

Pulse Oksimetre Cihazıyla Kritik Konjenital Kalp

Hastalıklarının Taranması

Critical Congenital Heart Diseases Screening Using Pulse Oximetry

Ali Aybar¹, Ramazan Özdemir^{2*}, Cemşit Karakurt³, Hatice Turgut², İsmail Kürşat Gökçe²

¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

²İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Malatya, Türkiye

³İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı, Malatya, Türkiye

ÖZET

Amaç: Konjenital kalp hastalıklarının (KKH) insidansı 1000 canlı doğumda yaklaşık olarak 8-10 civarındadır Kritik KKH, yaşamın ilk bir yılı içinde ameliyat veya kateter bazlı müdahale gerektiren hastalık olarak tanımlanır ve bu KKH'larının %25'ini oluşturur. Bu nedenle kritik KKH'lı çocukların tanısının erken konulması ve tedavi planının yapılması gerekir. Bizim çalışmada amacımız Masimo Radikal 7® pulse oksimetre cihazı ile postnatal erken dönemde yenidoğanların kritik KKH'ları açısından taramak ve kendi hastanemizin sonuçlarını ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Temmuz 2015 ile Mart 2016 tarihleri arasında hastanemiz Kadın Doğum Servisinde yatan yenidoğan bebekler ile hastanemizde doğup yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan gestasyonel olarak 34 haftadan büyük olan tüm yenidoğan bebekler çalışmaya alındı. Toplam 623 yenidoğan bebek Radikal-7 pulse oksimetre cihazı ile tarandı.

Bulgular: Tarama yaptığımız 623 yenidoğan bebeğin 298 (%47,8)'i kız, 325 (%52,2)'i erkekti. 623 yenidoğan bebekten 594 (%95,3)'ü taramayı geçmiş olup, 29 (%4,7)'ü taramayı geçmedi. Taramayı geçmeyen bebeklere 24 saat içinde ekokardiyografi yapıldı. Taramadan kalan 6 (%20,6) bebeğe ekokardiyografi sonucuna göre kritik KKH tanısı konuldu. Taramadan geçen 594 bebek taburculuk sonrası 6 haftaya kadar takip edildi. Taramayı geçen 594 bebekten sadece bir bebeğe taburculuk sonrası ilk 4 hafta içerisinde kritik KKH tanısı konuldu. Bizim çalışmamızda Masimo Radikal-7® cihazın duyarlılığı %85,7, seçiciliği %96,3, pozitif öngörü değeri %20,7 ve negatif öngörü değeri %99,8 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Kardiyovasküler malformasyonlar, konjenital malformasyonun sık bir türüdür. Ancak bu hastaların önemli bir bölümü rutin yenidoğan muayenesi ile tespit edilmez. Bizim çalışmamız doğrultusunda kritik KKH tanısı koymada pulse oksimetre ile yenidoğan bebeklerin tarama programına almasını gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Kritik Konjenital Kalp Hastalığı, Pulse Oksimetre, Masimo Radikal-7®

ABSTRACT

Objective: The incidence of congenital heart disease varies from about 8-10 /1,000. Critical CHD, defined as requiring surgery or catheter-based intervention in the first year of life, occurs in approximately 25 percent of those with CHD. Therefore, it's necessary to diagnose children with critical CHD as soon as possible, and develop a treatment plan. This study aims to screen newborns in terms of critical CHD in the early postnatal period using the Masimo Radical-7® pulse oximeter as well as revealing the screening results of our hospital.

Material and Method: All newborns, hospitalized in our hospital, in the Maternity Ward, and the newborns over 34 weeks of gestational age, who had been screened between July 2015 and March 2016 were included in the study. A total of 623 newborns were screened.

Results: Of the 623 neonates screened, 298 (47.8%) were female. 29 neonates(4.7%) were unable to pass the screening. These 29 neonates underwent echocardiography within the first 24 hours. Six (20.6%) neonates, who failed this screening, were diagnosed with critical CHD according to the results of echocardiography. Only one of the 594 neonates was diagnosed with critical CHD. In this study, the Masimo Radical-7® device was found to have 85.7% sensitivity, 96.3% selectivity, and 20.7% and 99.8% of positive and negative predictive values respectively.

