleme	2. İnceleme	3. İnceleme	4. İnceleme	5. İnceleme
Vaka Em/Am	0.69±0.18	0.79±0.16	0.76±0.02	0.9±0.15	0.87±0.02
Kontrol Em/Am	0.72±0.14	0.77±0.11	0.81±0.107	0.83±0.16	0.87±0.11
P değeri	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
	İncelemeler				
	1-2	1-3	1-4	1-5	
Vaka (P değeri)	P>0.05	P>0.05	P=0.01	P=0.01	
Kontrol (P değeri)	P>0.05	P=0.01	P=0.01	P=0.01	

P≤0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Tei indeksi vaka grubunda kontrol grubundan daha büyük olmakla birlikte istatistiksel anlamlı fark sadece 2. ve 4. incelemelerde tesbit edildi. Bu incelemelerde vaka grubunda Tei indeksi (0.49±0.02 ve 0.48±0.02) kontrol grubundan (0.45±0.15 ve 0.43±0.02) anlamlı olarak daha büyüktü (sırası ile P=0.04 ve P=0.01). Ancak, Tei indeksi zaman içinde hasta ve kontrol grubunda anlamlı değişiklik göstermedi (P>0.05) (Tablo-27) (Şekil 12). Vaka grubunda Tei indeksi Sarnat evrelemesine göre gruplandırılan hastalar için ayrı ayrı değerlendirildiğinde, Evre 3 grubunda 1., 2., 3. ve 4. incelemelerde Tei indeksi değerleri (0.59±0.02, 0.49±0.12, 0.52±0.02, 0.49±0.05) kontrol grubuyla (0.46±0.02, 0.45±0.15, 0.43±0.02, 0.43±0.02) kıyaslandığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (P=0.02, P=0.04, P=0.03 ve P=0.04) 5. incelemede Sarnat Evre 3 grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı. Evre 2 (0.50±0.11) ve kontrol grubu (0.45±0.15) arasındaki anlamlı fark sadece 2. incelemede saptandı (P=0.02). Evre 1 grubunda ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm incelemeler boyunca herhangi bir anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo-28). Sarnat evrelemesine göre gruplandırılan vaka grubunda, tüm incelemeler boyunca sağ ventrikül Tei indeksinde zaman içinde anlamlı azalma olduğu ve Evre 3 grubunda 1-2, 1-3, 1-4, 1-5. incelemeler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu görüldü. Evre 2 ve Evre 1 gruplarında zaman içinde yapılan incelemelerde Tei indeksi açısından anlamlı bir azalma göstermediği bulundu (Tablo-28) (Şekil-12).

Tablo-27: Tüm incelemeler boyunca sağ ventrikül Tei indeksinin gruplara göre ortalama değerleri

	1. İnceleme	2. İnceleme	3. İnceleme	4. İnceleme	5. İnceleme
Vaka Tei indeksi	0.48±0.12	0.49±0.02	0.48±0.11	0.48±0.02	0.48±0.01
Kontrol Tei indeksi	0.46±0.02	0.45±0.15	0.43±0.02	0.43±0.02	0.45±0.02
P değeri	P>0.05	P=0.04	P>0.05	P=0.01	P>0.05
İncelemeler					
	1-2		1-3		1-4
Vaka (P değeri)	P>0.05		P>0.05		P>0.05
Kontrol (P değeri)	P>0.05		P>0.05		P>0.05

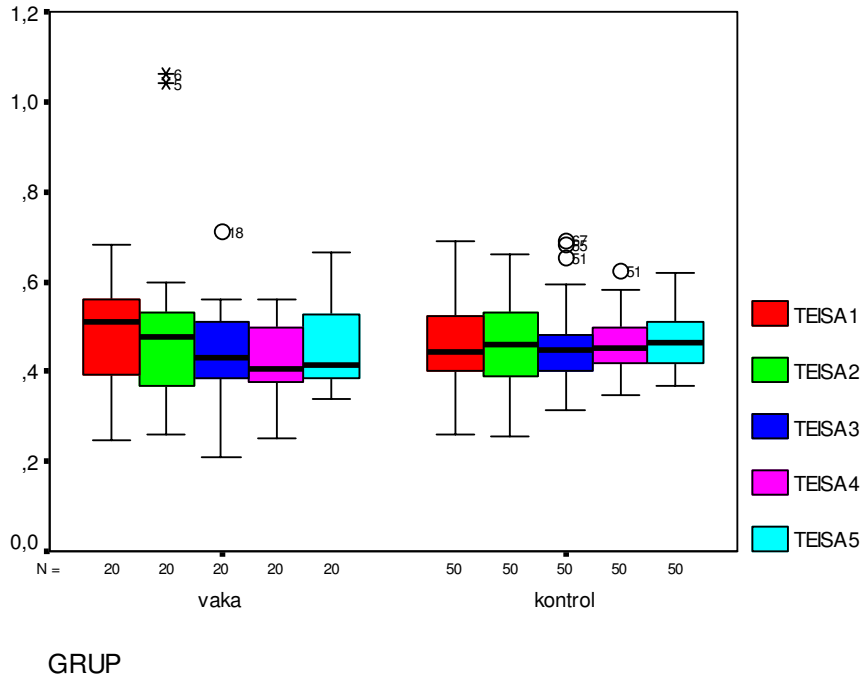
P≤0.05 anlamlı kabul edildi.

