

TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ
NEONATAL HEMODİNAMİ VE
HİPOTANSİYONA YAKLAŞIM
REHBERİ
2018 GÜNCELLEMESİ



Prof. Dr. Neslihan TEKİN Prof. Dr. Hanifi SOYLU Doç. Dr. Dilek DİLLİ

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Esin Koç
Prof. Dr. Mehmet Vural
Prof. Dr. Fahri Ovalı
Prof. Dr. Eren Özek
Prof. Dr. Nuray Duman
Prof. Dr. Ömer Erdeve
Prof. Dr. Nurullah Okumuş

TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ REHBERLERİ 2018 GÜNCELLEMELERİ

Copyright © 2018

Neonatal Hemodinami ve Hipotansiyona Yaklaşım Rehberi 2018'in her türlü yayın hakkı Türk Neonatoloji Derneği'ne aittir. Yazılı olarak izin alınmadan ve kaynak gösterilmeden kısmen veya tamamen kopya edilemez; fotokopi, teksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

Bu klinik protokol, uygulayıcıya konusundaki son bilimsel gelişmeleri, kanıtlar doğrultusunda özetleyip sunarak, kolaylık sağlamak amacıyla öneri niteliğinde yazılmıştır. Burada belirtilen bilgi ve önerilerin yorumlanması ve uygulanması hekimin kendi sorumluluğundadır.

Bilimsel verilerle ilgili kanıtların, sürekli gelişme halinde olduğu unutulmamalıdır. Türk Neonatoloji Derneği'nin önerilerini içeren bu protokolün, bilimsel verilerle ilgili yeni yeterli kanıtlar doğrultusunda, ilerki yıllarda güncellenmesi planlanmaktadır.



İÇİNDEKİLER

1. ÖNSÖZ VE AMAÇ	7
2. HEMODİNAMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	8
a) Hemodinaminin tanımı ve hemodinamiyi oluşturan ölçütler	8
b) Kan basıncı (ortalama, sistolik ve diyastolik)	11
c) Kardiyak debi	11
d) Sistemik vasküler direnç (SVD)	11
e) Dokulara oksijen taşınması ve sunumu	11
3. FETAL DOLAŞIMDAN EKSTRAUTERİN DOLAŞIMA GEÇİŞ FİZYOLOJİSİ	13
a) Fetal dolaşım	13
b) Geçiş fiziolojisi	15
c) Postnatal dolaşım	15
d) Kord klemplenmesi ve oksijen uygulaması	15
4. KARDİYAK FİZYOLOJİ	17
a) Önyük	17
b) Kontraktilite	17
c) Ardyük	17
d) Kardiyak debi (Output)	17
5. VASKÜLER DİRENÇ VE TONUS FİZYOLOJİSİ	18
a) Arteriyel tonusun regülasyonu nasıl sağlanmaktadır?	18
b) Basıncı değişikliklerine karşı arterler nasıl yanıt verir?	18
c) Arteriyel basıncı üzerine CO ₂ 'nin etkisi	18
d) Metabolik kan akımı kontrolü	18
e) Lokal kan akımını düzenleyen metabolik faktörler	18
f) Akımın şiddeti ile oluşan vazodilatasyon	19
g) Sempatik sinir sisteminin vasküler dirence etkisi	19
h) Vasküler sistemin humoral faktörleri	19
i) Yenidoğanlarda düşük damar direnci ve yol açan faktörler	20
6. KAN BASINCI	21
a) Kan basıncı ve normal değerleri	22
b) Kan basıncı ölçüm yöntemleri	24
7. STRESE KARŞI VÜCUDUN OTOREGÜLASYON YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ	26

8. HEDEF ORGANLARDA OTOREGÜLASYON	29
a) Serebral otoregülasyon	29
b) Böbreklerde otoregülasyon	30
c) Gastrointestinal sistemde otoregülasyon	31
d) Karaciğerde otoregülasyon	31
e) Akciğerlerde otoregülasyon	31
f) İskelet kasında otoregülasyon	31
g) Ciltte otoregülasyon	31
h) Klinik açıdan son organ performansının değerlendirilmesi	31
9. KARDİYOVASKÜLER SİSTEMİN DENGESİNİ BOZAN DURUMLAR	32
a) Önyükü düşüren nedenler:	32
b) Ardyükü artıran nedenler:	32
c) Yenidoğanlarda düşük kardiyak debi nedenleri	33
i. Sistemik tarafta hemodinamik bozulmaya yol açan başlıca faktörler	34
ii. Pulmoner tarafta hemodinamik bozulmaya yol açan başlıca faktörler	34
10. HEDEF YÖNELİK EKOKARDİYOGRAFI	35
a) Hedefe yönelik EKO'da temel noktalar	36
b) Temel yenidoğan EKO pencereleri	38
11. DOKU OKSİJENİZASYONU	43
a) Oksijen taşıma kapasitesi ve hesaplanması	43
b) NIRS ile doku oksijenizasyonunun değerlendirilmesi	45
c) NIRS kullanım endikasyonları	46
d) Hipoksemi riski (DOİ <%55 veya FOE >%33)	47
e) Hiperoksi riski (DOİ >%85 veya FOE <%15)	47
f) NIRS'ın diğer monitörizasyon araçlarıyla kombine edilmesi	48
12. TERM YENİDOĞANLARDA HEMODİNAMİK BOZUKLUKLAR	50
a) Neonatal hipotansiyon ve tanımı	50
b) Neonatal hipotansiyon/hemodinamik bozulma nedenleri	51
c) Term bebeklerde hipotansiyona yol açan özel durumlar	51
13. PREMATÜRE BEBEKLERDE HEMODİNAMİK BOZUKLUKLAR	53
a) Prematürelere hipotansiyon ve tanımı	53
b) Prematürelere hipotansiyon/hemodinamik bozulma nedenleri	55
c) Prematürelere hipotansiyona yol açan özel durumlar	55
14. FARMAKOLOJİK AJANLAR	58
a) İnotropik etkililer	58
b) Vazopressör etkililer	59
c) İnotropik ve vazopressör etkililer	61
15. NEONATAL HİPOTANSİYON/HEMODİNAMİK BOZULMANIN NEDENE YÖNELİK TEDAVİSİ	65
a) Erken postnatal geçiş dönemindeki pretermelerde bozulmuş hemodinamik dengeye yaklaşım	65
b) Term/Geç preterm ve >72 saat pretermelerde bozulmuş hemodinamik dengeye yaklaşım	68
c) Perinatal hipoksik-iskemik hasarda bozulmuş hemodinamik dengeye yaklaşım	68
d) Persistan pulmoner hipertansiyonda bozulmuş hemodinamik dengeye yaklaşım	69
e) Sepsis/NEK'te bozulmuş hemodinamik dengeye yaklaşım	70
f) Kardiyojenik şokta bozulmuş hemodinamik dengeye yaklaşım	71
g) Sistemik hipovolemide bozulmuş hemodinamik dengeye yaklaşım	72
h) PDA'ya bağlı bozulmuş hemodinamik dengeye yaklaşım	72
i) Diyabetik anne bebeklerinde bozulmuş hemodinamik dengeye yaklaşım	73
16. İNOTROP/VAZOPRESSÖR TEDAVİ BAŞLANAN HİPOTANSİF HASTANIN İZLEMİ	74
KAYNAKLAR	76

TABLULAR

Tablo 2.1: Hemodinamik dengedeki klinik ölçütler ve etkileyen faktörler	9
Tablo 2.2: Sistemik dolaşımın bozulmasını değerlendirmede kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması	12
Tablo 3.1: Prenatal ve postnatal dönemde oluşan kardiyovasküler değişiklikler	16
Tablo 5.1: Lokal kan akımını düzenleyen metabolik faktörler	19
Tablo 6.1: Yenidoğanlarda doğum kilosuna göre yaşamın ilk gününe ait normal KB değerleri	22
Tablo 6.2: Yenidoğanlarda gebelik haftasına göre yaşamın ilk gününe ait normal KB değerleri	23
Tablo 6.3: Yenidoğanlarda düzeltilmiş gebelik haftasına göre normal KB değerleri	24
Tablo 12.1: Yetersiz perfüzyon belirtileri	52
Tablo 14.1 : Yenidoğanlarda kullanılan inotrop/vazopressörler ve etkileri	63
Tablo 15.1: Kanıt düzeylerinin açıklaması	65
Tablo 15.2: ÇDDA prematüre bebeklerde (<72 saat) kanıta dayalı öneriler	66
Tablo 15.3: Sistolik, diyastolik ve kombine hipotansiyon patofizyolojisi ve nedenleri	68

ŞEKİLLER

Şekil 2.1: Yenidoğan hemodinamisinin değerlendirilmesinde kullanılan ölçütlerin birbiriyle entegrasyonu	10
Şekil 2.2: Hemodinamik denge içinde yer alan kardiyovasküler sistemin organizasyonu	10
Şekil 3.1: A) Fetal dolaşım B) Postnatal dolaşım	14
Şekil 3.2: Fetal dolaşım şeması ve bölgesel oksijen saturasyonu (%)	14
Şekil 5.1: Yenidoğanlarda düşük damar direncine yol açan faktörler	20
Şekil 6.1: Sistemik kan basıncını kontrol eden faktörler	21
Şekil 6.2: Manuel tansiyon ölçümü	25
Şekil 7.1: Hipotansiyona bağlı hücrel hipoksik hasar oluşum süreci	27
Şekil 7.2: Hipotansiyonun otoregülasyon, fonksiyonel ve iskemik eşikleri	27
Şekil 7.3: Perfüzyon basıncının ani olarak 100 mmHg'dan 70 mmHg'ya düşüşü temsil edilmektedir	28
Şekil 8.1: Miyojenik otoregülasyonun mekanizması	30
Şekil 8.2: Tubuloglomerüler feedback mekanizması	30
Şekil 9.1: Yenidoğanlarda düşük kardiyak debiye neden olan durumlar	33
Şekil 9.2: Sistemik dolaşımın bozulmasının evreleri ve hemodinamik değerlendirme	34
Şekil 10.1: Hedefe yönelik ekokardiyografi (EKO) algoritması	35
Şekil 10.2: Hedefe yönelik EKO: Temel pencerelere göre görüntüleri	36
Şekil 10.3: Parasternal uzun aks 2D ve M Mod EKO görüntüleri	37
Şekil 10.4: Devamlı Doppler (cw) ile ölçülen triküspit kapak yetmezliği ve pulmoner arter basıncı	38
Şekil 10.5: Temel yenidoğan EKO pencereleri. Prob marker yönü	38
Şekil 10.6: Subkostal pencere	39
Şekil 10.7: Apikal pencere; A): 4 boşluk ve B): (anterior açılanma) 5 boşluk	39
Şekil 10.8: Parasternal uzun aks	40
Şekil 10.9: Parasternal kısa aks	41
Şekil 10.10: Duktal (High-yüksek parasternal) pencere	41
Şekil 10.11: Suprasternal pencere	42
Şekil 11.1: Dokulara oksijen salınımının bileşenleri	43
Şekil 11.2: Apikal 5 boşluk görüntüsü için probun yerleşimi ve elde edilen 2D aorta görüntüsü	44
Şekil 11.3: Pulse Doppler (pw) ile aorta akımının belirlenmesi ve bu akımın çevrelenmesi ile VTi ölçümü	44
Şekil 11.4: Parasternal uzun eksende probun yerleşimi ve aortik valvin görüntüsü	45
Şekil 11.5: Near infrared spektroskopisi (NIRS) çalışma prensibi	45
Şekil 11.6: Herhangi bir hedef organda nabız oksimetre ile ölçülen arteriyel saturasyon ve NIRS ile ölçülen venöz saturasyon arasındaki fark dokunun tükettiği O ₂ 'yi gösterir	46
Şekil 11.7: Dokuda anormal oksijen tüketimi durumunda yönetim algoritması (Elsayed YN, 2016)	48
Şekil 11.8: Near infrared spektroskopisi'nin (NIRS) kan basıncı ölçümü ile kombinasyonu (Elsayed YN, 2016)	49
Şekil 12.1: Yenidoğanlarda gebelik haftasına göre normal kan basıncı değerleri	51
Şekil 13.1: Gebelik haftası \leq 28 hafta prematürelere yaşamın ilk günlerinde normal KB değerleri	54
Şekil 13.2: Prematürelere yaşamın ilk ayında gebelik haftasına göre KB değerleri	54