Conclusion: Cardiovascular malformations are a common type of congenital malformations. However, significant portion of these malformations cannot be detected by routine neonatal screening. In line with our study results, newborn pulse oximetry screening is suggested for early detection of CHD.

Key Words: Critical Congenital Heart Disease, Pulse Oximetry, Masimo Radikal-7®

Giriş

Konjenital kalp hastalıkları (KKH) 1000 canlı doğumda yaklaşık olarak 8-10 civarında görülmektedir (1, 2). KKH olan bebeklerin %40-50'si ilk bir haftada, %50-60'ı ilk bir ayda tanı almaktadır. Kritik KKH, yaşamın ilk bir yılı içinde amaliyat veya kateter bazlı müdahale gerektiren hastalık olarak tanımlanır ve bu KKH'larının %25'ini oluşturur (1, 3). Günümüzde palyatif ve düzeltici cerrahideki gelişmelerle erişkin yaşa ulaşan vaka sayısı dramatik olarak artmıştır. Bu nedenle kritik KKH'lı çocukların tanısının erken konulması ve tedavi planının yapılması bu çocukların morbidite ve mortalitelerini azaltabilme adına önemlidir.

Ekokardiyografi (EKO) KKH'larının değerlendirilmesinde tanısal anlamda en önemli seçenektir. Yenidoğan döneminde hemodinamik değişikliklerin tamamlanmamış olması nedeniyle fizik muayene ve yardımcı inceleme yöntemleriyle KKH'nın tanısı koymak zordur. Bu nedenle KKH'dan şüphe edilen olgular mutlaka pediatrik kardiyoloji ile konsülte edilmeli ve EKO yapılmalıdır. Ancak birinci ve ikinci düzey merkezlerde pediatrik kardiyoloji uzmanı ve EKO yapılması her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle ayrıntılı fizik muayene ve laboratuvar sonuçlarının iyi değerlendirilerek KKH'larının tanınması ve ileri merkezlere yönlendirilmesi gerekmektedir. Başta duktus bağımlı kritik KKH olmak üzere ağır KKH'lı hastaların genel durumlarının hızla kötüleşerek klinik bulgularının ortaya çıktığı dönemden önce taranarak tespit edilip gerekli tedavilerinin başlanması hayati öneme sahiptir (4).

Bizim bu çalışmadaki amacımız kullanımı kolay, maliyeti düşük ve özel bir eğitim/ihtisas gerektirmeyen Masimo Radikal 7® pulse oksimetre cihazı ile yenidoğan bebekleri kritik KKH'ları açısından taramak, bu tarama testinin spesifite ve sensitivitesin belirlenmek ve bu konuda yapılmış çalışmalarını gözden geçirmektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Temmuz 2015 ile Mart 2016 tarihleri arasında hastanemizde doğan ve doğum haftası 34 haftadan büyük olan tüm yenidoğan bebekler alındı. Antenatal kardiyak hastalığı olan bebekler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan tüm yenidoğanların Masimo Radikal 7® pulse oksimetre cihazı ile preduktal ve postduktal oksijen saturasyonları ölçüldü. Ölçüm öncesi tüm yenidoğan bebeklerin detaylı kardiyak ve sistemik muayeneleri yapıldı. Fizik muayenelerinde siyanoz,

takepne (solunum sayısı ≥ 60 atım/dakika) ve üfürüm (şiddeti $\geq 3/6$)'den herhangi birinin olması durumunda bu hastalar semptomatik olarak kabul edildi. Bu semptomatik hastalardan laboratuvar, görüntüleme ve fizik muayene sonucuna göre kardiyak semptomlu olanlara EKO yapıldı.

Saturasyon ölçümünde preduktal ölçüm için sağ elden, postduktal ölçüm için ise sağ veya sol ayaktan ölçüm yapıldı. Ölçüm sonucu pozitif (ölçümden kalma) ve negatif (ölçümden geçme) sonuçlar şeklinde belirlendi. Bu tarama sonucuna göre aşağıdaki kriterlerden bir veya birkaçının birlikteliği en az iki ölçümden var olması halinde sonuç pozitif olarak kabul edildi.

I- Preduktal veya postduktal ölçümlerden birinde oksijen saturasyonu $< \%92$ olanlar,

II- Preduktal ölçüm ve postduktal ölçüm arasında $\geq \%3$ fark olanlar (5, 6).