Tablo-28: Sarnat evrelemesine göre ayrılan hasta ve kontrol gruplarında tüm incelemeler boyunca sağ ventrikül için hesaplanan Tei indeksi ortalama değerleri

	Sarnat evre 3 grubu			Sarnat evre 2 grubu			Sarnat evre 1 grubu		
	Evre 3 (n:4)	Kontrol	P değeri	Evre 2 (n:6)	Kontrol	P değeri	Evre 1 (n:10)	Kontrol	P değeri
1. İnceleme Tei indeksi	0.59±0.02	0.46±0.02	P=0.02	0.45±0.01	0.46±0.02	P>0.05	0.45±0.02	0.46±0.02	P>0.05
2. İnceleme Tei indeksi	0.49±0.12	0.45±0.15	P=0.04	0.50±0.11	0.45±0.15	P=0.02	0.45±0.03	0.45±0.15	P>0.05
3. İnceleme Tei indeksi	0.52±0.02	0.43±0.02	P=0.03	0.42±0.01	0.43±0.02	P>0.05	0.42±0.02	0.43±0.02	P>0.05
4. İnceleme Tei indeksi	0.49±0.05	0.43±0.02	P=0.04	0.44±0.03	0.43±0.02	P>0.05	0.42±0.01	0.43±0.02	P>0.05
5. İnceleme Tei indeksi	0.47±0.01	0.45±0.02	P>0.05	0.45±0.01	0.45±0.02	P>0.05	0.44±0.01	0.45±0.02	P>0.05
İncelemeler									
	1-2			1-3			1-4		1-5
Evre 3 grubu (P değeri)	P=0.02			P=0.04			P=0.02		P=0.01
Evre 2 grubu (P değeri)	P>0.05			P>0.05			P>0.05		P>0.05
Evre 1 grubu (P değeri)	P>0.05			P>0.05			P>0.05		P>0.05

P≤0.05 anlamlı kabul edildi.

Şekil-12: Çalışma gruplarında sağ ventrikül için hesaplanan Tei indeksinin zamanla değişimi



5.8 Sağ ventrikül Doppler ve doku Doppler ekokardiyografik inceleme ölçümlerinin birlikte değerlendirilmesi

Sağ ventrikül Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi ölçümlerinin birlikte değerlendirilmesinde E/Em oranı kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda, tüm incelemelerde vaka grubunda hesaplanan E/Em oranı ortalamasının, kontrol grubundan büyük olduğu görüldü. Ancak, istatistiksel olarak anlamlılık 3., 4. ve 5. incelemelerde saptandı. Bu incelemelerde vaka grubu ortalama değerleri sırası ile 6.6 ± 1.1 , 6.5 ± 1.4 ve 6.5 ± 0.59 iken kontrol grubunda bu ölçümler sırası ile 5.9 ± 1.2 , 5.5 ± 1.2 ve 5.9 ± 0.93 olarak bulundu (sırası ile $P=0.02$, $P=0.02$, $P=0.01$) (Tablo-29). Grupların bir yıllık takipleri boyuca grup içi yapılan karşılaştırmalarda da anlamlılık saptanmadı.

Tablo-29: Triküspid kapak diyastolik erken doluş peak velositesinin (E), sağ ventrikül miyokardiyal erken peak velositesine (Em) oranının karşılaştırılması

		Vaka	Kontrol	P değeri
1. İnceleme	E/Em oranı	8.5 ± 1.9	7.9 ± 1.6	$P>0.05$
2. İnceleme	E/Em oranı	7.5 ± 1.8	7.07 ± 1.4	$P>0.05$
3. İnceleme	E/Em oranı	6.6 ± 1.1	5.9 ± 1.2	$P=0.02$
4. İnceleme	E/Em oranı	6.5 ± 1.4	5.5 ± 1.2	$P=0.02$
5. İnceleme	E/Em oranı	6.5 ± 0.59	5.9 ± 0.93	$P=0.01$

6. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Neonatal asfiksiniin birçok organ bozukluğu yanında miyokard fonksiyon bozukluğuna da sebep olabileceği bilinmektedir (62, 63). Asfiksi sonucu meydana gelen klinik tablonun asfiksiniin ağırlık derecesine göre bradi veya taşıkardili ağır kardiyojenik şoktan (64, 65), hipotansiyon, miyokard iskemisi, mitral ve/veya triküspid yetersizliği ve pulmoner hipertansiyon gibi çeşitli geçici anormalitelere de sebep olabileceği bilinmektedir (66, 67). Çalışmamızın amacı, hipoksik iskemik ensefalopatili (HİE) bebeklerde çeşitli yöntemler kullanarak sistolik ve diyastolik miyokard fonksiyonlarını ölçmek, Sarnat evrelemesi gibi hipoksik etkilenmeyi gösteren sınıflamalarda, miyokard fonksiyon bozukluğunu gösteren ekokardiyografik parametrelerin, bu sınıflamalara uyarlanabilirliğini araştırmaktır. Bu amaçla Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi (S.Ü.M.T.F) Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne Temmuz 2007-2008 tarihleri arasında perinatal asfiksi nedeniyle yatırılarak takip edilen 20 term yenidoğan ve 50 sağlıklı term yenidoğanın, sağ ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları bir yıl boyunca, S.Ü.M.T.F Pediatrik Kardiyoloji Ekokardiyografi Laboratuvarı'nda M-Mode, Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi yöntemleri ile incelendi. Hastalar; 0-1 gün, 1-30 gün, 3-4 ay, 6-7 ay ve 11-12 ay zaman aralıklarında olmak üzere toplam 5 kez değerlendirildi. Asfiksiniin ağırlığını değerlendirmede Sarnat evrelemesi kullanılmıştır. HİE'nin ağırlık derecesini belirlemek ve hastalığın prognozunu tahmin edebilmek için yapılmış çeşitli sınıflamalar vardır (8, 13, 26, 27). Bunlardan, Sarnat ve Sarnat tarafından yapılan klinik evreleme günümüzde en çok kullanılan ve en çok kabul görmüş olanıdır (4, 8, 13). Sarnat ve Sarnat evrelemesi, HİE'li yenidoğanlarda prognozunu belirlenebilmesine de olanak vermektedir. (8, 26) Biz çalışmamızda Sarnat evrelemesi ve Thompson skorlamasını kullandık. Ancak, sık kullanılması ve prognozu tahmin etmek amacıyla da kullanılabilmesi nedeniyle çalışma gruplarımızı Sarnat evrelemesine göre ayırdık. Sarnat evrelemesine göre 4 hastamız evre-3, 6 hastamız evre-2, 10 hastamızın evre-1 uyduğu görülmüştür.

Ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma (FS) miyokard kontraktilesini her zaman doğru olarak yansıtmamasına karşın miyokardın sistolik fonksiyonlarını ölçmede halen en sık olarak kullanılan yöntemlerdir (44). EF'nin kalp hızından, kontraktileden, ön ve ard yükten etkilendiği bilinmektedir (47, 68). EF>0,6 normal değer olarak kabul edilse de bu kesin bir değer değildir. Kullanılan yöntem ve cinsiyete göre farklı değerler söz konusudur (47, 68). FS nin normal değeri 0.36 ± 0.04 olarak kabul edilmektedir miyokard'da hareket

bozukluğu mevcut olduğunda güvenirliliği daha azdır (47, 68). Çalışmamızda sol ventrikül EF ve FS değerleri vaka ve kontrol grubunda normal sınırlarda bulunmuş olup bu iki grup arasında EF ve FS açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($P>0.05$) (Tablo-7).

Tüm çalışmalarda hasta ve kontrol gruplarında mitral kapakta E velositesi A velositesinden (Tablo-8), triküspid kapakta ise A velositesi E velositesinden daha yüksek bulunmuştur (Tablo-21). Gevşeme bozukluğu tipindeki bir bozuklukta E velositesinin azaldığı bilinmektedir (69). Triküspid kapakta A velositesinin E velositesinden daha yüksek olması vaka ve kontrol grubunda sağ ventrikülde relaksasyonun azaldığını düşündürmektedir. E/A oranı açısından vaka ve kontrol grubu arasında mitral kapakta anlamlı fark bulunmazken ($P>0.05$) (Tablo-8), triküspid kapakta 2. ve 4 incelemelerde vaka grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırası ile $P=0.02$ ve $P=0.01$) (Tablo-22). E/A oranının normal değerinin 0.75 ile 1.5 arasında değiştiği bilinmektedir (70, 71). Tablo-8 ve 22'de görüldüğü gibi mitral ve triküspid kapaklar için gerek vaka ve gerekse kontrol grubunda bulduğumuz E/A oranları normal sınırlar içinde bulunmaktadır.

Kalp hastalığı bulunan çocuk ve erişkin hastalarda yapılan Doppler ekokardiyografik çalışmalarda ventrikül fonksiyon bozukluğunun önce diyastolik daha sonra hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlarının birlikte bozulmuş olduğu bildirilmektedir (72, 73).

Tei indeksi veya diğer adı ile miyokard performans indeksi sol ve sağ ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını noninvaziv olarak gösteren bir yöntemdir (55). Tei indeksinin ilk orijinal şeklinde pulsed Doppler kullanılmıştır (52). Daha sonra doku Doppler kullanılarak ölçülmüştür. Doku Doppler kullanılarak elde edilen Tei indeks değerlerinin pulsed Doppler yöntemi ile elde edilen değerlerle ilişkili bulunmuştur (55, 74). Çalışmamızda sol ve sağ ventrikülün Tei indeksleri pulsed ve doku Doppler kullanılarak ölçülmüştür. Karışıklığı ortadan kaldırmak için pulsed Doppler kullanılarak elde edilen Tei indeksine miyokard performans indeksi (MPI), doku Doppler yöntemi kullanılarak elde edilen parametrelere de Tei indeksi ismi kullanılmıştır.

Çalışmamızda sol ventrikülde MPI 1. ve 5. incelemelerde kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek (sırası ile $P=0.01$ ve $P=0.03$) (Tablo-9) aynı ventrikülde bakılan Tei indeksi tüm incelemelerde vaka grubunda kontrol grubundan daha yüksek bulunmuş ancak istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($P>0.05$) (Tablo-14). Sağ ventrikül için hesaplanan MPI ve Tei indeksi tüm çalışmalarda vaka grubunda kontrol grubundan daha yüksek bulunmuş, istatistiksel anlamlılık MPI için 1. incelemede ($P=0.03$) (Tablo-23), Tei indeksi için 2. ve 4. incelemelerde (sırası ile $P=0.04$ ve $P=0.01$) ortaya çıkmıştır (Tablo-27).