Şekil 13.3: Prematürelde hipotansiyon mekanizması	57
Şekil 14.1: Kalp ve periferik damar yatağında baskın olarak bulunan adreno-reseptörlerin dağılımı	62
Şekil 15.1: Postnatal ilk 72 saatteki pretermelerde bozulmuş hemodinamik dengenin yönetimi	67
Şekil 15.2: Perinatal hipoksik-iskemik hasarda bozulmuş hemodinamik dengeye yaklaşım	69
Şekil 15.3: Persistan pulmoner hipertansiyonda bozulmuş hemodinamik dengeye yaklaşım	70
Şekil 15.4: Sepsis/NEK'te patofizyoloji ve bozulmuş hemodinamik dengeye yaklaşım	71
Şekil 15.5: Miyokard disfonksiyonu sonucu gelişen hipotansiyonda genel tedavi yaklaşımı	71
Şekil 15.6: Akut kan kaybı veya hipovolemiye bağlı hipotansiyonda genel tedavi yaklaşımı	72
Şekil 15.7: PDA'da patofizyoloji ve bozulmuş hemodinamik dengeye yaklaşım	72
Şekil 15.8: Diyabetik anne bebeğinde patofizyoloji ve bozulmuş hemodinamik dengeye yaklaşım	73
Şekil 15.9: Klinik dolaşım bozukluğu algoritması	75

Kısaltmalar

AaDO ₂	: Alveolo arteriyel oksijen dağılımı
ADDA	: Aşırı düşük doğum ağırlıklı
ADH	: Antidiüretik hormon
AGA	: Gebelik haftasına göre normal doğum ağırlıklı
ASD	: Atriyal septal defekt
AVP	: Arginin vazopressin
ASD	: Atriyal septal defekt
ATP	: Adenozin trifosfat
AY	: Adrenal yetmezlik
BNP	: Beyin natriüretik peptid; NT-proBNP: N terminal proBNP
BPD	: Bronkopulmoner displazi
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
ÇDDA	: Çok düşük doğum ağırlıklı
CO ₂	: Karbondioksit
DA	: Duktus arteriyozus
PDA	: Patent duktus arteriyozus
DOİ	: Doku oksijenasyon indeksi/endeksi (DOİ veya DOE) (TOI: Tissue oxygenation index)
DV	: Duktus venozus
EEG	: Elektroensefalografi
aEEG	: Amplitüd entegre elektroensefalografi
EKO	: Ekokardiyografi
ENaC	: Epitelyal sodyum kanalları
FO	: Foramen ovale; PO: Patent foramen ovale
FOE	: Fraksiyone oksijen ekstraksiyonu
FeNa	: Fraksiyone sodyum atılımı
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı (GFR)
Hb	: Hemoglobin
HİE	: Hipoksik iskemik ensefalopati
İVK	: İntraventriküler kanama
İKK	: İntrakraniyel kanama
KKH	: Konjenital kalp hastalığı

KB	: Kan basıncı
KVS	: Kardiyovasküler sistem
LVEDD	: Sol ventrikül end-diyastolik çapı
LVESD	: Sol ventrikül end-sistolik çapı
MAP	: Ortalama havayolu basıncı; Mean airway pressure
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NEK	: Nekrotizan enterokolit
NIRS	: Near infrared spektroskopisi; Near Infrared Spectroscopy
NO	: Nitrik oksit; iNO: inhale nitrik oksit
O ₂	: Oksijen
PaO ₂	: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
PaCO ₂	: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
PDE	: Fosfodiesteraz
PEEP	: Pozitif end-ekspiratuvar basınç
PGE1-2	: Prostaglandin E1-E2
PI	: Perfüzyon indeksi
PIP	: Pik inspiratuvar basınç
PPH	: Persistan pulmoner hipertansiyon
PPHN	: Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu
PPV	: Pozitif basınçlı ventilasyon
PVD	: Pulmoner vasküler direnç
RDS	: Respiratuvar distres sendromu
SaO ₂	: Arteriyel oksijen satürasyonu
SpO ₂	: Nabız oksimetre ile ölçülen oksijen satürasyonu
SGA	: Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlıklı
SF	: Serum fizyolojik
SVC	: Superior vena kava
SVD	: Sistemik vasküler direnç
TDP	: Taze donmuş plazma
TSH	: Tiroid stimulan hormon
VCİ	: Vena kava inferior
VSD	: Ventriküler septal defekt
VTİ	: Hız zaman integrali; Velocity time integral
UA	: Umbilikal arter, UV: Umbilikal ven

1. ÖNSÖZ ve AMAÇ

Elinizdeki bu rehber, yenidoğan hekimleri olarak bazen tanı koymada ve tedaviye karar vermede zorlandığımız bir konu olan yenidoğan hemodinamisini fizyolojik bir bakış açısıyla sizlere sunmayı amaçlamaktadır. Yenidoğan hemodinamisi son yıllarda iki önemli teknolojik aracın, hedefe yönelik ekokardiyografi (EKO) ve “Near Infrared Spektroskopi”nin (NIRS) klinik pratikte kullanıma girip yaygınlaşmasıyla hem tanı hem de tedavi anlamında fizyolojik temellerin üzerine daha da rasyonel bir şekilde yükselmiştir. Ancak, bu rehberi hazırlarken tüm meslektaşlarımızın bu teknolojik imkanlara sahip olmadığı bilincindeyiz. Kan basıncının (KB) alıştığımız üzere sadece “ortalama KB” olarak değil, “sistolik” ve “diyastolik” olarak ayrı ayrı değerlendirilmesinin ve tedavinin ona göre belirlenmesinin rehberi okuyan meslektaşlarımızın işlerini kolaylaştıracağını ümit etmekteyiz.

Unutulmamalıdır ki, tıp her gün değişen bir bilimdir; tanısall yaklaşımlar ve tedavi araçları zaman içinde farklılık göstermektedir. Yenidoğan hemodinamisi de üzerinde çok tartışılan ve birçok noktada farklı görüşlerin olduğu konulardan biridir. O nedenle gelecekte bu rehberdeki bilgilerin bir kısmı geçerliliğini yitirebilir. Bununla birlikte, sizlere en güncel tanı ve tedavi algoritmalarının sunulması için gereken gayret gösterilmeye çalışılmıştır. Bu rehberdeki bazı önerilerin çeşitli merkezlerde farklı uygulanıyor olması da bir diğer olasılıktır. Daima, “hastalık yoktur, hasta vardır” ilkesi hatırlanmalıdır.

“Hemodinami Rehberi”nin tüm meslektaşlarımıza faydalı olduğunu görmek en büyük dileğimizdir. Bu vesileyle bu imkanı bizlere sunan Türk Neonatoloji Derneği Yönetim Kurulu’na teşekkürleri bir borç biliriz.

2. HEMODİNAMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

a) Hemodinaminin tanımı ve hemodinamiyi oluşturan ölçütler:

Hemodinaminin belli bir tanımı yoktur. Basit bir şekilde tanımlamak gerekirse, hemodinami kardiyovasküler sistemin (KVS), kanın oksijen taşıma kapasitesinin ve dokunun otoregülasyon yeteneğinin hep birlikte hedef organın normal fonksiyon görmesini sağlamasıdır. Bir yenidoğan bebeğin hemodinamik olarak iyi durumda olup olmadığını söyleyebilmek için sadece klinik gözlemin ve KB'nin kullanımı günümüzde artık yeterli kabul edilmemektedir. Ancak bu, klinik değerlendirmenin öneminde azalma var olarak algılanmamalıdır. Son yıllarda EKO ile kardiyak fonksiyonların değerlendirilip damar direnci hakkında fikir sahibi olunması ve NIRS kullanılarak da dokuların oksijen tüketiminin hesaplanması hemodinaminin değerlendirilmesinde yeni ufuklar açmıştır.

Yeni anlayışa göre hemodinaminin değerlendirilmesinde aşağıda sayılan ölçütler yer almalıdır:

i. Klinik Değerlendirme

- Klinik değerlendirmede kullanılan ölçütler arasında bebeğin aktivitesinin azalması, cilt renginde bozulma, kalp hızındaki değişiklikler (ör., taşikardi; >160/dk), ortalama, sistolik ve/veya diyastolik KB'de azalma, kapiller dolum zamanında uzama (>3 sn), santral/periferal sıcaklık farkının artması (>1°C) ve arteriyel oksijen satürasyonunda (SaO₂) düşme yer alır. Ancak bu ölçütlerin bazıları (ağrı, ateş vb.) diğer durumlardan kolaylıkla etkilenebilir ve yanlış değerlendirilebilir.

Kapiller dolum zamanı, uygulandığı vücut noktasına, bastırılma zamanına, kişiye, ortam ısısına, kullanılan ilaçlara ve cildin matürasyonuna göre farklılık gösterebilir.

- Bazı hedef organların durumu hemodinamik değerlendirmede önemlidir. İdrar miktarında azalma (>12 saat süreyle idrar çıkışının <1 ml/kg/sa olması), hepatomegali ve/veya karaciğer fonksiyonlarında bozulma, nabzın sıçrayıcı hale gelmesi (ör., hemodinamik anlamlı patent duktus arteriyosus (PDA)), kardiyak enzimlerin yükselmesi vb. bulgularla hedef organ fonksiyonları hakkında bilgi alınabilir. Ancak, sonda takılmadan idrar çıkışı gibi bazı ölçütleri sağlıklı değerlendirmek her zaman kolay olmayabilir. Hedef organlardan böbrek üstü bezlerinin durumu kortizol seviyesi bakılarak değerlendirilebilir. Dolaşımın bozulması hakkında bilgi verebilecek bir diğer ölçüt asit baz dengesinin kan gazı ve laktat bakılarak değerlendirilmesidir. Bu ölçütlerin etkilendiği durumlar Tablo 2.1'de özetlenmiştir.
- Akciğerler hemodinamik dengenin bir parçasıdır. Akciğer havalanması iyi olmasına rağmen geçen kan miktarı (perfüzyon) yetersizse ventilasyon/difüzyon uygunsuzluğuna bağlı hemodinamik denge bozulur. Alveol membranının enflamasyon veya kronik hasar sonucu kalınlaşması veya alveollerin iyi havalanmaması da hemodinamiyi ve dokuların oksijenlenmesini etkiler. Respiratuvar sisteme ait sorunlar bazen yanlışlıkla KVS ile ilgili gibi düşünülebilir; ancak tedavileri farklıdır.

Tablo 2.1: Hemodinamik dengedeki klinik ölçütler ve etkileyen faktörler

Klinik Değerlendirme	Patofizyoloji	Etkileyen diğer faktörler
Taşikardi	Kardiyak debiyi artırmak için gerekir	İlaçlar, ağrı, ateş, ajitasyon
Sistolik KB düşüklüğü	Kardiyak debinin azaldığını gösterir	Doğum sonrası geçiş dönemi, sol-sağ şantlar
Diastolik KB düşüklüğü	Sistemik damar direncinin ve önyükün azaldığını gösterir	Doğum sonrası geçiş dönemi, sol-sağ şantlar
Kapiller dolum zamanı uzaması	Derinin vazokonstrüksiyonu	İleri derecede değişkenlik gösterir
Solukluk/akrosiyanoz	Derinin vazokonstrüksiyonu	Ortam ışığı ve ısısı, vücut ısısı, derinin tonusu, anemi
Letarji	Serebral kan akımının ve perfüzyonun azalması	Sedatif ilaçlar, menenjit, konvülziyon
İdrar miktarında azalma	Böbrek kan akımının azalması	Böbrek patolojileri, geçici değişiklikler
Laktat yüksekliği	Anaerobik metabolizma	Bazı doğumsal metabolizma bozuklukları, hemoliz, glukoneogenez
Metabolik asidoz	Anaerobik metabolizma	Gelişmemiş böbreklerden bikarbonat kaybı

KB: Kan basıncı

- ii. **Hedefe yönelik EKO:** Bkz. Bölüm 10.
- iii. **Biyokimyasal belirteçler:** Biyokimyasal belirteçler ve klinik değerlendirme bir bütündür. Laboratuvar bu konuda destek olarak kullanılmalıdır. Yukarıdaki belirteçlere ilave olarak troponin, beyin natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal proBNP (NT-proBNP) de kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılır.
- iv. **Kan ve doku oksijenizasyonu (NIRS):** Bkz. Bölüm 11.
- v. **İnvaziv olmayan kardiyovasküler sistem monitorizasyonu:** KB, kalp hızı, solunum hızı, O₂ satürasyonu, perfüzyon indeksi (PI), transkütanöz veya end-tidal karbondioksit (CO₂) ölçümü, impedans kardiyografi ve dinamik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri bu amaçla kullanılır. Amplitüd elektroensefalografi (aEEG) de indirek olarak bu amaçla izlemde kullanılabilir.

- vi. **İnvaziv KVS monitorizasyonu:** Arteriyel KB ölçümü, arteriyel/kapiller kan gazı ölçümü, tam kan sayımı, kandan bakılan biyokimyasal belirteçler ve kateterizasyon gerektiren diğer ölçümler bu grupta yer alır.