III- Preduktal ve postduktal ölçümlerin birinde perfüzyon indeksi (PI) $< 0,7$ olan bebekler pozitif kabul edildi (Şekil 1) (7).

İlk ölçümden pozitiflik tespit edildiğinde, iki ölçüm daha yapıldı ve kaydedildi. Bu üç ölçümden iki veya üç ölçümün pozitif olması durumunda hastaya 24 saat içerisinde EKO yapıldı. İlk ölçümü negatif olan ya da üç ölçümden sadece bir tanesi pozitif olan hastalar ise negatif olarak kabul edilip test sonlandırıldı.

EKO yapılan hastalar (kardiyak semptomu olan ve/veya saturasyon ölçüm sonucu pozitif olan) EKO sonucuna göre daha önce literatürde tanımlanan kriterlere göre kritik KKH (+) ve kritik KKH (-) şeklinde 2 gruba ayrıldı (4, 8).

Taramayı geçen hastalar doğum sonrası 6 hafta içerisinde KKH açısından takibe alındı. Bu sürenin sonunda Masimo Radikal-7® cihazın duyarlılığı, seçiciliği, pozitif öngörü değeri ve negatif öngörü değeri hesaplandı. Çalışma için hastanemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Protokol Kodu: 2015/145).

İstatistiksel analiz SPSS 15.0 (Statistical Product and Service Solutions, Inc, Chicago, IL, ABD) paket programıyla yapıldı. Kategorik veriler sayı ve yüzde ile tanımlandı ve karşılaştırmalarda Fisher kesin ki-kare ve süreklilik düzeltmeli ki-kare testleri kullanıldı. Sayısal veriler medyan, minimum ve maksimum değerler ile karşılaştırmalarda ise Mann Whitney U testi uygulandı. Tüm testlerde anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışma 623 yenidoğan bebek alındı. Bu bebeğin 298 (%47,8)'i kız, 325 (%52,2)'i erkekti. Bebeklerin ortanca doğum zamanı 38 (34-43) hafta,

Tablo 1. Masimo Radikal-7® cihazı ile tarama durumuna göre konjenital kalp hastalığının durumu

	Kritik KKH (-), n	Kritik KKH (+), n	Toplam, n
Taramadan geçen, n (%)	593 (99,8)	1 (0,2)	594 (100)
Taramadan kalan, n (%)	23 (79,3)	6 (20,7)	29 (100)
Toplam, n (%)	616 (98,8)	7 (1,2)	623 (100)

KKH: Konjenital kalp hastalığı

Tablo 2. Kritik KKH saptanan yedi hastanın doğum özellikleri ve tanıları

No	Cinsiyet	Doğum zamanı, hafta	Doğum ağırlığı, gr	Tarama sonucu	EKO sonucu
1	Erkek	37	3200	Geçmedi	Arkus aorta hipoplazisi
2	Erkek	40	2500	Geçmedi	Büyük arter transpozisyonu
3	Erkek	35	3500	Geçmedi	Hipoplastik sol kalp
4	Erkek	39	3500	Geçmedi	Arkus aorta hipolazisi
5	Kız	35	2680	Geçmedi	Fallot tetralojisi
6	Kız	38	2360	Geçmedi	Hipoplastik sol kalp
7	Erkek	36	2970	Geçti	Ebstein anomalisi

EKO: Ekokardiyografi

Tablo 3. Kritik konjenital kalp hastalığı ile kardiyak semptom arasındaki ilişki

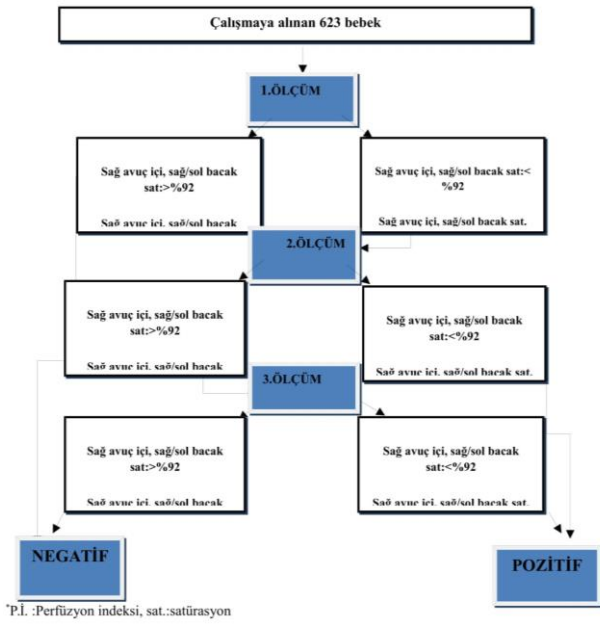
	Kardiyak semptom yok, n	Kardiyak semptom var, n	Toplam, n
Kritik KKH (-), n (%)	578 (93,8)	38 (6,2)	616 (100)
Kritik KKH (+), n (%)	2 (28,6)	5 (71,4)	7 (100)
Toplam, n (%)	580 (93,0)	43 (7,0)	623 (100)