MPI ortalama değerleri; vaka grubunda sol ve sağ ventrikülde zamanla anlamlı azalma gösterirken, kontrol grubunda sol ventrikülde anlamlı azalma görülmemiş ancak sağ ventrikülde zamanla anlamlı azalma ortaya çıkmıştır (Tablo-9 ve 23). Tei indeksi ise sol ventrikülde vaka ve kontrol grubunda zamanla anlamlı olarak azalırken (Tablo-14) sağ ventrikülde vaka ve kontrol grubunda zamanla anlamlı bir azalma görülmemiştir (Tablo-27). Tei indeksi, septum için sadece 3. incelemede kontrol grubunda vaka grubundan sınırda anlamlı bir yükseklik bulunmuştur (P=0.04) (Tablo-19). Ayrıca, vaka ve kontrol grubunda zaman içinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

Wei ve arkadaşları, bir aydan küçük sağlıklı bebeklerde doku Doppler ile elde ettikleri Tei indeksi ortalama değerini 0.37 ± 0.06 , aynı yaşı grubu için pulsed Doppler yöntemi ile elde ettikleri Tei indeksi değerini de 0.36 ± 0.11 olarak bildirmişlerdir (75). Aynı çalışmada 1 ay-1 yaş grubu için bu değerler sırası ile 0.35 ± 0.09 ve 0.32 ± 0.07 olarak saptandı (75). Çalışmamızda kontrol grubunda elde edilen değerler bu değerlere yakın bulunmuştur. Hipoksik vaka grubu Sarnat evrelemesi ile gruplandırılıp bu gruplarda MPI ve Tei indeksi ölçüldüğünde, Sarnat evre 3 grubunda sol ve sağ ventrikülde MPI'nin 1., 2. ve 3. incelemelerde (Tablo-10 ve 24), Tei indeksinin ise 1., 2., 3. ve 4. incelemelerde kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo-15 ve 28).

Sarnat evre 2 grubunda, sol ventrikülde MPI sadece 1. incelemede (P=0.01) (Tablo-10), Tei indeksi ise 1., 2., 3., ve 4. incelemelerde kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunurken (Tablo-15), sağ ventrikülde MPI 1., 2. ve 3. incelemelerde (Tablo-24), Tei indeksi ise sadece 2. incelemede (P=0.02) kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo-28). Sarnat evre 1 grubunda, sol ve sağ ventrikülde MPI ve Tei indeksi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır.

Takahiro ve arkadaşları, hipoksidede tuttukları domuz yavrularında sağ ventrikülde tespit ettikleri Tei indeksinin normoksemideki hayvanlardan daha yüksek olduğunu, buna karşılık hipoksidedeki sol ventrikülde Tei indeksinin normoksemideki sol ventrikül Tei indeksinden farklı olmadığını bildirdiler (76). Doğan ve arkadaşlarının, asfiktik yenidoğan bebeklerde ilk 24 saat içinde baktıkları MPI'ni, sağ ventrikülde kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (38). Buna karşılık, sol ventrikülde MPI'de kontrol grubundan anlamlı bir farklılık bulmadılar (38). Ancak, perinatal asfiksi bulunan önemli sayıdaki çocukta miyokard enfaktüsünün geliştiği de bildirilmektedir (77, 78). Çalışmamızda Sarnat evre 3. ve 2. grubundaki vakaların sağ ve sol ventriküllerinde MPI ve Tei indekslerinin kontrol grubu değerlerinden anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu bulgu da bize ağır hipoksilerde sol ventrikülün de etkilenebileceğini göstermektedir.

Vaka gruplarındaki MPI ve Tei indeksi değerleri bir yıllık süre ile takip edildiğinde; Sarnat evre 3 grubunda sol ve sağ ventrikül için hesaplanan MPI ve Tei indeksi değerlerinin zaman içerisinde anlamlı azalma gösterdiği, Sarnat evre 2 grubunda sol ventrikül için hesaplanan MPI ve Tei indeksinde de benzer şekilde zamanla anlamlı olarak azalma görülürken, sağ ventrikülde MPI'nin zamanla anlamlı olarak azaldığı ancak bu ventrikülde Tei indeksinde anlamlı azalmanın olmadığı görülmüştür (Tablo-10, 15, 24 ve 28).

Tei indeksi, izovolemik kontraksiyon (IVCTm) ve relaksasyon (IVRTm) zamanlarının toplamının ejeksiyon zamanına bölünmesi ile ortaya çıkan bir indekstir (55 ,79). Miyokard fonksiyonu bozulduğunda ejeksiyon zamanı kısalır, izovolemik kontraksiyon ve izovolumik relaksasyon zamanı uzar (80). Çalışmamızda IVCTm ve IVRTm ortalama değerleri açısından sol ventrikül, septum ve sağ ventrikülde, vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($P>0.05$) (Tablo-11, 17 ve 25). Buna karşın, aort ve pulmoner arter ejeksiyon zamanı vaka grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur (Tablo-8 ve 21). Tei indeksinin vaka grubunda kontrol grubundan daha yüksek bulunmasının sebebinin, ejeksiyon zamanının kısalığı ile ilgili olabileceği söylenebilir.

Doku Doppler diyastolik parametreleri, doku hareketlerinin velositesini vermektedir. Em ve Am mitral kapaktaki E ve A dalgalarına tekabül etmektedir. Ancak doku hareketleri ile elde edilen parametreler kan akımında meydana gelen parametrelerden bazı konularda farklılık göstermektedir (44). Doku hareketleri ile ilgili olan parametreler inflow, elastik recoil, relaksasyon veya komplians ile direkt ilişkili olmayıp bu faktörlerin toplam etkisi ile ilişkilidir (44). Çalışmamızda vaka grubunda sol ventrikülde ölçülen Am velositesi 1. ve 2. incelemede Em velositesinden büyük 3., 4. ve 5. incelemelerde Em velositesinden küçük bulunmuştur (Tablo-11). Sağ ventriküldeki Am velositesinin ise tüm incelemeler boyunca Em velositesinden büyük olduğu görülmüştür (Tablo-25). Bu bulgularımız da vakalarımızda her iki ventrikülün hipoksiden etkilenmiş olduğunu ve diyastolik fonksiyonlarının bozulmuş olduğunu göstermektedir.