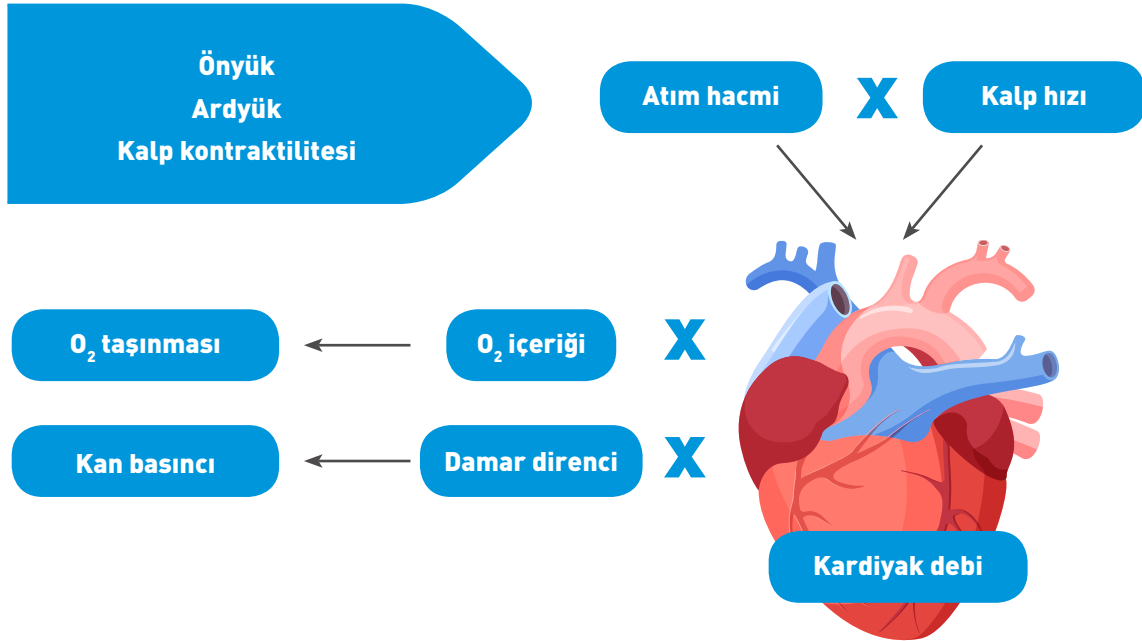
KVS fizyolojisi yenidoğan hemodinamisinin en önemli ögesidir. Burada değerlendirilen sadece kalp olmayıp, damarların tonusu, akciğerlerin sağlıklı biçimde oksijen sağlayıp sağlamadığı ve dolaşımında yeterli hemoglobin (Hb) olup olmadığı hep birlikte değerlendirilir. Kardiyovasküler dengenin sağlıklı şekilde işlemesi aşağıdaki şemada gösterilen tüm parametrelerin birbiriyle entegrasyonuna ve bir ölçütte meydana gelen problemin diğerleri tarafından kompanse edilmesine bağlıdır (Şekil 2.1 ve Şekil 2.2).

Şekil 2.1:Yenidoğan hemodinamisinin değerlendirilmesinde kullanılan ölçütlerin birbiriyle entegrasyonu.



KVS: Kardiyovasküler sistem, EKO: Ekokardiyografi

Şekil 2.2: Hemodinamik denge içinde yer alan kardiyovasküler sistemin organizasyonu



Hemodinamik değerlendirmeyi yaparken bütüncül davranmamak yanlış yaklaşımlara ve tedavinin yanlış yönde olmasına yol açabilir; yarardan çok zararla sonuçlanabilir. Hemodinami değerlendirmesi hem kanın oksijen taşıma kapasitesini hem de dokunun otoregülasyon yeteneğini kapsmalıdır. Hedef organın kandan sağlıklı şekilde oksijen çekmeye devam ettiğinin bilinmesi klinisyenin gereksiz paniğe kapılmasını ve agresif tedaviye yönelmesini engelleyecektir. Dokunun otoregülasyon yeteneği en iyi şekilde doku oksijenizasyonunun monitörize edilmesiyle (NIRS) sağlanabilir. İyi bir KVS değerlendirmesi için de aşağıdaki parametrelerin ve fizyolojik mekanizmaların bilinmesi gerekir.

b) Kan basıncı (ortalama, sistolik ve diyastolik):

Kan akımının mı, yoksa KB'nin mi daha önemli olduğu hemodinaminin önemli tartışma konularındandır. Burada unutulmaması gereken nokta KB'nin ölçülen ve hesaplanan sayısal bir değer olduğudur. KB kardiyak debi ile sistemik vasküler direncin (SVD) birlikte oluşturduğu bir sayısal ölçüttür ve şu formülle gösterilmektedir.

$$KB = \text{Kardiyak debi (Output)} \times SVD$$

KB'nin tek başına hemodinamik değerlendirmede kullanılması ciddi riskler içerir. Pratikte KB küçük değişikliklerde hemen dalgalanmaz. Formülden de anlaşılacağı üzere kardiyak debi normalin yarısına düştüğünde SVD iki katına çıkarsa KB değişmeyebilir; ama KB normal dahi olsa dokuya giden kan yarı yarıya azalmış olacaktır. Bu durum, tedavinin gecikmesine ve hastanın geri dönüşümsüz bir sürece girmesine yol açabilir. İşte bundan dolayı tek başına KB'yi kan akımının yeterli kriteri olarak kabul etmek hatalı olabilir. Dolaşımın ana fonksiyonu dokulara canlılığını devam ettirmeleri için oksijen ve besin sağlamaktır. Sistemik kan akımı ile SVD arasındaki denge itici bir güç oluşturarak yeterli O_2 'nin dokulara ulaşmasını sağlar. Bu ikisi arasındaki dengeyi sağlayanlar da otonom sinir sistemi, endokrin ve parakrin hormonlar ile diğer fizyolojik faktörlerdir.

c) Kardiyak debi:

Kardiyak debi kalbin bir dakika içinde kilo başına ml olarak perifere pompaladığı kan miktarıdır. Kardiyak debi sıklıkla kalp kasının fonksiyonu olarak düşünülmekle birlikte kalbin önyükü ve ardyüküne de bağlıdır.

$$\text{Kardiyak debi (Output)} = \text{Kalp hızı} \times \text{Atım hacmi (Stroke Volüm)}$$

İnotropik ilaçlar kalbin kasılabilirliğini alfa-1 ve beta-1 reseptörleri aracılığı ile uyarır, Frank Starling eğrisini yukarı ve sola kaydırır, böylece daha büyük bir atım hacmi oluşur.

Prematüre yenidoğanlarda istirahat halinde SVD yüksektir. Çünkü prematürelere vazokonstriktif etkili periferik alfa reseptörleri fazla, vazodilatör etkili beta reseptörleri

azdır. Bundan dolayı kalbin işyükü daha fazladır. Bir başka problem de prematüre miyokardında ardyüke duyarlılığın yüksek olması ve güçlü bir direnç karşısında kontraktilitenin aniden düşmesidir. Duktusun cerrahi olarak kapatılmasında karşılaşılan problem de budur. Duktus, farmakolojik ajanla tedavi edildiğinde cerrahi ligasyona göre daha yavaş kapandığı için sol kalbin önündeki direnç de kademeli olarak artar ve kalp bu duruma daha kolay uyum sağlar.

d) Sistemik vasküler direnç (SVD):

Normal şartlarda prematüre bebeklerde vasküler direnç daha çok konstrüksiyon yönündedir, ancak akut olaylarda gelişen vazodilatasyon şoka neden olabilir. Enflamasyonda (ör., nekrotizan enterokolit; NEK) vasküler direncin patolojik olarak düşmesi dolaşımın bozulmasındaki en önemli etkenlerdendir. Vasküler direnci düşüren neden anormal miktarda salınan lokal nitrik oksit (NO) ve sitokinlerin sistemik damarlarda yapmış olduğu vazodilatasyondur. Dokulara yeterli perfüzyonu sağlayacak basınç gerçekleşemez, kardiyak debi normal veya artmış bile olsa vazodilatasyonu devamlı kompanse edemez ve hipotansiyon engellenemez. EKO ile veya başka bir araçla hesaplanan kardiyak debi normal veya artmış, ama ortalama KB düşmüş ise bu durum SVD'nin düştüğünü gösterir. Örneğin, şokun sıcak evresinde (sıcak şok) kardiyak debi yüksek ve SVD düşüktür. Soğuk evresinde (soğuk şok) ise kardiyak debi düşük ve SVD yüksektir. Terminal dönemde her ikisi de düşüktür.

e) Dokulara oksijen taşınması ve sunumu:

Dokular O_2 ile aerobik metabolizmalarını devam ettirirler. Ortamda O_2 yeterli ise az iş ile çok enerji üretilir. Dokulara O_2 taşınmasını sağlayan 4 önemli faktör vardır.

- Arterden dokuya gelen O_2 miktarı: Akciğerin sağlıklı olması ve solunan havadaki O_2 konsantrasyonu ile ilgilidir, hipoksemik durumlarda azalmaktadır.
- Hb içeriği: Anemide O_2 taşınması azalmaktadır. Genel olarak stres durumlarında Hb'in 10 mg/dl altında olması önerilmemektedir.
- Dokulara giden kan akımı: Dokuya giden kan miktarı azalınca (ör., şok) taşınan O_2 miktarı da azalır.
- Kanın O_2 taşıdığı organın otoregülasyon yeteneği

Organların otoregülasyon yetenekleri birbirinden farklıdır. Örneğin, beyin otoregülasyon yönünden bağırsaklara göre daha gelişmiştir. Eğer beyinde otoregülasyon mekanizması iyi çalışırsa KB dalgalanmaları kompanse edilerek beyne O_2 sağlanmasında kesinti olmaz. Ama otoregülasyon bozuk olursa serebral oksijenizasyonun sağlanması KB'ye bağımlı olacak, KB'de küçük bir düşme beyin oksijenizasyonunu da azaltacaktır. Otoregülasyon mekanizması pretermelerde tam olarak gelişmemiştir. Serebral kan akımı özellikle preterm bebeklerde yaşamın ilk 3 gününde kademeli

artış göstermektedir. Kan akımının düzenli şekilde beyni beslemesi için ortalama KB'nin 23.7 mmHg'nin altına düşmemesi gerektiği, aksi halde serebral kan akımının azaldığı ve beynin bunu otoregüle edemediği bildirilmiştir. Ayrıca preterm bebeklerde kandaki CO₂'nin de çok önemli olduğu gösterilmiştir; her 1 mmHg CO₂ azalması kan basıncına göre 4 kat daha fazla serebral kan akımında azalmaya yol açmaktadır.

Çoğu organ, otoregülatuar mekanizmalar sayesinde dokuya gelen O₂ miktarı düşük olsa dahi kandan daha fazla O₂ çekebilir ve yaşamını devam ettirebilir. Oksijen tüketiminin arttığını NIRS cihazından okuyarak anlamak mümkündür. Eğer dokunun O₂ kullanımı artarak sunulan miktarı geçerse veya sunulan O₂ ciddi biçimde azalır anaerobik metabolizma ve laktik asidoz ortaya çıkar. Bu durumun uzun süre devam etmesi hücrenin ölmesine yol açar ve doku hasarı oluşturur.

Sistemik dolaşımın bozulup doku perfüzyonunun yetersiz hale gelmesi prematüre ve diğer hasta bebeklerde en sık

karşımıza çıkan problemlerdendir. Son 30 yıldır, hemen tüm ünitelerde, doku perfüzyonunun bozulduğunu gösteren en sık parametre olarak hipotansiyon, daha doğrusu ortalama KB düşüklüğü değerlendirilmektedir. İlaveten, deri rengi, kapiller dolum zamanı ve idrar çıkışı da yardımcı tanı araçları olarak kullanılmaktadır. Bu parametrelere anyon gap'ı normal olan metabolik asidoz da ilave edilebilir. Organların perfüzyonunda bozulma en başta beyin üzerine olan olumsuz etkisi nedeniyle yenidoğanla uğraşan hekimleri kaygılandıran bir durumdur. Başarılı tedavinin anahtarı etiyolojinin iyi değerlendirilmesidir. Örnek olarak, kalbi iyi kontraksiyon yapmayan ancak SVD'si normal bir bebekte verilecek tedavi ile, kalbi hiperdinamik çalışan ancak SVD'si düşük bir bebekte verilecek tedavi birbirinden farklıdır. Tablo 2.2'de sistemik hipoperfüzyon etiyolojisini değerlendirmek için kullanılan çeşitli metodlara ait avantajlar ve dezavantajlar açıklanmıştır.