KKH: konjenital kalp hastalığı

Tablo 4. Pulse oksimetre ile kritik konjenital kalp hastalığı tarama yapılan çalışmaların kendi sonuçlarımız ile karşılaştırılması

Çalışma	Hasta sayısı, n	Cut-off,	Tarama şekli	Ortanca tarama zaman, saat	Sensitivite	Spesivite	Yanlış pozitif
Meberg ve ark. (15)	57959	%95	Sadece alt ekstremite	6	?	?	?
Granelli ve ark.	38821	%95, Preduktal-postduktal fark >%3	Sağ üst ve alt ekstremite	38	62	99,8	0,17
Riede ve ark.	41445	%95	Sadece alt ekstremite	24-72	77,8	99,9	0,10
Ewer ve ark.	20055	%95, Preduktal-postduktal fark >%2 <92,	Sağ üst ve alt ektrimite	12,4	75,0	99,1	0,89
Bizim çalışmamız	623	preduktal-postduktal fark >%3, PI <0,7	Sağ üst ve alt ektrimite	29	85,7	96,3	3,7

PI: Perfüzyon İndeksi, KKH: konjenital kalp hastalığı

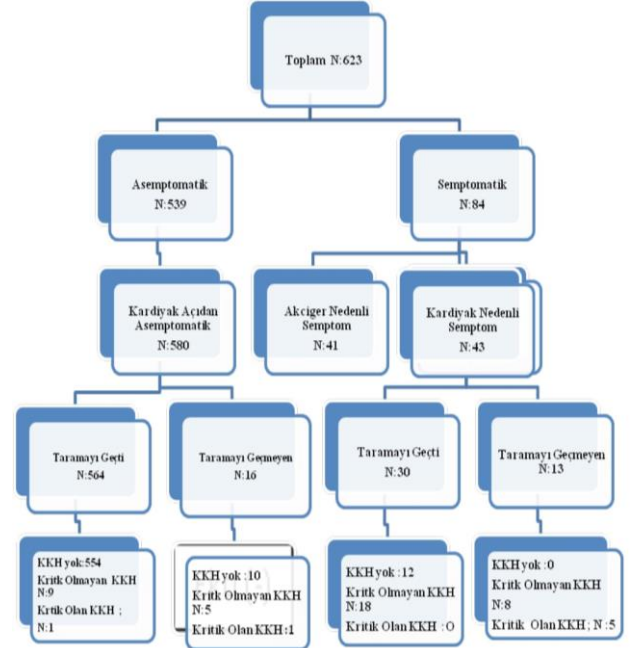


Şekil 1. Pulse oksimetre ile kritik kalp hastalığı tarama algoritması

doğum ağırlığı 2940 (1570-5080) gram idi. Annelerin ortalanca yaşı 29 (16-48) idi. Taramadan geçen ve kalan yenidoğan bebeklerin doğum ağırlığı, doğum zamanı ve anne yaşları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışmaya alınan bebeklerden 594 (%95,3)'ü taramadan geçerken 29 (%4,7)'u taramadan kaldı (Tablo 1, Şekil 2). Yapılan EKO'da taramadan geçen hastalardan birinde (%0,2) kritik KKH görülürken taramada kalan hastaların 6 (%20,6)'sında kritik KKH saptandı ($p<0,01$) (Tablo 1). Kritik KKH saptanan yedi hastanın doğum özellikleri ve tanıları Tablo 2'de verilmiştir.