Sol, sağ ventrikül ve septum için vaka ve kontrol grubunda Em, Am, Sm velositesinde zamanla anlamlı bir artış bulunmuştur ($P\leq 0.05$) (Tablo-11, 17 ve 25). Kalp gelişiminin, özellikle ilk yaş içinde doku Doppler velositelerinin çoğunu etkilediği ileri sürülmüştür (53). Bizim çalışmamızda da; sol, sağ ventrikül ve septum için vaka ve kontrol grubunda Em, Am ve Sm velositelerinde zamanla anlamlı artışın bulunması Eidem'in bu tespitini doğrulamaktadır (53).

E/Em oranının, dolma basıncını gösterdiği bildirilmektedir (44). Harada ve arkadaşları sol ventrikülde E/Em oranının sol atrium basıncını tayin etmekte kullanılabileceğini

bildirmektedirler (81). Sağlıklı erişkinlerde E/Em oranı $7.7(\pm 3.0)$ olarak bildirilmektedir (82). Mori ve arkadaşları çocuklarda sol ventrikül dolma basıncının erişkinlerden daha düşük olmasına bağlı olarak E/Em oranının erişkinlerden daha düşük değerde olduğunu bildirmişlerdir (83). Çalışmamızda E/Em oranı sol ve sağ ventrikülde vaka grubunda kontrol grubundan büyük bulunmuştur (Tablo-16 ve 29). Anlamli büyüklük, sol ventrikülde 1. incelemede, sağ ventrikülde 3., 4., 5. incelemelerde saptanmıştır. E/Em oranı, sol ventrikülde vaka (1-2, 1-3, 1-4, 1-5) ve kontrol grubunda (1-4 ve 1-5) zaman içinde anlamlı azalma göstermiş, sağ ventrikülde E/Em oranı açısından vaka ve kontrol gruplarında zaman içinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir (Tablo-16 ve 29). Bu bulgumuz da vakalarımızda her iki ventrikülün hipoksiden etkilenmiş olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, hipoksik iskemik ensefalopati hastalarda sağ ve sol ventrikül fonksiyonları bozulmaktadır. Sarnat evre 3 ve 2'deki hastalarda, MPI ve Tei indeksinin kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunması, Sarnat evre 1'deki hastalarda ise MPI ve Tei indeksinin kontrol grubundan anlamlı bir farklılık göstermemesi, beyindeki hipoksik etkilenmenin ağırlık derecesinin kalp için de geçerli olduğunu göstermektedir. Sarnat evrelemesi sırasında, MPI veya Tei indeksinin artmış olması bu vakaların en azından Sarnat evre 2 veya 3'de olduklarını söylemede yardımcı olacaktır. Burada sorun, yenidoğmuş bir bebekte MPI ve Tei indeksinin normal değerlerini belirlemektir. Bunun için çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Bu çalışmada, 20 term hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğan ve 50 sağlıklı term yenidoğanın, sağ ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları konvansiyonel ve doku Doppler teknikleri ile bir yıl boyunca incelenmiştir. Çalışmamızda sol ventrikül EF ve FS değerleri vaka ve kontrol grubunda normal sınırlarda bulunmuş olup bu iki grup arasında EF ve FS açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Hasta ve kontrol gruplarında yapılan tüm çalışmalarda mitral kapakta E velositesi A velositesinden, sağ ventrikülde ise diyastolik fonksiyonların azaldığını düşündürecek şekilde triküspid kapakta A velositesi E velositesinden daha yüksek bulunmuştur.

Her iki ventrikülün hipoksiden etkilenmesine bağlı olarak diyastolik fonksiyonların bozulmuş olduğu ve bu etkinin sağ ventrikülde daha uzun süre devam ettiğini destekler şekilde, doku Doppler incelemede vaka grubunda sol ventrikülde ölçülen Am velositesi 1. ve 2. incelemede Em velositesinden büyük, sağ ventrikülde ölçülen Am velositesi ise tüm incelemeler boyunca Em velositesinden büyük olduğu görülmüştür. Çalışmamızda E/Em oranının sol ve sağ ventrikülde vaka grubunda kontrol grubundan büyük bulunması her iki ventrikülün diyastolik fonksiyonlarının anoksiden etkilenmiş olduğunu gösteren diğer bir bulgu olarak saptanmıştır.

Tei indeksi veya diğer adı ile miyokard performans indeksi sol ve sağ ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını noninvaziv olarak ölçen bir yöntemdir. Sağ ventrikülde pulsed ve doku Doppler yöntemi ile bakılan Tei indeksleri tüm çalışmalarda vaka grubunda kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Pulsed Doppler ile elde edilen Tei indeksi ortalama değerleri vaka grubunda sol ve sağ ventrikülde zamanla anlamlı azalma göstermiştir. Doku Doppler yöntemi ile elde edilen Tei indeksi, vaka grubunda sol ventrikülde zamanla anlamlı olarak azalırken sağ ventrikülde zamanla anlamlı bir azalma görülmemiştir.

Hipoksik iskemik ensefalopatili hastaların Sarnat evrelemesi kullanılarak hipoksiye maruziyetleri derecelendirildiğinde, daha ağır hipoksik etkinin bulunduğu Sarnat evre 3 ve 2 gruplarında pulsed ve doku Doppler ile ölçülen Tei indekslerinin kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunması, bu özelliğin Sarnat evre 1'de olmaması, Tei indeksinin artmış olduğu hipoksik ensefalopatili bebeklerin evre 1'den daha ileri bir evrede olduklarını söylemede yardımcı olacaktır.