Tablo 2.2: Sistemik dolaşımın bozulmasını değerlendirmede kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması

	Avantajı	Dezavantajı
Ortalama KB	<ul style="list-style-type: none"> - Kolay ölçülmesi, - Kolayca tekrarlanabilme özelliği 	<ul style="list-style-type: none"> - Subjektif olması ve birçok faktörden etkilenmesi (ör., uygun manşon kullanılmaması), - Vazokonstrüksiyonla kompanse olmuş KB'yi normalmiş gibi göstermesi, - Nörogelişimsel problemleri tahmin edememesi
Sistolik veya diyastolik KB	<ul style="list-style-type: none"> - Kolay ölçülebilmesi, - SVD hakkında fikir verebilmesi 	<ul style="list-style-type: none"> - Normal değerlerinin halen tam olarak saptanmamış olması
NIRS	<ul style="list-style-type: none"> - Kolay uygulanabilme, - Devamlı monitörize edebilme, - Oksijen taşınmasındaki problemleri ortaya çıkarma 	<ul style="list-style-type: none"> - Sonucu etkileyen başka birçok faktörün olması, - Nörogelişimsel problemleri tahmin etmede yetersiz veri bulunması, - Altta yatan şiddetli bir organ hasarı varsa (ör., şiddetli HİE) dokuların O₂ kullanamaması nedeniyle yanlış yorumlanması,
Hedefe yönelik EKO	<ul style="list-style-type: none"> - İnvaziv olmaması, görmek istenilen noktaları gösterme, patofizyoloji yönelik objektif değerlendirme 	<ul style="list-style-type: none"> -EKO'yu yapan kişinin eğitimi ve tecrübesi, pratik yapma gereksinimi, - Nörogelişimsel gidişi tahmin etmede yetersiz veri bulunması

EKO: Ekokardiyografi, HİE: Hipoksik iskemik ensefalopati, KB: kan basıncı, NIRS: Near Infrared Spektroskopi, SVD: Sistemik vasküler direnç

3. FETAL DOLAŞIM DAN EKSTRAUTERİN DOLAŞIMA GEÇİŞ FİZYOLOJİSİ

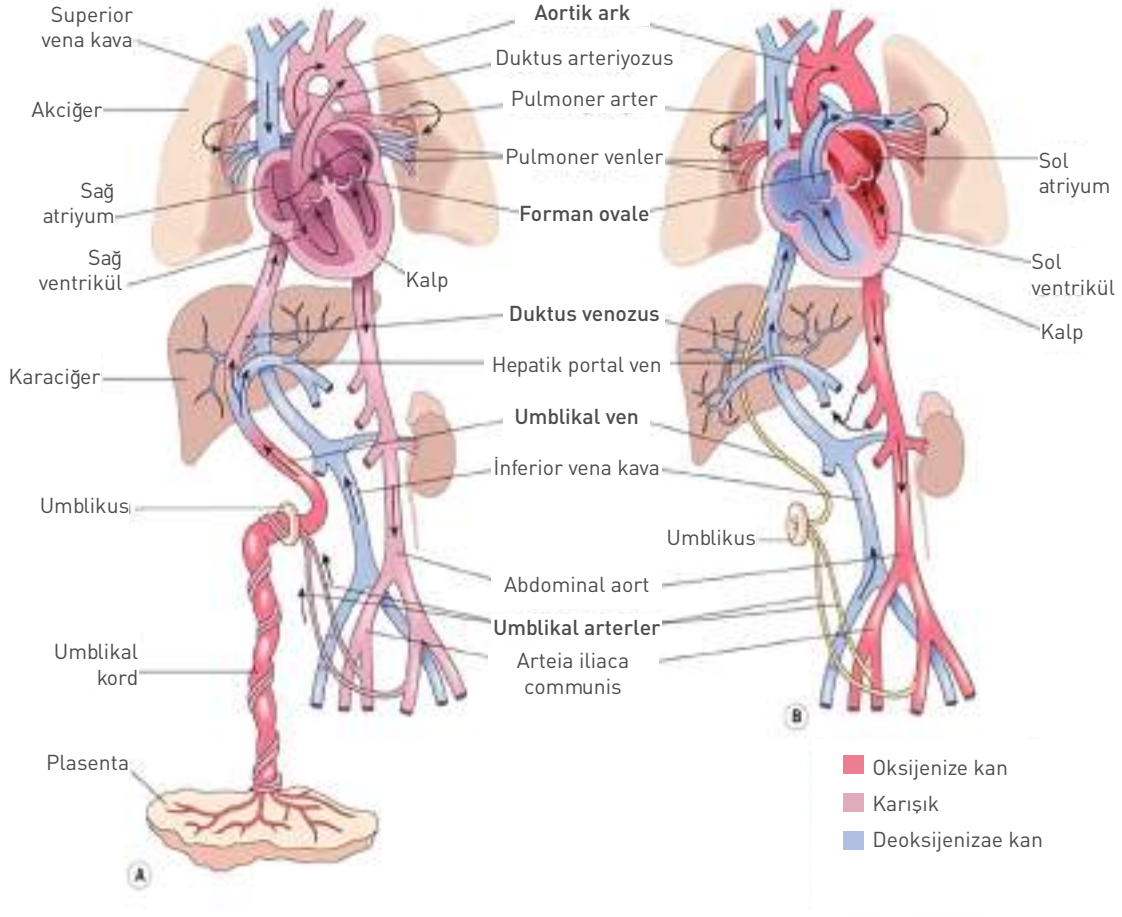
a) Fetal dolaşım:

Fetal dolaşım umbilikal ven (UV) ile plasentadan gelen oksijenize kanın fetüsten umbilikal arterler (UA) aracılığıyla plasentaya geri dönmesi olarak tanımlanır. Düşük SVD ve yüksek pulmoner vasküler direnç (PVD) ile karakterizedir. Fetal dolaşım sistemik ve pulmoner dolaşım arasında geçişleri sağlayan fetal şantların [foramen ovale (FO), duktus venozus (DV), duktus arteriyozus (DA)] varlığına bağımlı olup paralel niteliktedir (Tablo 3.1, Şekil 3.1A, Şekil 3.2).

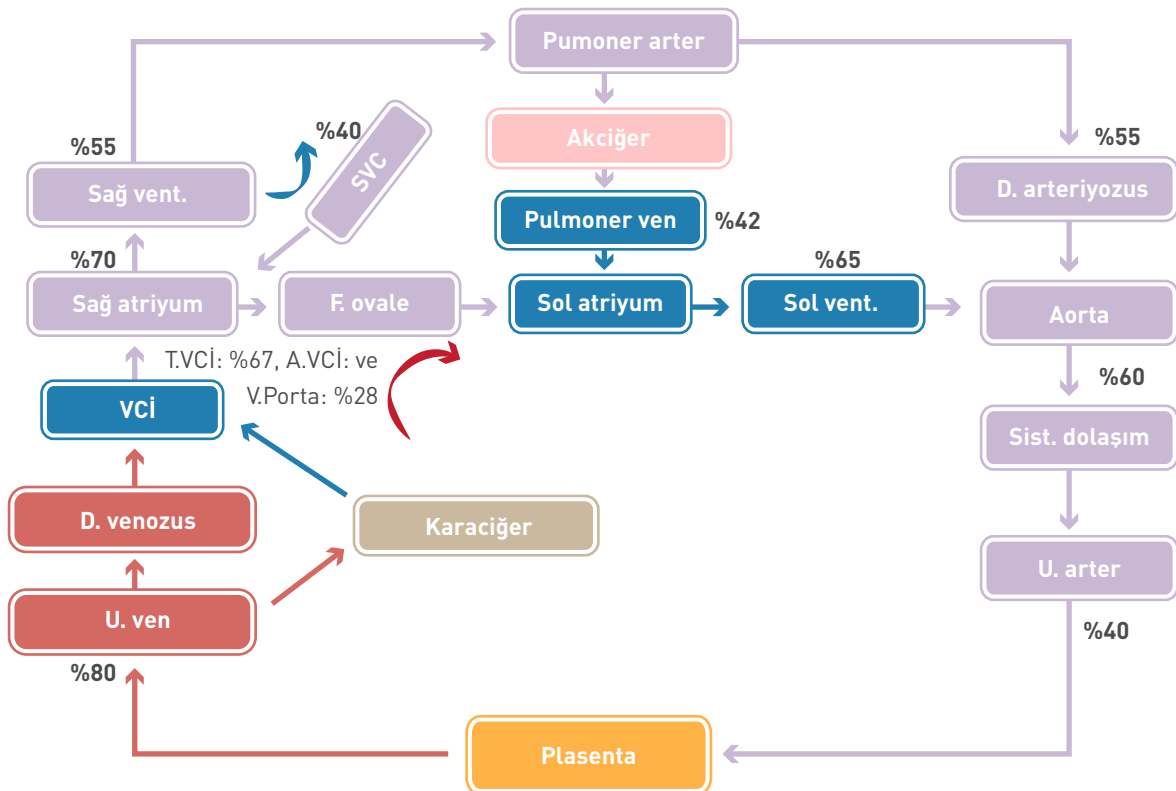
- Mutlak plasental-umbilikal kan akımı miktarı gebelik haftası arttıkça artar. Son trimesterde kombine (biventriküler) kardiyak debi 400-450 ml/kg/dk olup postnatal dönemdekinden (150-200 ml/kg/dk) yaklaşık iki kat fazladır. Fetal dönemde sağ ventrikül üstünlüğü vardır; kombine kardiyak debinin %60'ını oluşturur. Kombine kardiyak debinin 1/3'ü UA aracılığıyla plasentaya döner.
- Plasentanın oksijenize kanı UV yoluyla fetüse gelir [UV: arteriyel oksijen satürasyonu (SaO₂): %80, parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO₂): 30-35 mmHg].
- UV, plasentadan aldığı oksijenize kanın %50'sini karaciğere verir, %50'sini DV, vena porta ve vena cava inferior (VCI) aracılığıyla sağ atriyuma taşır. Oksijenize kan portal ven ve VCI'den (vücudun alt yarısının deoksijenize kanı) gelen desatüre kanla karışır. Kan sağ atriyuma geldiğinde SaO₂ %70'e (PaO₂: 25 mmHg) düşer.

- Sağ atriyuma gelen oksijenize kan FO yoluyla sol atriyuma geçer. Sol atriyum pulmoner venlerden gelen kanı da toplar. Sol atriyuma gelen kan, sol ventriküle pompalanır ve asendan aorta aracılığıyla koroner arterleri ve beyni kanlandırır (Sol ventrikül SaO₂: %65, PaO₂: 20 mmHg).
- Beyin ve vücudun üst yarısından gelen deoksijenize kan, superior vena cava (SVC) (SVC SaO₂: %40) aracılığıyla sağ atriyuma gelir ve burada plasentadan gelen oksijenize kanla karışır. Deoksijenize sağ atriyum kanı sağ ventriküle ve pulmoner arterlere geçer (Sağ ventrikül SaO₂: %55).
- Fizyolojik hipoksiye bağlı pulmoner arterler vazokonstrükte ve PVD yüksek, DA dilate ve duktal direnç düşük olduğu için sağ ventrikül debisinin yaklaşık %90'ı vücudun alt yarısını kanlandırmak için DA aracılığıyla desendan aortaya yönelir, sadece %10-12 kadar akciğerlere gider (Desendan aorta SaO₂: %60). Terme doğru pulmoner damar yatağı geliştikçe akciğerlere giden kan akımı artsa da bu miktar her zaman DA'ya geçen kandan az olur.

Şekil 3.1: A) Fetal dolaşım B) Postnatal dolaşım



Şekil 3.2: Fetal dolaşım şeması ve bölgesel oksijen satürasyonu (%).



SVC: D. venozus: Duktus venozus, Superior vena cava; U. arter: Umbilikal arter; U. Ven: Umbilikal veni VCI: Vena cava inferior; T. VCI: Torasik vena cava inferior; A. VCI: Abdominal vena cava inferior

Görüldüğü gibi fetal dolaşımında oksijenize kanın büyük bir kısmı kalbe ve beyne gitmektedir. Hipokside bu durum daha da belirginleşir. Fetüste oksijen seviyesine göre dilate veya konstrükte olabilen vazoreaktif damarlar vardır. Bu sayede dolaşım, stres durumunda böbrek ve bağırsak gibi daha az hayati organlar yerine beyin, kalp ve adrenal bez gibi daha hayati organlara doğru yön değiştirir.

b) Geçiş fizyolojisi:

Fetal yaşamdan ekstrauterin yaşama geçiş karmaşık bir adaptasyon sürecidir. Esasında sağlıklı bir geçiş süreci için gereken anatomik ve fizyolojik değişiklikler in utero dönemde başlar (Tablo 3.1, Şekil 3.1A-B). Yenidoğanların %90'ı intrauterin dönemden ekstrauterin döneme geçerken yardım gerektirmez. Bununla birlikte yenidoğanların %10'u yardıma, %1'i de ileri canlandırma uygulamalarına gereksinim duyar.

Doğumdan sonra dolaşım "paralel"den "devamlı" dolaşıma dönüşür; sol ve sağ ventrikül debisi eşitlenir. Başarılı bir geçiş süreci ve fetal şantların kapanması ile deoksijenize kanın SVC ve VCI aracılığıyla kalbe döndüğü "postnatal dolaşım" başlar.

c) Postnatal dolaşım:

Vasküler değişiklikler ve şantların kapanması olayları gerçekleşir (Tablo 3.1, Şekil 3.1B).