Tarama öncesi yapılan fizik muayenede bebeklerden 84 (%13,4)'ünde takipne, siyanoz ve üfürümden biri olduğu için semptomatik olarak gruplandırıldı. Semptomatik olan bu 84 bebeğin 43'ünün semptom ve/veya semptomları kardiyak kaynaklı idi (Şekil 2). Kardiyak semptomu olan toplam 43 bebeğin 30'u taramadan geçti. Taramadan geçen bu 30 bebeğin hiç birinde kritik KKH saptanmadı. Kardiyak semptomu olup taramayı geçmeyen 13 hastanın 5'inde kritik KKH tespit edildi (Tablo 3, Şekil 2). Kardiyak semptomu olmayan (asemptomatik) 580 bebeğin 564'ü taramayı geçerken 16'sı taramayı geçmedi. Asemptomatik olup taramayı geçmeyen 16 bebekten birinin kritik KKH saptandı. Taramayı geçen 564 bebeğin doğum sonrası ilk 6 hafta içerisinde takiplerinde bir bebekte kritik KKH saptandı (Şekil 2). Kritik KKH olmayan 616 bebeğin 578 (%93,8) inde kardiyak semptom yok iken 38 (%6,2)'inde ise kardiyak semptom mevcut idi. Kritik KKH'lı 7



Şekil 2. Taramada kullanılan algoritma

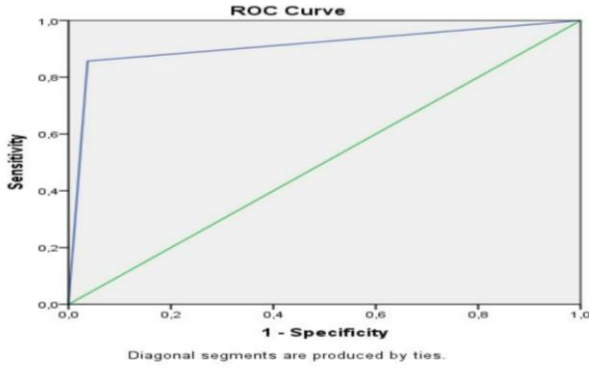
hastanın 2 (%28,6)'sinde kardiyak semptom yok iken 5 (%71,4)'inde ise kardiyak semptom mevcut idi. Kritik KKH ile kardiyak semptom arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,01$) (Tablo 3).

Kritik KKH tanısı alan 7 hastanın 6 (%85,7)'sı Masimo Radikal-7® pulse oksimetre cihazı ile yapılan taramada yakalanırken, bir (%14,3) hasta taramadan kaçmıştır. Bizim çalışmamızda Masimo Radikal-7® cihazın duyarlılığı %85,7, seçiciliği %96,3, pozitif öngörü değeri %20,7 ve negatif öngörü değeri %99,8 olarak bulundu (Şekil 3).

Tartışma

Kardiyovasküler malformasyonlar, konjenital malformasyonların sık nedenlerinden biridir. Ancak önemli bir bölümü erken dönemde rutin yenidoğan muayenesi ile gözden kaçabilmektedir. Kardiyovasküler malformasyon tüm bebek ölümlerinin %6-10 ve konjenital malformasyon nedeniyle ölümlerin %20-40 oluşturmaktadır. Doğum ünitelerinde erken taburculuk görüşü giderek yaygınlaşması nedeni ile özellikle duktus bağımlı KKH gibi kritik KKH'ların gözden kaçmasına ve bu bebeklerin evlerinde ciddi sıkıntıya girmelerine neden olmaktadır. Bu nedenle KKH'lı çocukların tanısının erken konulması ve tedavi planının yapılması; bu çocukların morbidite ve mortalitelerini azaltabilmesi için önemlidir.