8. ABSTRACT

Assessment of diastolic and systolic functions in right and left ventricles by traditional and tissue Doppler echocardiography in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy

In this present study, diastolic and systolic functions in right and left ventricles of the 20 term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy and 50 term healthy newborns were assessed by traditional and tissue Doppler echocardiography during one year period. In our study, EF and FS values obtained from case and control groups were found to be in normal ranges and no statistical difference between the two groups were detected in point of EF and FS. It was demonstrated that transmitral E velocity was higher than A velocity while A velocity was higher than E velocity through tricuspid valve in all examinations suggesting a decrease in right ventricular functions for all case and control groups.

Left ventricular Am velocity was statistically higher than Em velocity in the first and second examinations while right ventricular Am velocity was significantly higher than Em velocity for all examinations, suggesting that both ventricles were influenced owing to hypoxia and this effect persisted for a longer time in right ventricle. In our study another finding suggesting that both ventricles diastolic functions were influenced from anoxia was the higher ratio of E/Em in case group than in control group.

Tei index (myocard performance index) is a noninvasive technique that assesses the systolic and diastolic functions of right and left ventricles. Tei indexes determined for right ventricle by pulsed and tissue Doppler techniques were higher in case group than in control group during the study period. The mean values of the Tei indexes determined from the right and left ventricles by pulsed Doppler technique decreased significantly by the time in case group. Although Tei index values obtained from left ventricle by tissue Doppler imaging decreased by the time, this amelioration was not detected for right ventricle.

When we use Sarnat classification in order to grading the magnitude of hypoxic damaging we found that Tei index values detected by pulsed and tissue Doppler imaging were significantly higher in case group than in control group among patients belong to Sarnat-3 and 2 who were significantly affected from hypoxia. We concluded that patients with hypoxic encephalopathy who had abnormal high Tei index values probably are belong to a more advance stage than the Sarnat 1, since Tei index values were not different from the control group in this group of patients.

Key words: hypoxic-ischemic encephalopathy, right and left ventricles' functions, Tei index

9. TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanması sürecinde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tez çalışmalarımın devam ettiği bir yılı aşkın süre zarfında bana ve takip ettiğimiz hastalarımıza zaman ayıran değerli hocam, Çocuk Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Sevim Karaaslan'a, sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocalarıma, değerli uzman ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personellerine teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini ve anlayışlarını hiç esirgemeyen eşim Esmâ ve kızım Özge başta olmak üzere annem, babam, kardeşim ve diğer tüm aile bireylerine teşekkür ederim.

10. KAYNAKLAR

1. van Handel M, Swaab H, de Vries LS, Jongmans MJ. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review. *Eur J Pediatr* 2007;166:645-54.
2. Mac Lennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ* 1999;319:1054-9.
3. Can G. Neonatal asfiksi. *Pediatrici* 1. cilt. Ed: Neyzi O, Ertuğrul T. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002;235-41.
4. Adams-Chapman I, Stoll BJ. Hypoxia-ischemia, In: Nelson text book of pediatrics. Eds. Bherman ER, Kliegman MR, Jenson HB, Stanton BF. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2007;718-21.
5. Vanucci RC. Hypoxic ischemic encephalopathy. *Am J Perinat* 2000;17:113-20.
6. Nelson BK, Levintan A. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? *AJDC* 1991;145:1325-31.
7. Perlman JM. Summary proceedings from the neurology group on hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2006;117:28-33.
8. Volpe JJ. Hypoxic ischemic encephalopathy, In: Neurology of the newborn. Eds. Volpe JJ. PA, Chapter 8, Philadelphia: WB Sanders Company, 2000;297-350.
9. Clotherty JP, Synder EY. Perinatal Asphyxia. In: Manual of Neonatal Care. Eds. Clotherty JP, Stark AR, 3rd ed. Philadelphia: A Little Brown, 1993;383-411.
10. Ballard RA. Resuscitation in the delivery room. In: Schaffer and Avery's Diseases of the Newborn. Eds: Taeusch HW, Ballard RA, Avery MD. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998;319-33.
11. Ambalavanan N, Carlo WA, Shankaran S, Bann CM, Emrich SL, Higgins RD, et al. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Predicting outcomes of neonates diagnosed with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2006;118:2084-93.
12. Eken P, Toet MC, Groenen DF, De Urics LS. Predictive value of early neuroimaging, pulsed doppler and neurophysiology in full term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Arch Dis Child* 1995;73:75-80.
13. Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği. Çocuk Nörolojisi. Kıvılcım Gücüyener: Yenidoğan bebekte hipoksik iskemik ensefalopati. Ankara: Alp Ofset Matbaacılık, 2006;399-410.
14. Satar M, Narlı N, Kırımı E, Atıcı A, Türkmen M, Yapıcıoğlu H. Hipoksik iskemik ensefalopatili 205 olgunun değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2001;10:36-41.
15. Katar S, Devocioğlu C, Sucaklı İA, Taşkesen M. Hipoksik iskemik ensefalopatili 80 yenidoğan term yenidoğan hastanın değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi* 2007; 34:38-41.
16. Toti P, De Felice C. Chorioamnionitis and fetal/neonatal brain injury. *Biol Neonate* 2001;79(3-4):201-4.
17. De Felice C, Toti P, Laurini RN, Stumpo M, Picciolini E, Todros T, et al. Early neonatal brain injury in histologic chorioamnionitis. *J Pediatr* 2001;138(1):101-4.
18. Miller SP, Ramaswamy V, Michelson D, Barkovich AJ, Holshouser B, Wycliffe N, et al. Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. *J Pediatr* 2005;146(4):453-60.
19. Can G. Perinatal asfiksi. Editör: Yurdakök M, Erdem G. Neonatoloji. 1. Baskı. Ankara: Nestle Türkiye Gıda Sanayi A.Ş., 2004;719-28.
20. Lorek A, Takei Y, Cady EB, Wyatt JS, Penrice J, Edwards AD, et al. Delayed ("secondary") cerebral energy failure after acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet: continuous 48-hour studies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res* 1994;36(6):699-706.
21. Bona E, Anderson AL. Chemokines and inflammatory cell response to hypoxia-ischemia in immature rats. *Pediatr Res* 1999;45:500-9.
22. Bruce AJ, Boling W, Kindy S. Altered neuronal and microglial responses to excitotoxic and ischemic brain injury in mice lacking TNF receptors. *Nat Med* 1996;2:788-94.
23. Loddick SA, Turnbull AV, Rothwell NJ. Cerebral interleukin 1 is neuroprotective against permanent focal ischemia in rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997;16:932-40.