- Doğumda kordonun klemplenmesiyle düşük dirençli plasental dolaşım uzaklaşmış olur. Aynı anda katekolamin ve diğer hormonların artması ile SVD artar.
- İlk solunumu takiben pulmoner arterlerde vazokonstrüksiyona ve UA'da dilatasyona yol açan fizyolojik hipoksi ortadan kalkar. Pulmoner arterler dilate olur, PVD azalır, akciğerlere giden kan akımı ve oksijenasyon artar. Doğumdan sonraki ilk 10 dakikada SaO₂ kademeli artış gösterir.
- Pulmoner akımının artmasıyla sağ atriyum ve sağ ventrikül basınçları düşer, pulmoner venöz dönüş ve sol atriyum basıncı artar.
- Artan oksijen düzeyleri, umbilikal kordun gerilmesine, vazoaktif UA'ların konstrükte olmasına ve sonunda düşük dirençli plasentaya giden kan akımının kesilmesine neden olur. Ancak UV patent kalır ve plasentadan bebeğe kan geçişine izin verir. Hem plasental transfüzyondan gelen kan hem de

akciğerlerde kalan sıvının emilimi ile artan vasküler volüm sayesinde yenidoğanın akciğerleri kritik organ ve ekstremitelerden şanta gerek kalmadan perfüze olur.

- İlk solunum ve artan oksijen düzeyi ile birlikte interatriyal septumda yer alan FO fonksiyonel olarak kapanır.
- Akciğerlerin havalanması, pulmoner damarların genişlemesi, PVD'nin düşmesi, SVD'nin artması ve arteriyel oksijen düzeyi yüksekliğine hassasiyetin artmasını takiben DA kademeli olarak daralır. Plasentanın ayrılmasıyla DA açıklığını sağlayan prostaglandin düzeyi düşer.
- Sistemik kan akımının oluşması için DV'ye gereksinim ortadan kalkar, bu şant fonksiyonel olarak elimine edilmiş olur. Sistemik venöz kan, hepatik dolaşım için portal sisteme yönlendirilir.

Özellikle prematüre bebeklerde fetal kanalların zamanında kapanmaması nedeniyle bu süreç doğumdan sonra günler hatta haftalar boyunca tamamlanamaz. DA'nın açık kalması geçiş döneminde ve sonrasında hemodinamiyi değiştirir. Hipoksi, asidoz ve konjenital kalp hastalığı (KKH) varlığı PVD'nin yüksek kalmasına neden olur ve geçiş sürecini olumsuz etkiler.

d) Kord klemplenmesi ve oksijen uygulaması:

Geç kord klemplenmesinin en önemli etkisi total kan volümünde 20-30 ml/kg artıştır. Son yenidoğan canlandırma rehberinde (2015) doğumda canlandırma gerektirmeyen term ve prematüre bebeklerde kord klemplenmesinin 30 sn'den uzun olması önerilmektedir.

Önceki yıllarda (<2005), santral siyanozu olan ve canlandırma gereken yenidoğanlara %100 oksijen uygulaması önerilirdi. Ancak, daha sonra yayınlanan rehberlerde %100 oksijenin solunum fizyolojisi, serebral dolaşım ve potansiyel doku hasarı üzerine olumsuz etkilerinden bahsedilmeye başlandı. En son rehberde (2015), doğum salonunda canlandırmaya term bebeklerde %21, <35 hafta prematüre bebeklerde %21-30 oksijenle başlanması, hedef SpO₂ değerine göre oksijenin titre edilmesi, kardiyopulmoner resüsitasyonda ise %100 oksijen uygulamasına devam edilmesi ve kalp hızı düzelince oksijen konsantrasyonunun azaltılması önerilmektedir.

Tablo 3.1: Prenatal ve postnatal dönemde oluşan kardiyovasküler değişiklikler

Prenatal Dönem	Postnatal dönem	İlişkili faktörler
Pulmoner dolaşım Yüksek PVD Yüksek sağ ventrikül ve pulmoner arter basıncı	Düşük PVD Düşük sağ atriyum, sağ ventrikül ve pulmoner arter basınçları	Kollabe fetal akciğerlerin havayla dolması
Sistemik dolaşım Düşük SVD	Yüksek SVD	Plasental kan akımının uzaklaşması
Umbilikal arterler Patent Deoksijenize kanı hipogastrik arterlerden plasentaya taşırlar	Doğumda fonksiyonel olarak kapalı Genelde 2-3 ayda kalıcı olarak kapanırlar	Umbilikal venden önce kapanırlar Isı, mekanik etki ve oksijen artışına yanıt olarak düz kas kontraksiyonu
Umbilikal ven Patent Kanı plasentadan duktus venozusa, karaciğere ve vena cava inferiora taşır	Kapalı, tamamen kapandığında ligamente dönüşür	Umbilikal arterden sonra kapanır Kordon klempleninceye kadar plasentadan kan akışı sürer
Duktus venozus Açık	Kapalı, tamamen kapandığında ligamente dönüşür	Kordon klemplenince plasentadan kan akışı durur
Duktus arteriyozus Açık Pulmoner arteri desendan aortaya bağlar (sağ-sol şant)	Doğumdan hemen sonra fonksiyonel olarak kapanır Yaklaşık 1-3 ayda anatomik kapanma	Yüksek sistemik direnç, aorta basıncında artış, düşük pulmoner direnç, pulmoner arteriyel basınçta azalma, duktus arteriyozus oksijen içeriğinde artış, musküler duvarda vazospazm
Foramen ovale Sağ atriyuma gelen kanın sol atriyuma geçişini sağlar	Doğumda fonksiyonel olarak kapanır Devamlı dolaşımın başlamasıyla birkaç ay veya yılda kalıcı kapanma gerçekleşir	Sol atriyum basıncında artış ve sağ atriyum basıncında düşüş ile foramen ovale kapanır

PVD: Pulmoner vasküler direnç, SVD: Sistemik vasküler direnç

4. KARDİYAK FİZYOLOJİ

Normal kardiyovasküler fonksiyonların sürdürülebilirliği otonom sinir sistemi, endokrin ve parakrin düzenleyici mekanizmalar ile kardiyak ve renal fonksiyonların kontrolünde olan kompleks bir mekanizma ile gerçekleşmektedir. Perfüzyon olarak tanımladığımız hücrelere gerekli enerjinin/metabolik substratların sağlanması ve metabolik atıkların uzaklaştırılması işlemi kardiyovasküler fonksiyonların normal olması ile yakından ilişkilidir.

Kalpte Ne Nedir?

a) Önyük:

Önyük, diyastol sonu miyokard liflerinin uzunluğu ile ilişkilidir ve diyastol sırasında ventrikülleri dolduran kan miktarını tanımlar. Önyükteki artış atım hacmini (stroke volüm) artırır.

b) Kontraktilite:

Kontraktilite, kalbin pompa gücünü tanımlar. Önyük ve ardyükün değişmediği durumlarda kontraktilitedeki artış atım hacminde artış oluşturur. Bu durum ventriküler end-diyastolik (LVEDD) ve end-sistolik çapına (LVESD) bağlı olan kısalma fraksiyonunun (FS) yüzdesi ile belirlenir.

Sol ventrikül Fraksiyonel kısalması:

$$FS = \frac{LVEDD - LVESD}{LVEDD} + \%100$$

Normal değerler: Prematüre: %23-40, Term: %25-41

c) Ardyük:

Ardyük, sağ ve sol ventrikül için miyokardın ejeksiyon sırasında SVD ve PVD'ye karşı ürettiği kuvvettir. Diğer değişken normal kalmak koşuluyla ardyükte düşüş atım hacmini artırır.

d) Kardiyak debi (Output):

i. **Atım hacmi (Stroke volüm):** Kardiyak debinin belirleyicisidir. Önyük, ardyük ve miyokardiyal kontraktiliteden etkilenir. Kalbin tek atımda perifere gönderebildiği kan miktarını tanımlar.

ii. **Kalp hızı:** Yenidoğanın kardiyak debisi atım hacminden çok kalp hızına bağlıdır; bu nedenle uzun süren çok yüksek (>180 atım/dk) ya da çok düşük (<80 atım/dk) atımlarda kardiyak debi bozulur. Kalp hızı normalin altında olan bebeklerde ise perfüzyon her zaman bozulmaz. Yüksek hızlarda ventrikül dolum zamanı ve end-diyastolik volüm azalır ve miyokardın oksijen tüketimi artar. Miyokardın perfüzyonu özellikle diyastol fazında gerçekleştiği için kalp hızındaki artışlar istenmeyen kardiyak iskemiye neden olur ve ventriküler disfonksiyona yol açar.

Preterm bebeklerdeki dolaşım fizyolojisi birçok gelişimsel faktörün etkisindedir. Bu alandaki pekçok verinin farklı dolaşım fizyolojisine sahip hayvan türlerinde yapılan çalışmalardan elde edildiğini unutmamak gerekir. Prematürelere kalp hızı paterni değişiklik gösterir. İstirahat halinde kalp hızı yüksektir ve kardiyak debiyi artırma kapasitesi sınırlıdır. Ayrıca fetal şant akımları (FO, DA) geçiş döneminde dahi yüksek hacimli olabilir.

5. VASKÜLER DİRENÇ VE TONUS FİZYOLOJİSİ

a) Arteriyel tonusun regülasyonu nasıl sağlanmaktadır?

Genellikle kapiller öncesi kas tabakasına sahip damar olan arteriyollerin vasküler direncin primer belirleyicisi olduğu kabul edilir. Çapı 20-50 mikrondur. Daha büyük arterler az ya da çok pasif ileticidirler. Musküler tabakaya sahip tüm arterler organların kan akımının düzenlenmesinde etkilidir. Prearteriyolar damarların rolü yenidoğanlarda erişkinlere göre daha fazladır. Öncelikle, vücudun küçük olması daha küçük arteriyoller demektir. Direnç uzunlukla doğru, ama çapın 4. kuvveti ile ters orantılıdır. Bu nedenle yenidoğanın arteriyolleri vasküler dirence daha çok katkıda bulunurlar. İlaveten, yenidoğanın arteriyolleri daha reaktiftir. Deneysel çalışmalarda, term kuzularda akut asfiksida karotis arter çapının %75'e kadar arttığı, bu esnada inen aorta lümeninde %15 oranında daralma olduğu gösterilmiştir. Bu değişikliğin azalan KB'ye pasif elastik reaksiyonu yansıttığı düşünülmektedir.

b) Basınç değişikliklerine karşı arterler nasıl yanıt verir?

Arter duvarı düz kas hücreleri, lokal arter segmentinde intravasküler basıncın artışına yanıt olarak kasılırlar. Artan basınç damar duvarının pasif gerilmesinin kompanse edebileceği düzeyden daha fazladır. Basınç arttığı zaman arterler konstrüksiyona uğrar, basınç düştüğünde dilate olur.

Vasküler direnci etkileyen faktörler 4 kategoriye ayrılır;

- i. Kan basıncı,
- ii. Kimyasal faktörler (PCO_2 ve PO_2),

iii. Metabolik olaylar (fonksiyonel aktivasyon),

iv. Nörojenik faktörler

c) Arteriyel basınç üzerine CO_2 'nin etkisi:

Arter ve arteriyoller hipokapni ile vazokonstrüksiyona uğrar, hiperkapni ile dilate olurlar. Bu reaksiyon pH'daki değişimler yani H^+ iyon değişimleri ile yönlendirilir. Bu nedenle pH azaldığı zaman, vasküler düz kas hücresinden K^+ çıkışı artar, hücre membranının hiperpolarizasyonu ve dolayısıyla vazodilatasyon olur.

d) Metabolik kan akımı kontrolü:

Metabolik hipoteze göre bir dokuya oksijen ulaştırılması, o dokunun oksijen tüketimine uygundur. Metabolik aktiviteye yanıt olarak bir doku, arteriyollerde vazodilatasyon yapacak çeşitli vazodilatasyon yapıcı metabolitler üretir. Vazodilatasyon direnci düşürür ve kan akımını artırır. Kan akımı artmış oksijen talebini karşılamak için artar. Birçok mekanizma, lokal kan akımının metabolik gereksinimlerini karşılamak üzere çalışır. Buna pH'daki değişimler, lokal olarak adenosin, adenosin trifosfat (ATP) ve nitrik oksit (NO) üretimi ile lokal nöral mekanizmalar dahildir. Bu hücrel regülatörler arasında adenosinin ana rolü oynadığı öne sürülmüştür. Adenosin, kalsiyum tarafından aktive edilen ve ATP-duyarlı K^+ kanallarının aktivasyonunu regüle etmekte görevlidir.

e) Lokal kan akımını düzenleyen metabolik faktörler:

Lokal kan akımını düzenleyen metabolik faktörler Tablo 5.1'de özetlenmiştir.