Yenidoğan bebeklerin non-invaziv ve ucuz bir yöntem olan pulse oksimetre ile taranması, kritik



Şekil 3. Sensitivite ve spesifiviteninalıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrisi

KKH'ların erken tespiti için önerilmektedir (4, 8-10). Ancak propların hangi ekstremiteye takılacağı, saturasyonların cut-off değerlerinin kaç alınacağı, hangi hastaların (term, preterm) taranması gerektiği gibi konularda tam bir fikir birliği yoktur. Biz Masimo Radikal-7® cihazı ile hastanemizde 34 gestasyonel haftadan büyük doğan tüm yenidoğan bebekleri kritik KKH'lar açısından taramaya aldık. Duyarlılığı en üst düzeye çıkarmak, yanlış pozitifliği azaltmak için preduktal (sağ el) ve postduktal (her iki alt ekstremita) saturasyon ölçümü yaptık. Saturasyon cut-off değeri olarak $< \%92$ ve iki ölçüm arası $> \%3$ fark olması, her iki ekstremitedeki perfüzyon indeksinin $< 0,7$ olması şeklinde çalışmamızı planladık. Ayrıca tarama öncesi tüm hastalara ayrıntılı fizik muayene yaparak tarama testinin kardiyak hastalık açısından fizik muayenede anlamlı bulgusu olan bebekleri yakalama oranını değerlendirdik.

Literatürde kritik KKH'ların saptanması için fizik muayenenin $\%32,3$ ile $\%80,2$ arasında tanı koydurucu olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Granelli ve ark. (11) yapmış oldukları çalışmada fizik muayene ile kritik KKH'ların $\%62,5$ 'unun saptanabildiğini ancak, fizik muayene ve pulse oksimetre beraber kullanıldığında kritik KKH'ların $\%82,7$ 'sinin saptandığını göstermişlerdir. Bekir ve ark. (12) major KKH tespitinde klinik muayenenin $\%46$ duyarlı olduğunu göstermişlerdir. Griebisch ve ark. (13) fizik muayene ile ciddi kalp hastalıklarının $\%32,3$ 'ünün tespit edilebildiğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda 7 kritik KKH'dan 5 tanesinde fizik muayene bulgusu mevcut idi. Sadece fizik muayene ile tanı koyma oranımızı $\%71,4$ bulduk. Bizim sonucumuz ve yapılan diğer çalışmalar göstermektedir ki kritik KKH'ların erken tanısında sadece fizik muayene yetersiz kalmakta beraberinde pulse oksimetre taramasının da kullanılmasının daha güvenilir sonuçlara ulaşılmasına neden olacağını düşünmekteyiz.

Kritik KKH taraması için yapılan çalışmalarda pulse oksimetre cihazları ile ilgili duyarlılık oranlarının $\%49$

ile $\%77,8$ arasında değişmektedir (4, 11, 14). Ewer ve ark. (4) yaptıkları çalışmada kritik KKH için testin duyarlılığını $\%75$, Reide ve ark. (14) ise $\%77,8$ olarak bulmuşlardır. Diğer taraftan Frank ve ark. (8) kritik KKH tespit etmek için testin duyarlılığını $\%69,6$, Granelli ve ark. (11) ise $\%62$ olarak saptamışlardır. Mevcut çalışmada cihazın duyarlılığını $\%85,7$ bulduk (Tablo 4). Bu farkların, değerlendirmede kabul edilen Cut-off değerlerinden kaynakladığını düşünmekteyiz.

Pulse oksimetrelerin kritik KKH için pozitif öngörü değeri literatürde $\%12,75$ ile $\%30,71$ arasında değişmektedir (11, 14). Granelli ve ark. (11) yapmış oldukları çalışmada pozitif öngörü değerini sadece fizik muayene ile $\%1,35$ saptarken, sadece pulse oksimetre ile $\%20,69$ olarak bulmuştur. Riede ve ark. (14) ise pozitif öngörü değerini $\%25,93$ olarak bulmuşlardır. Biz de literatüre benzer şekilde söz konusu değeri $\%20,68$ bulduk. Yapılan çalışmalarda negatif öngörü değerinin $\%99,90$ civarında olduğu görülmüştür. Granelli ve ark. (11) $\%99,97$, Reide ve ark. (14) ise $\%99,99$ bulmuşlardır. Biz çalışmamızda da benzer şekilde negatif öngörü değerini $\%99,8$ bulduk.