24. Paneth N. Cerebral palsy in term infants-birth or before birth? *J Pediatr* 2001;138:791-2.
25. Toet MC, Hellström-Westas L, Groenendaal F, Eken P, de Vries LS. Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81(1):19-23.
26. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976;33:696-705.
27. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann FM, van der Elst CW, Molteno CD, et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr* 1997;86(7):757-61.
28. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ* 1999;319(7216):1054-9.
29. ACOG committee opinion: Inappropriate use of the terms fetal distress and birth asphyxia. *Int J Gynecol Obstet* 1998;61:309-10.
30. 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.
31. De Praeter C, Vanhaesebrouck P, Govaert P, Delanghe J, Leroy J. Creatine kinase isoenzyme BB concentrations in the cerebrospinal fluid of newborns: relationship to short-term outcome. *Pediatrics* 1991;88(6):1204-10.
32. Türker G, Babaoğlu K, Gökalp AS, Sarper 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(2):131-7.
33. Hellstrom-Westas L, Rosen I, Svenningsen NW. Predictive value of early continuous amplitude integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995;72:34-8.
34. Toet MC, Hellström-Westas L, Groenendaal F, Eken P, de Vries LS. Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81(1):19-23.
35. Pierrat V, Duquennoy C, van Haastert IC, Ernst M, Guilley N, de Vries LS. Ultrasound diagnosis and neurodevelopmental outcome of localised and extensive cystic periventricular leucomalacia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;84(3):151-6.
36. Hüppi PS. Advances in postnatal neuroimaging: relevance to pathogenesis and treatment of brain injury. *Clin Perinatol* 2002;29(4):827-56.
37. Groenendaal F, Veenhoven RH, van der Grond J, Jansen GH, Witkamp TD, de Vries LS. Cerebral lactate and N-acetyl-aspartate/choline ratios in asphyxiated full-term neonates demonstrated in vivo using proton magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res* 1994;35(2):148-51.
38. Doğan M, Meşe T, Dizdärer C. Perinatal asfiksidi kardiyak etkilenme (Miyogloblin, Kreatin Kinaz Miyokard Bandı, Troponin I, Myokard Performans İndeksi). *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2004;13:207-12.
39. Thoresen M, Whitelaw A. Cardiovascular changes during mild therapeutic hypothermia and rewarming in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2000;106:92-9.
40. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FD. Perinatal asphyxia. In: *A Longe Clinical Manual Neonatology*. Eds: Gomella TL. 2nd ed. London: Prentice-Hall International Company, 1992;391-9.
41. Park MK eds. Fetal and perinatal circulation. In: *Pediatric Cardiology for practitioners*. 4th ed. Missouri: Mosby Inc., 2002;93-8.
42. Artman M, Mahony L, Teitel DF eds. Fetal cardiovascular physiology. In: *Neonatal Cardiology*. USA: The McGraw-Hill Companies, 2002;39-51.
43. Gest AL, Moise AA. Fetal circulation and changes occurring at birth. In: *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. Eds. Garson A, Bricker JT, McNamara DG. 1. volume. Pennsylvania: Lea&Febiger, 1990;280-8.
44. Colan SD. Assessment of ventricular and myocardial performance. In: *NADAS Pediatric Cardiology*. Eds. Keane JF, Lock JE, Fyler DC. 2th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc., 2006;251-73.