Tablo 5.1: Lokal kan akımını düzenleyen metabolik faktörler

Organ	Otoregülasyonu belirleyen faktörler
Kalp	Lokal metabolitler — O ₂ , adenozin, NO
Beyin	Lokal metabolitler— CO ₂ (pH)
Böbrekler	Miyojenik ve tubuloglomerüler feedback (geribesleme)
Akciğerler	Hipoksi > Vazokonstrüksiyon
İskelet kası	Lokal metabolitler — laktat, adenozin, K ⁺
Cilt	Sempatik uyarı— ısı kontrolü

NO: Nitrik oksit

f) Akımın şiddeti ile oluşan vazodilatasyon:

Endotelial hücreler akımı “shear stres” (kayma gerilimi) ile hisseder ve yüksek akım hızlarında yüksek shear strese reaksiyon olarak NO üretirler. NO serbestçe yayılır ve endotelin hemen altındaki düz kas hücresine ulaşır. NO siklik guanozin monofosfat’ı (cGMP) sekonder haberci olarak kullanarak düz kas K⁺ kanallarına ve bir dizi ara basamağa etki eder; vazodilatasyon oluşur. Bu nedenle bir doku aktive olduğunda (ör., kas kasılması) lokal damarlar önce dilate olur ve kan akımı artar. Kan akımında başlangıçta olan artış shear stres yoluyla arteriyoller tarafından hissedilir-lokal NO üretimi uyarılır ve vasküler direnç daha da düşürülerek akımın artmasını sağlar. Bu etki lokal kalır, çünkü kan akımına difüze olan NO Hb tarafından inaktive edilir.

g) Sempatik sinir sisteminin vasküler dirence etkisi:

Tipik olarak cilt, barsak ve kasların arter ve arteriyolleri endojen katekolamin üretimine yanıt olarak konstrüksiyon yapar, ancak kalp ve beyinde konstrüksiyon ya da dilatasyon olmaz. Alfa adrenoreseptörlerin aktivasyonu birinci basamak olarak vazokonstrüksiyonun yönlendirdiği

intraseptüler depolardan kalsiyum salınımının artışıyla sonuçlanır. Beta reseptörlerin uyardığı vazodilatasyon ise siklik adenozin monofosfat (cAMP) üretimi ile başlatılır. Bununla beraber sistem son derece komplekstir. K⁺ iletiminde reseptör aktivasyon ilişkili değişiklikler ve lokal NO üretimi önemli yer tutar. Son olarak damar duvarı ve medulladaki vazomotor merkezlerdeki farklı kemoreseptörlerin uyarılması yoluyla hipoksi, hipotansiyon veya hipovolemi ile sempatik sinir sistemi aktive olur. Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu strese karşı kardiyovasküler yanıtta merkezi rol oynar ve hipoksik iskemide “dive refleksi” (dalma refleksi) yanıtının oluşturulmasının dayanak noktasıdır.

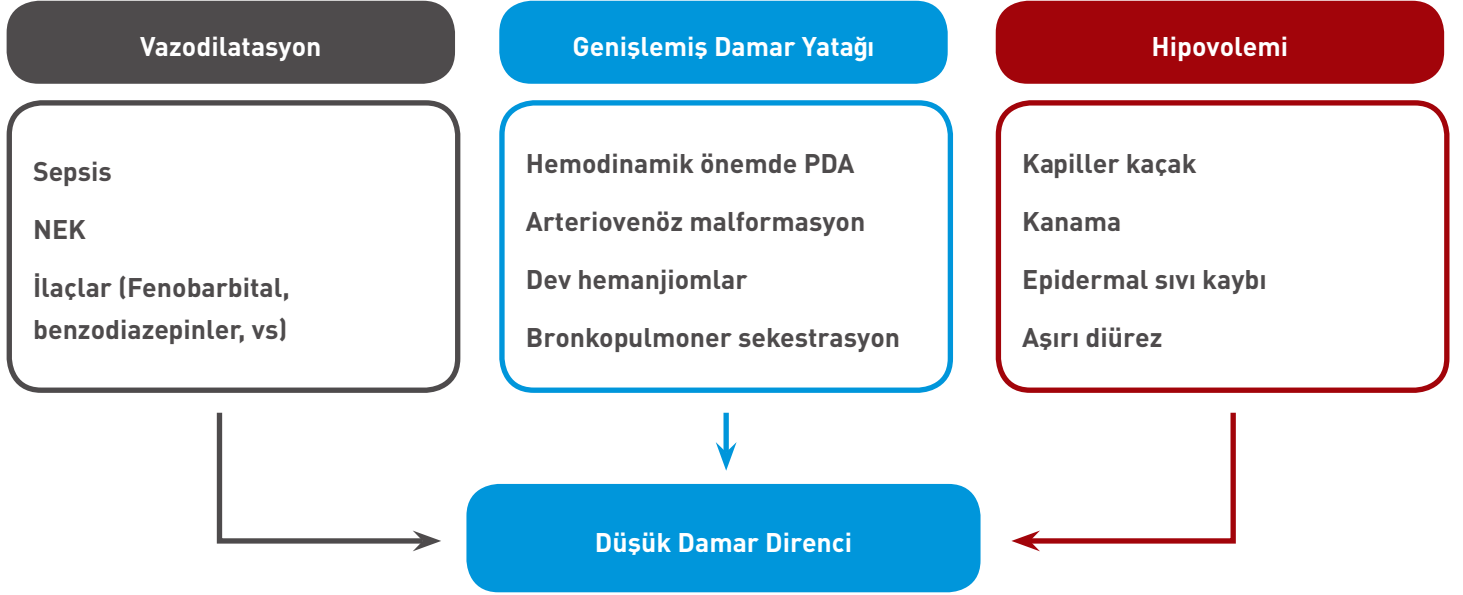
h) Vasküler sistemin humoral faktörleri:

Daha önce belirtilenler dışında anjiotensin II, arginin-vazopressin, vazointestinal peptid, nöropeptid gamma ve endotelin gibi birçok endojen vazoaaktif faktörler son derece kompleks olan organ kan akımının regülasyonunda rol alır. Buna rağmen bu vazoaaktif faktörlerin hiçbirisi renal mikroheminamiyi düzenlemede normal şartlarda anjiotensin II’nin rolü kadar öneme sahip değildir.

i) Yenidoğanlarda düşük damar direnci ve yol açan faktörler:

Aşağıdaki şekilde yenidoğanlarda düşük damar direncine neden olan faktörler özetlenmiştir (Şekil 5.1).

Şekil 5.1: Yenidoğanlarda düşük damar direncine yol açan faktörler



NEK: Nekrotizan enterokolit, PDA: Patent duktus arteriyozus

6. KAN BASINCI

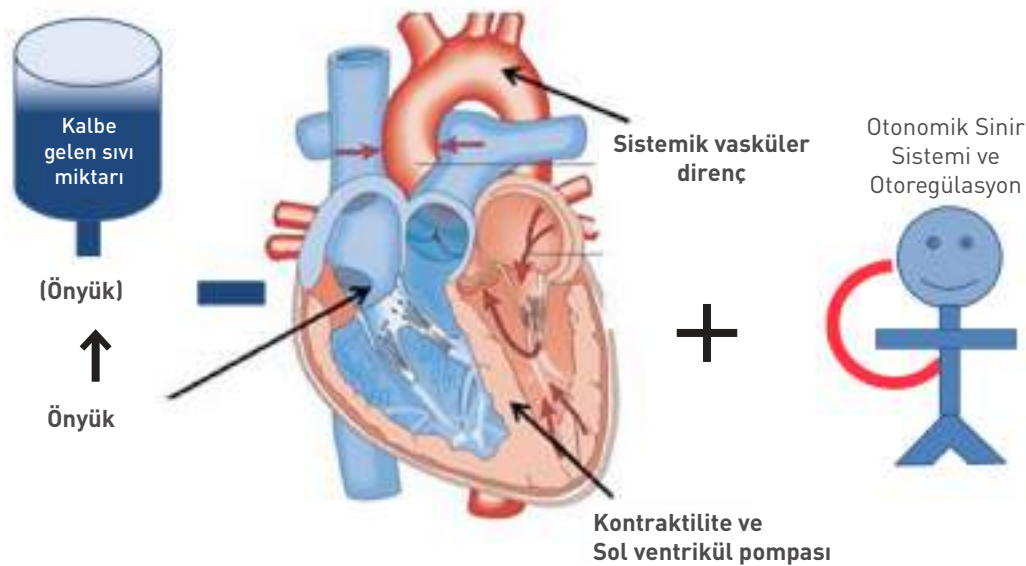
KB ölçmesi en kolay, bu nedenle de en sık kullanılan doku perfüzyonu belirteçidir. Hipotansiyonu değerlendirirken KB'yi oluşturan faktörler dikkate alınmalıdır. KB'nin belirleyicileri a) kardiyak debi ve b) arteriyel, venöz ve kapiller ağdaki vazomotor tonus; SVD'dir. Vazomotor tonusu da damarın çapı, uzunluğu, otonomik sistemin aktivasyonu, lokal hormonlar vb. belirler (Şekil 6.1).

Kan basıncı= Kardiyak debi x Sistemik vasküler direnç
Kardiyak Debi (Output = Kalp hızı x Atım hacmi
(Stroke Volüm)

Hipotansiyon bir sonuçtur; hemodinamik dengeyi düzenleyen kompensatuvar mekanizmaların yetersiz kalmasının temel klinik bulgusudur. KB kalp hızı, vuru hacmi ve SVD'nin kompensasyon düzeyine bağlı olarak artabilir, azalabilir ya da değişmeden kalabilir.

Preterm bebeklerde ortalama arteriyel KB'nin ileri derecede düşük olmasının morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu, intraventriküler kanama (İVK) riskini %60, mortaliteyi %40 artırdığı bildirilmiştir. Ancak KB'nin belli bir sınırın üzerinde tutulmasının uzun dönem prognozu iyileştirdiğine dair bir çalışma yoktur ve bu kritik sınırın ne olduğu konusunda farklı görüşler vardır.

Şekil 6.1: Sistemik kan basıncını kontrol eden faktörler



a) Kan basıncı ve normal değerleri:

KVS'de tıpkı respiratuvar sistemde olduğu gibi bir geçiş dönemi yaşanır. Prematürelde, özellikle de 27 hafta ve altındaki bebeklerde, doğumdan sonraki ilk 12 saatte düşük dirençli plasentanın devre dışı kalması ve sol ventrikülün ani bir yükü karşı karşıya kalmasından dolayı sistemik kan akımında azalma görülür. Geçiş döneminde PVD'de beklenen düşüşün olmaması, miyokard ve damarsal yapıların henüz tam olgunlaşmamış olması bu duruma katkıda bulunur. Kalbe venöz dönüş ile gelen kan miktarı da %30-50 arasında azalır. Ortalama hava yolu basıncı (mean airway pressure; MAP) gerekenin üzerinde tutularak ventile edilen bebeklerde problem daha belirgindir. Bu bebeklerin KB takiplerinin olanak varsa invaziv yöntemle takip edilmesi tavsiye edilir. Etiyolojide hipovolemiyi düşündüren bulgu yoksa -sıvı yüklenmesi İVK riskini artıracığı için- bu geçiş döneminde rutin serum fizyolojik (SF) bolusları tavsiye edilmez. Yaşamın ilerleyen günlerinde sistemik KB'nin artması ve durumun

dengelenmesi beklenir. Hekim, bu birkaç günlük dönemde biraz soğukkanlı ve sabırlı ama dikkatli olmalıdır.

Yenidoğanda hangi kan basınçlarının normal olduğu ve düşük kan basınçlarının uzun dönem nörogelişimsel prognozu bağımsız olarak nasıl etkilediğine dair görüş birliği bulunmamaktadır. Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlıklı (SGA) bebekler aynı gebelik haftasında doğan normal doğum ağırlıklı bebeklerden (AGA) daha düşük KB değerlerine sahiptirler.

Yenidoğan pratiğinde en sık yapılan uygulama hipotansiyon ölçütü olarak gebelik haftasına göre ortalama KB'nin değerlendirilmesidir. Ancak bu etiyolojik bir yaklaşımdan uzaktır; tedavilerinin farklı olmasından dolayı sistolik ve diyastolik KB değerlerinin ayrı ayrı değerlendirilmesi önerilir.

Aşağıdaki tablolarda (Tablo 6.1-3) yenidoğanlarda normal KB değerleri görülmektedir.