Pulse oksimetre ile kritik KKH taraması yapılan çalışmalarda yanlış pozitiflik oranı $\%0,1-0,89$ arasında değişmektedir (8). Bu oranı, Ewer ve ark. (4) $\%0,84$, Granelli ve ark. (11) $\%0,17$ ve Reide ve ark. (14) ise $\%0,10$ bulmuşlardır. Biz yanlış pozitiflik oranını $\%3,7$ bulduk. Çalışmamızdaki yanlış pozitiflik oranının yüksek çıkmasını vaka sayımızın az olmasına ve çalışmamızdaki KKH insidansının yüksek olmasından kaynaklanmış olabileceğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak; tüm yenidoğan bebeklere taburcu olmadan önce ucuz, güvenilir, hızlı ve noninvaziv bir yöntem olan pulse oksimetre ile kritik KKH taramasının yapılması bu hastaların hem mortalite, hem de morbiditelerini azaltacaktır. Ancak çalışmamızda ve diğer çalışmalarda görüldüğü gibi tek başına hiçbir yöntem yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir. Bu sebeple, hastaların değerlendirilmesinde bütüncül yaklaşımla, antenatal tarama, anamnez, fizik muayene, vital bulguların değerlendirilmesi uygun şekilde bu taramaya kombine edilmelidir.

Kaynaklar

1. Oster ME, Lee KA, Honein MA, Riehle-Colarusso T, Shin M, Correa A. Temporal trends in survival among infants with critical congenital heart defects. *Pediatrics* 2013; 131(5): 1502-1508
2. Van der Bom T, Zomer AC, Zwinderman AH, Meijboom FJ, Bouma BJ, Mulder BJ. The changing epidemiology of congenital heart disease. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8(1): 50-60.

3. Altman CA, Fulton DR, Armsby C. Identifying newborns with critical congenital heart diseases. UpToDate 2017, <https://www.uptodate.com/contents/identifying-newborns-with-critical-congenital-heart-disease> (ET: 25.04.2018).
4. Ewer AK, Middleton LJ, Furmston AT, Bhojar A, Daniels JP, Thangaratinam S, et al. Pulse oximetry screening for congenital heart defect in newborn infants (PuseOx): A test accuracy study. *Lancet* 2011; 378(9793): 785-794.
5. Paranka MS, Brown JM, White RD, Park MV, Kelleher AS, Clark RH. The impact of altitude on screening for critical congenital heart disease. *J Perinatol* 2018. doi: 10.1038/s41372-018-0043-9.
6. Zhao QM, Ma XJ, Ge XL, Liu F, Yan WL, Wu L, et al. Pulse oximetry with clinical assessment to screen for congenital heart disease in neonates in China: a prospective study. *Lancet* 2014; 384(9945): 747-754.
7. Granelli Ad, Ostman-Smith I. Noninvasive peripheral perfusion index as a possible tool for screening for critical left heart obstruction. *Acta Paediatr* 2007; 96(10): 1455-1459.
8. Frank LH, Bradshaw E, Beekman R, Mahle WT, Martin GR. Critical congenital heart disease screening using pulse oximetry. *J Pediatr* 2013; 162(3): 445-453.
9. Walsh W. Evaluation of pulse oximetry screening in middle tennessee cases for consideration before universal screening. *J Perinatol* 2011; 31(2): 125-129.
10. Hoffman JI. It is time for routine neonatal screening by pulse oximetry. *Neonatology* 2011; 99(1): 1-9.
11. Granelli A, Wennergren M, Sandberg K, Mellander M, Bejlum C, Inganäs L, et al. Impact of Pulse oximetry screening on the detection of duct dependent congenital heart disease: a swedish prospective screening study in 39 821 newborns. *BMJ* 2009; 338: a3037.
12. Bakr AF, Habib HS. Combining pulse oximetry and clinical examination in screening for congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2005; 26(6): 832-835.
13. Griebisch I, Knowles RL, Kahverengi J, Bull C, Wren C, Dezateux CA. Comparing the clinical and economic effects of clinical examination, pulse oximetry, and echocardiography in newborn screening for congenital heart defects: a probabilistic cost-effectiveness model and value of information analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 2007; 23(2): 192-204.
14. Riede FT, Wörner C, Dahnert I, Möckel A, Kostelka M, Schneider P. Effectiveness of neonatal pulse oximetry screening for detection of critical congenital heart disease in daily clinical routine: results from a prospective multicenter study. *Eur J Pediatr* 2010; 169(8): 975-981.
15. Meberg A, Andreassen A, Brunvand L, Markestad T, Moster D, Nietsch L, et al. Pulse oximetry screening as a complementary strategy to detect critical congenital heart defects. *Acta Paediatr* 2009; 98(4): 682-686.