45. Jensen A, Garnier Y, Berger R. Dynamics of fetal circulatory responses to hypoxia and asphyxia. *Eur J Obst Gyne Rep Biol* 1999;84:151-72.
46. Jensen A, Roman C, Rudolph AM. Effects of reducing uterine blood flow on fetal blood flow distribution and oxygen delivery. *J Dev Physiol* 1991;15:309-23.
47. Weyman AE eds. Interatrial and interventricular septa, Principles and practice of echocardiography. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994;934-46.
48. Rudolph AM, Heymann MA. Circulation of the fetus in utero: Methods for studying distribution of blood flow cardiac output and organ blood flow. *Circ Res* 1967;21:163-84.
49. Güzelsoy D, Okay T, Binak K. Sol ventrikülün incelenmesinde ekokardiyografi. *Teknik kardiyoloji*. 2. baskı. İstanbul. 2001;59-76.
50. Feigenbaum H eds. Echocardiographic evaluation of cardiac chambers. In: *Echocardiography*. 5th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994:134-51.
51. Teichholz LE. Echocardiography in valvular heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;17(4):283-302.
52. Harada K, Orino T, Yasuoka K, Tamura M, Takada G. Tissue doppler imaging of left and right ventricles in normal children. *Tohoku J Exp Med* 2000;191:21-9.
53. Eidem BJ, McMahan CJ, Cohen RR, Wu J, Finkelshteyn I, Kovalchin JP, et al. Impact of cardiac growth on doppler tissue imaging velocities: A study in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:212-21.
54. Shiota T, Harada K, Takada G. Left ventricular systolic and diastolic function during early neonatal period using transthoracic echocardiography. *Tohoku J Exp Med* 2002;197:151-8.
55. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995;26(6):357-66.
56. Cahill JM, Horan M, Quigley P, Maurer BJ, McDonald K. Doppler-echocardiographic indices of diastolic function in heart failure admissions with preserved left ventricular systolic function. *Eur J Heart Failure* 2002;4:473-8.
57. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon L. Colour doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol* 1992;18:651-4.
58. Güzelsoy D, Okay T, Binak K, ed. Yeni ekokardiyografi yöntemleri. *Teknik kardiyoloji*. 2. baskı. İstanbul: 2001;54-7.
59. Aoki M, Harada K, Ogawa M, Tanaka T. Quantitative assessment of right ventricular function using doppler tissue imaging in fetuses with and without heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:28-35.
60. Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A. The committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography: results of survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-83.
61. Silverman NH. Quantitative methods to enhance morphological information using M-Mode, Doppler and cross-sectional ultrasound. *Pediatric Echocardiography* 1992;2:35-109.
62. Williams CE, Mallard C, Tan W, Gluckman PD. Pathophysiology of perinatal asphyxia. *Clin Perinatol* 1993;20:305-25.
63. Borke WB, Munkeby BH, Halvorsen B, Bjornland K, Tunheim SH, Borge GI, et al. Increased myocardial matrix metalloproteinases in hypoxic newborn pigs during resuscitation: effects of oxygen and carbon dioxide. *Eur J Clin Invest* 2004;34:459-66.
64. Walther FJ, Siassi B, Ramadan NA, Wu PY. Cardiac output in newborn infants with transient myocardial dysfunction. *J Pediatr* 1985;107:781-5.
65. Tapia-Rombo CA, Carpio-Hernandez JC, Salazar-Acuna AH, Alvarez-Vazquez E, Mendoza-Zanella RM, Perez-Olea V, et al. Detection of transitory myocardial ischemia secondary to perinatal asphyxia. *Arch Med Res* 2000;31:377-83.
66. Ranjit MS. Cardiac abnormalities in birth asphyxia. *Indian J Pediatr* 2000;67:529-32.
67. Rowe RD, Hoffman T. Transient myocardial ischemia of the newborn infant: a form of severe cardiorespiratory distress in full-term infants. *J Pediatr* 1972;81:243-50.
68. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. Assessment of ventricular systolic function, the echo manual. Second edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999;4:37-57.

69. Snider AR., Ritter SB. In: Doppler echocardiography. Moss and Adam's Heart Disease in Infants, Children and Adolescents including the Fetus and young Adult. Eds. Allen HD, Clark EB, Gutgesell HP, Driscoll DJ. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001;235-63.
70. Khankirawatana B, Khankirawatana S, Peterson B, Mahrous H, Porter TR. Peak atrial systolic mitral annular velocity by Doppler tissue reliably predicts left atrial systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:353-60.
71. Border WL, Michelfelder EC, Glascock BJ, Witt SA, Spicer RL, Beekman RH 3rd, et al. Color M-Mode and Doppler tissue evaluation of diastolic function in children: Simultaneous correlation with invasive indices. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:988-94.
72. Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function: Physics and physiology. *Circulation* 1991;84:977-90.
73. Sohn DW, Kim YJ, Kim HC, Chun HG, Park YB, Choi YS. Evaluation of left ventricular diastolic function when mitral E and A waves are completely fused: Role of assessing mitral annulus velocities. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:203-8.
74. Yasuoka K, Harada K, Toyono M, Tamura M, Yamamoto F. Tei index determined by tissue Doppler imaging in patients with pulmonary regurgitation after repair of tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol* 2004;25:131-6.
75. Cui W, Roberson DA. Left ventricular Tei index in children: comparison of tissue Doppler and M-Mode echocardiography normal values. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1438-45.
76. Sugiuro T, Suzuki S, Hussein MH, Kato T, Togari H. Usefulness of a new Doppler index for assessing both ventricular functions and pulmonary circulation in newborn piglet with hypoxic pulmonary hypertension. *Pediatr Research* 2003;53:927-32.
77. Assali NS, Morris JA, Beck R. Cardiovascular hemodynamics in the fetal lamb before and after lung expansion. *Am J Physiol* 1965;208:122-9.
78. Harada K, Shiota T, Takahashi Y, Suzuki T, Tamura M, Takada G. Right ventricular diastolic filling in the first day of life. *Tohoku J Exp Med* 1994;172:227-35.
79. Reed KL, Sahn DJ, Scagnelli S, Anderson CF, Shenker L. Doppler echocardiographic studies of diastolic function in the human fetal heart: Change during gestation. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:391-5.
80. Miller D, Farah MG, Liner A, Fox K, Schluchter M, Hoit BD. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:443-7.
81. Harada K, Tamura M, Yasuoka K, Toyono M. A comparison of tissue Doppler imaging and velocities of transmitral flow in children with elevated left ventricular preload. *Cardiol Young* 2001;11:261-8.
82. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(2):474-80.
83. Mori K, Nakagawa R, Nii M, Edagawa T, Takehara Y, Inoue M, et al. Pulsed wave doppler tissue echocardiography assessment of the long axis function of the right and left ventricles during the early neonatal period. *Heart* 2004;90:175-80.