Tablo 6.1: Yenidoğanlarda doğum kilosuna göre yaşamın ilk gününe ait normal KB değerleri

Doğum ağırlığı gram	Sistolik			Diastolik			Ortalama (Hesaplanan)		
	En yüksek	Orta	En düşük	En yüksek	Orta	En düşük	En yüksek	Orta	En düşük
750	60	43	28	44	28	12	49	33	17
1000	62	46	30	45	30	14	51	35	19
1250	64	49	32	46	31	15	52	37	21
1500	66	50	34	48	32	16	54	38	22
1750	69	52	37	49	33	17	56	39	24
2000	71	55	39	50	34	18	57	40	25
2250	73	58	41	51	35	19	58	43	26
2500	76	60	43	52	37	21	60	45	28
2750	79	62	45	53	38	22	62	46	30
3000	80	64	48	54	39	23	63	47	31
3250	82	68	50	55	40	24	64	49	33
3500	85	70	52	56	41	25	66	51	34
3750	88	72	54	57	42	26	67	52	35
4000	90	74	56	58	43	28	69	53	37

Tablo 6.2: Yenidoğanlarda gebelik haftasına göre yaşamın ilk gününe ait normal KB değerleri

Gebelik haftası	Sistolik			Diastolik			Ortalama (Hesaplanan)		
	En yüksek	Orta	En düşük	En yüksek	Orta	En düşük	En yüksek	Orta	En düşük
22	55	39	22	31	23	14	39	28	17
23	56	40	23	32	24	15	40	29	18
24	57	42	25	33	25	16	41	31	19
25	58	43	26	34	26	17	42	32	20
26	60	44	27	35	27	18	43	33	21
27	61	45	29	36	28	19	44	34	22
28	63	47	31	37	29	20	46	35	24
29	64	48	33	38	30	21	47	36	25
30	66	50	35	39	31	22	48	37	26
31	68	51	36	40	32	23	49	38	27
32	69	52	37	41	33	24	50	39	28
33	70	53	38	42	34	25	51	40	29
34	71	55	40	43	35	26	52	42	31
35	73	57	41	44	36	27	54	43	32
36	75	59	42	45	37	28	55	44	33
37	76	60	44	46	38	29	56	45	34
38	77	61	46	47	39	30	57	46	35
39	79	62	47	48	40	31	58	47	36
40	81	64	48	49	41	32	60	49	37
41	82	65	50	50	42	33	61	50	39
42	84	67	51	51	43	34	62	51	40

Tablo 6.3: Yenidoğanlarda düzeltilmiş gebelik haftasına göre normal KB değerleri

Gebelik haftası	Sistolik			Diastolik			Ortalama (Hesaplanan)		
	En yüksek	Orta	En düşük	En yüksek	Orta	En düşük	En yüksek	Orta	En düşük
24	68	49	33	46	29	14	53	36	20
25	69	51	36	47	30	15	54	37	22
26	70	52	38	48	31	17	55	38	24
27	71	54	40	49	32	18	56	39	25
28	72	55	41	50	33	19	57	40	26
29	73	56	42	51	34	20	58	41	27
30	75	59	43	52	35	21	60	43	28
31	78	61	46	53	36	22	61	44	30
32	80	62	48	54	37	23	63	45	31
33	81	63	50	55	38	24	64	46	33
34	83	66	51	56	39	25	65	48	34
35	84	69	52	57	40	26	66	50	35
36	87	71	55	58	41	27	68	51	36
37	89	72	57	59	42	28	69	52	38
38	90	75	59	60	43	29	70	54	39
39	91	78	60	60	44	30	70	55	40
40	92	80	61	61	44	30	71	56	40
41	93	81	62	62	46	31	72	58	41
42	95	82	63	63	47	32	74	59	42
43	97	83	65	64	48	33	75	60	44
44	98	86	67	65	49	34	76	61	45
45	100	88	69	66	50	35	77	63	46
46	102	89	71	66	51	36	78	64	48

KB: Kan basıncı

En yüksek ve en düşük değerler %95 güven aralığını göstermektedir. Veri kaynağı: Zubrow AB. et al., 1995.

b) Kan basıncı ölçüm yöntemleri:

KB manuel veya otomatik olarak, invaziv ve invaziv olmayan yollarla ölçülebilir. Direk arterden ölçüm en doğru sonucu verse de invazivdir; bu nedenle daha çok kritik bebeklerde tercih edilir. En sık kullanılan yöntem osilometrik metotla ölçüm olup kan basıncının arter duvarında meydana getirdiği titreşimlerin algılanması esasına dayalıdır. Bu yöntemle ölçümü etkileyen en önemli faktörler manşon boyutu, bebeğin uyku/uyanıklık durumu ile sakin veya ajite olmasıdır.

Uygun manşonun kullanılması için üretici firmanın tavsiyelerine uyulması önerilir. Bazı manşonların içinde kolun çapına uygun olup olmadığını gösteren işaretler vardır ve bu işaretlerin birbiriyle eşleşmesi gerekir (Şekil 6.2A). Bazı manşonlarda en kuvvetli arteriyel pulsasyonun alındığı yere manşonun yerleştirilmesi için işaretler bulunmaktadır; buna dikkat edilmesi ölçüm doğruluğunu artıracaktır (Şekil 6.2B). Ek olarak, manşonun sıkı sarılması, ancak bunun ölçümler arasında venöz dolaşımı engellemeyecek derecede olması tavsiye edilmektedir.

Şekil 6.2: Manuel tansiyon ölçümü A) Resimdeki manşonun noktalı yeri ile içindeki çizgi manşonun küçüklüğü dolayısı ile birbirine kavuşmamış durumdadır. B) Manşonun arter işaretinin (ok işareti) arteriyel pulsasyonun alındığı noktaya yerleştirilmesi ölçümün doğruluğu için önemlidir.



7. STRESE KARŞI VÜCUDUN OTOREGÜLASYON YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ

KB veya perfüzyondaki değişimlere rağmen bir organda veya bölgede kan akımının sabit kalmasını düzenleyen mekanizmalar otheregüstasyon olarak tanımlanır. Kan akımı bozulduğu zaman dokuda hasar gelişimini önlemek için birçok savunma mekanizması devreye girer.

Kan, direncin en düşük olduğu noktaya doğru akar. Kalpte akım hızı kanın kinetik enerjisinin ek rol oynamasını sağlayacak kadar artmış olsa da, periferik dolaşımdaki etkisi minimaldir. Kan akımı düştüğünde organlara olan kan akımının regüstasyonu esas olarak, arter çapının modifikasyonu ile başka bir deyişle arter duvarındaki düz kas hücrelerinin tonusundaki değişimle olur. Direnc damarları olarak bilinen küçük arter ve tubullerin dilate olmasıyla arteriyel direnc düşer. Perfüzyon basıncının azalmış olmasına rağmen bölgesel kan akımı artar. Organ ve dokular paralel perfüze olurlar ve dokuya doğru olan kan akımı arter-ven arasındaki basınç gradiyentine, yani perfüzyon basıncına bağlıdır. İlk olarak kandan daha fazla oksijen ekstrakte edilir. Dokuda normal fraksiyone oksijen ekstraksiyonu (FOE) %30 civarında olup bu durumda venöz oksijen satürasyonu (NIRS, SvO₂) %65-70'dir. Oksijen

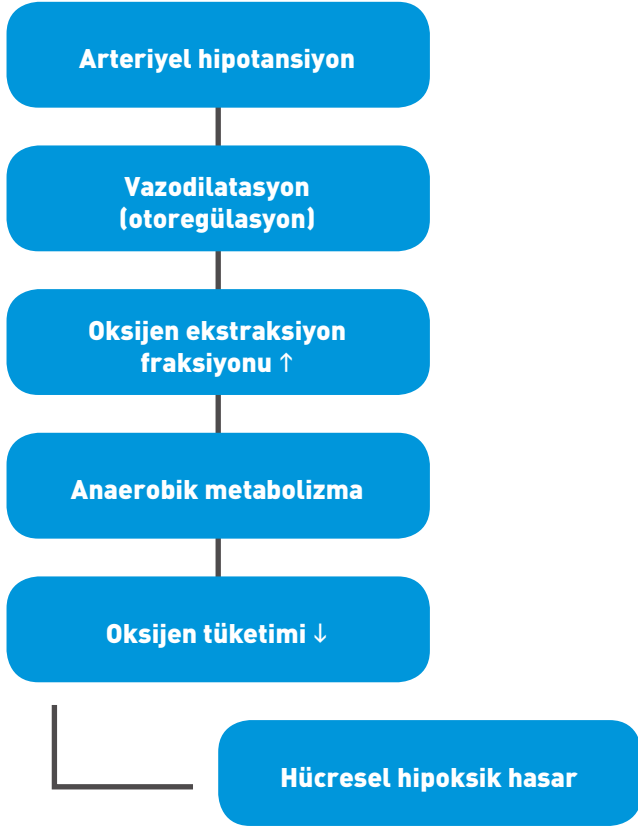
ekstraksiyonunun %65-70'e kadar artması venöz oksijen satürasyonunun %40-50 olması ile sonuçlanır. Bunu sağlayacak end-kapiller oksijen basıncı 20-30 mmHg'dır. Bu değer moleküler oksijenin kapillerlerden difüzyonla hücre içerisine ve mitokondriye ulaşması için kritik düzeydir. Ayrıca mikrovasküler anatomi ile altta yatan hastalığın patofizyolojisi oksijenin doku içine girmesindeki son basamakta önemlidir.

Perfüzyon basıncı=(arteriyel-venöz basınç)

$$F \text{ (Kan akımı)} = \frac{\text{Perfüzyon basıncı}}{\text{(Direnc)}}$$

Ekstrakte edilebilir oksijen limitine ulaşıldığı zaman marjinal hücreler metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için anaerobik mekanizmaya geçiş gösterir. Laktat üretmek için glukoz tüketimini artırır. Hücre oksijen yetersizliğini hissettiği anda oksijen tüketimini azaltmak için büyümeyi durdurur, organın fonksiyonları duraklar ve son olarak da hücrenin, dolayısıyla organın yaşamı tehdit altına girer (Şekil 7.1).

Şekil 7.1: Hipotansiyona bağlı hücrel hipoksik hasar oluşum süreci

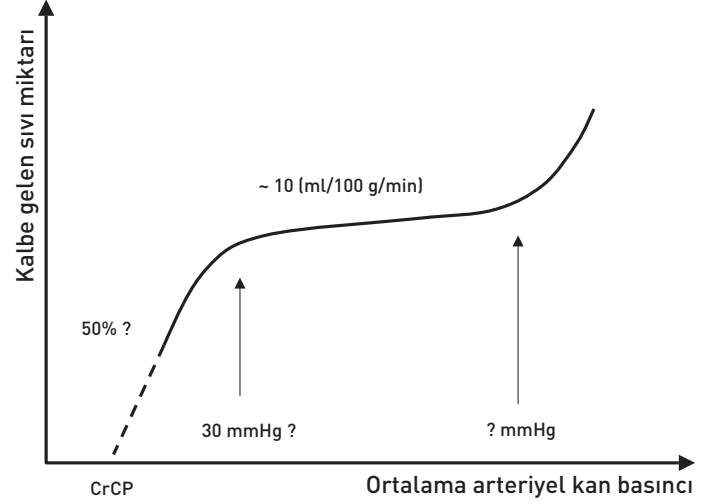


Beyin, kalp ve adrenal bezler gibi hayati organlarda fonksiyonların kaybı yaşamı tehdit edicidir. Vital olmayan organlarda bu kritik durum uzun sürecek olursa gelişim etkilenecektir. Vital hücrel fonksiyonlar çöktüğü zaman nekrozla akut hücre ölümü oluşur, membran potansiyelleri ve integrasyon sürdürülemez.

İskemi, hücre fonksiyonunu ve bütünlüğünü normal olarak sürdürmek için gereken kan akımının yetersiz olmasıdır. Hücrel reaksiyonun birçok basamağı olduğundan oksijen yetersizliğine birden fazla iskemik eşik tanımlanabilir. Yenidoğan bebeklerin “hipoksik hipometabolizma” diye adlandırılan bir mekanizma ile hipoksik iskemik hasara karşı kısmen korunduğu söylenebilir. İmmatür memeliler stres dönemlerinde kan akımını merkeze yönlendirebilme yeteneğine sahiptir. Akımın bu dağılım paternine “dive refleksi” denir. Bu, balinaların su altında 20 dakika ya da daha fazla kalacak şekilde dolaşımını adapte etmesine benzer bir durumdur. Bu mekanizmada oksijen rezervi hayati organlara yönlendirilerek cilt, kas, böbrekler ve karaciğer gibi organlara kan akımı azalır. Bu reaksiyon

doğum sırasında uterin kontraksiyonlara bağlı plasental oksijen transportunun kısıtlanmasıyla belirginleşir ve vücudun hipoksiye direnç potansiyelini yansıtır.

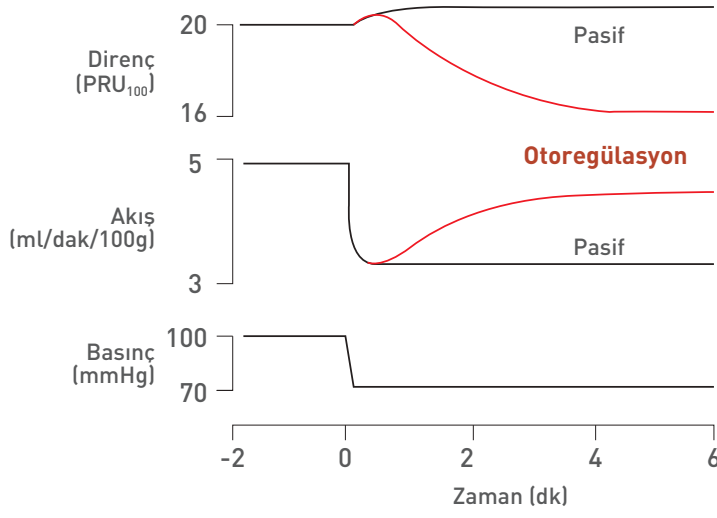
Şekil 7.2: Hipotansiyonun otoregülasyon, fonksiyonel ve iskemik eşikleri



Üç patofizyolojik fenomen ile hipotansiyonun tanımlanması (Greisen G., 2012). CrCP: Critic closing pressure; kritik kapanma basıncı,

Hipotansiyonun beyin fonksiyonları ve dokusu üzerine aşamalı etki gösterdiği kabul edilir. Otoregülasyonun sağlanabildiği hipotansif eşiğin aşılmasıyla beyin fonksiyonlarını kaybeder ve iskemi oluşur (Şekil 7.2). Preterm bebeklerde serebral otoregülasyonun kaybolduğu ortalama arteriyel KB düzeyi tam bilinmemektedir. Bununla beraber son çalışmalarda aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (ADDA) 28-30 mmHg olabileceği gösterilmiştir. Fizyoloji çalışmalarının sonuçlarına göre serebral hücrel fonksiyonlar ve yapısal bütünlük otoregülasyon eşiğinde etkilenmez. Otoregülasyonun kaybına bağlı serebral kan akımındaki dalgalanmalarla morbidite ve mortalite arasındaki ilişki ortaya konulmuştur. Otoregülatuar eşik aşıldığında serebral FOE artar, mikrovasküler dilatasyon ile Hb-O₂ dissosiasyon eğrisinde sola kayma dokuya oksijen ulaştırılmasını bir noktaya kadar sağlar. KB düşmeye devam edecek olursa serebral fonksiyonlar bozulur. Hayvan modellerinde serebral kan akımının istirahat halindeki %50'sine düşmesi halinde iskemik KB eşiğine ulaşıldığı gözlenmiştir. İskemik KB eşiği matüritenin düzeyi, eşlik eden patofizyolojik durumlar, pH, PaCO₂, PaO₂ gibi fizyolojik değişkenlerden etkilenir.

Şekil 7.3: Perfüzyon basıncının ani olarak 100 mmHg'dan 70 mmHg'ya düşüşü temsil edilmektedir. (Greisen G., 2012).



PRU: Peripheral Resistance (Periferik direnç)

Otoregülasyonun sağlanamadığı, damar yatağının pasif olduğu durumlarda kan akımı hızla düşer ve kalıcı olur. Aslında akım, intravasküler basınç düştükçe pasif konstrüksiyona bağlı perfüzyon basıncındaki düşüşten %30 daha fazla düşecektir (Şekil 7.3).

Eğer bir damar yatağı otoregülasyon yapma kapasitesine sahipse, başlangıçta olan perfüzyon basıncı ve akımdaki düşüşten sonra direnç azalır. Birkaç dakika sonra akım yeniden kararlılık kazanır. Eğer bir damar yatağının otoregülasyon yeteneği fazla ise (ör., beyin ve koroner arterler) yeni düzey perfüzyon basıncı azalsa da normale çok yakındır.

8. HEDEF ORGANLARDA OTOREGÜLASYON

Bir organa olan arteriyel kan akımı herhangi bir nedenle bozulacak olursa başlangıçta kan akımı azalır, birkaç dakika içinde normal düzeylere döner. Bu otonom yanıt nöral ve hormonal etkilerden bağımsız olarak organa özel gerçekleşir. Hayati organların damarlarında perfüzyon/oksijen akışı azalmasına yanıt olarak vazodilatasyon gelişir, hayati olmayan organların damarlarında ise vazokonstriksiyon olur.

a) Serebral otonomiyasyon:

Çok immatür prematüre yenidoğanlar dahi kendi serebral kan akımlarının otonomiyasyonunu yapabilirler. Ancak otonomiyatör KB aralığının bu hasta popülasyonunda çok dar olduğu düşünülmektedir. Organ kan akımı otonomiyasyonu immatür ve hasta yenidoğanlarda yetersizdir. Bu hastalarda KB'deki değişimler serebral kan akımına olduğu gibi yansır ve bu bebekler serebral hasar açısından büyük risk taşırlar. Beyin ve diğer organlara olan kan akımını yetersiz kılan faktörler doğum asfiksisi, asidoz, infeksiyon ve PaCO₂'deki ani değişimlerdir. CO₂-serebral kan akımı reaktivitesinin klinik önemi basınç-akım reaktivitesinden çok daha güçlüdür. PaCO₂'deki 1 mmHg'lık değişim serebral kan akımında %4'lük değişimle sonuçlanırken, basıncıdaki 1 mmHg'lık değişim serebral kan akımında %1'lik değişime yol açar. Prematüre bebeklerde KB ve CO₂'ye vasküler reaktivitenin immatür olmasına ilaveten erken postnatal dönemde serebral kan akımı otonomiyasyonunun da yetersiz olması serebral hasar riskini artırmaktadır.

Serebral kan akımı üzerine CO₂'nin etkisi

Hiperventilasyona bağlı PCO₂'deki düşme serebral vazokonstriksiyon oluşturur, tersi de vazodilatasyon yapar. Prematüre bebeklerde PCO₂ düşüşü ile serebral hasar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Term bebek ve erişkinlerde ise böyle bir ilişki ortaya konmamıştır. Hipokapninin tek başına mı iskemi yarattığı yoksa hipoksemi, hipoglisemi, yüksek düzeyde sitokinlerin varlığı, sempatik aktivasyon ve nöbet varlığı gibi faktörlerle mi bu ilişkiyi oluşturduğu konusu açık değildir.

Serebral kan akımını etkileyen adrenerjik mekanizmalar

Hayvan çalışmalarından anlaşıldığı üzere hayatın diğer dönemlerine kıyasla perinatal dönemde sempatik sistem serebral kan akımı ve onun regülasyonu üzerine daha büyük role sahiptir. Bu bulgular NO'nun indüklediği vazodilatasyon yapıcı mekanizmaların relatif immatüritesine bağlanabilir. Adrenerjik etki en azından kısmen arteriyollerin aşırı konstrüksiyonu ile sonuçlanır.

Serebral kan akımı üzerine ilaçların etkileri

Dopamin KB'yi artırır ve serebral kan akımını etkileyebilir. Beyin damarları üzerine selektif dilatatör etkisi gösterilmemiştir. KB düzeyi >30 mmHg olan, 0.3 µg/kg/dk dopamin infüzyonu alan bebeklerde arteriyel KB ve sol ventrikül debisi artmasına rağmen serebral kan akımının artmadığı gözlenmiştir.

b) Böbreklerde otoregülasyon:

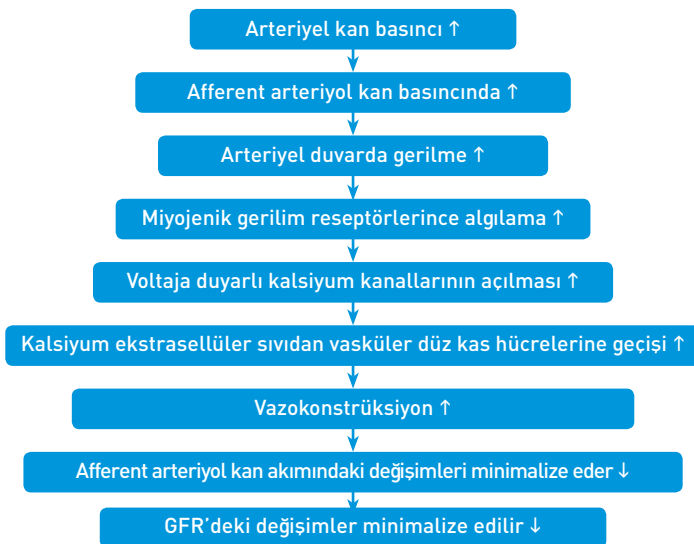
Matür böbrek otoregülasyon yapar; ortalama arteriyel KB renal perfüzyon basıncını belirler, ama iyi bir otoregülasyonla renal kan akımı sabit kalır. Otoregülasyon böbreğin kendi içindeki mekanizmalara bağlıdır ve yine böbrek kaynaklı faktörlerle düzenlenir. Yenidoğanda otoregülasyon aralığı erişkine göre daha düşük perfüzyon basınçlarında gerçekleşmektedir; renal perfüzyon-akım ilişkisi renal büyüme ile değişir. Renal kan akımının otoregülasyonu gençlerde erişkinlere göre daha az etkindir. Yenidoğandaki bu otoregülatuvar etkinlikteki azlık düşük perfüzyon basınçlarında vazokonstriksiyon yapan prostaglandin bağımlı renin salınımı sonucudur. Tubuler akım ve glomeruler filtrasyon hızı (GFH) (tubuloglomerüler feedback; geribesleme) arasındaki matürasyonel ilişki büyüme ile oluşur. Matürasyonla GFH arttıkça maksimal yanıt ve akım aralığı artar ve tubuloglomerüler mekanizmanın relatif duyarlılığı değişmez.

Böbreklerde otoregülasyon 2 mekanizma ile gerçekleşmektedir:

1. Miyojenik mekanizma
2. Tubuloglomerüler feedback

Miyojenik mekanizma arterlerin KB yükseldiği zaman konstrüksiyon yapma, KB düştüğü zaman vazodilatasyon yapma yeteneğidir. Miyojenik yanıtta var olan vasküler konstrüksiyon vasküler düz kasta gerilimle aktive olan nonselektif katyon kanallarının açılmasıdır (Şekil 8.1). Miyojenik mekanizma 1-2 sn'lik gecikme ile kaba bir kontrol mekanizmasıdır.

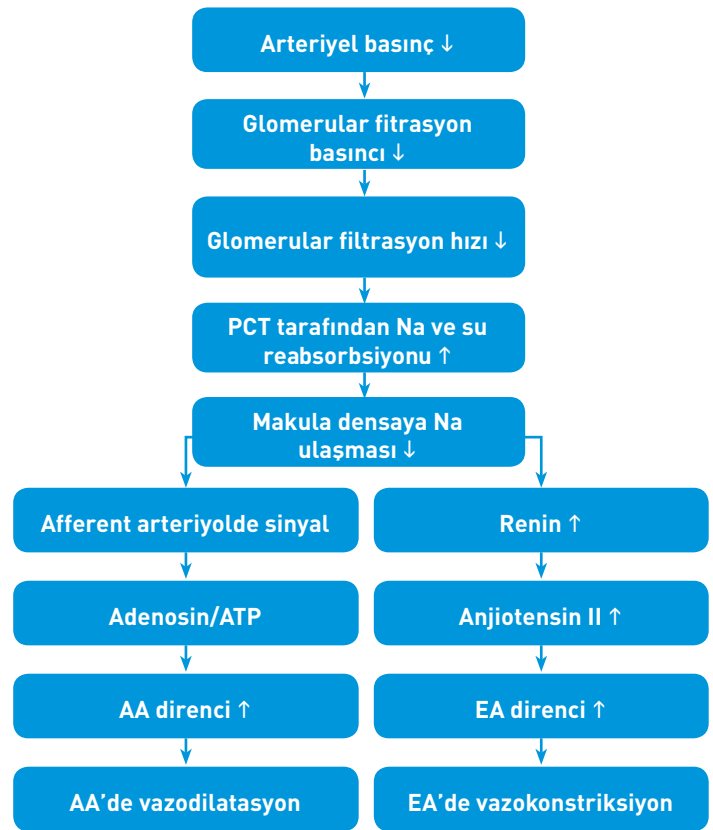
Şekil 8.1: Miyojenik otoregülasyonun mekanizması



GFR (GFH): Glomerüler filtrasyon hızı

Tubuloglomerüler feedback mekanizması makula densa ve jukstaglomerüler hücrelerden oluşan jukstaglomerüler aparatı gerçekleştirir. Makula densa hücreleri KB'deki değişiklikleri takiben distal tubulusa ulaşan NaCl değişikliklerini algılar. KB arttığı zaman makula densa hücreleri luminal akımın artmasıyla Na veya Cl'ün luminal konsantrasyonunun yükseldiğini algılar. KB'nin düşmesiyle ulaşan NaCl miktarı azalır ve jukstaglomerüler hücrelerde anjiyotensin II oluşumu uyarılır. Anjiyotensin II artışı efferent tubuler konstrüksiyonu artırır (Şekil 8.2).

Şekil 8.2: Tubuloglomerüler feedback mekanizması



AA: Afferent arteriyol, EA: Efferent arteriyol, PCT: Proksimal tubülüs

Erken postnatal dönemde renal kan akımının relatif olarak düşük oluşu, yapısal immatüriteye ek olarak dolaşımdaki yüksek anjiyotensin II, vasopressin ve endojen katekolamin düzeyi varlığı ile açıklanabilir. Alfa adrenerjik reseptör blokajı kan akımı artışıyla sonuçlanır. Adı geçen hormonlar tarafından oluşturulan renal vazokonstriksiyonu ve sodyum reabsorbsiyonunu dengelemek için yaşamın diğer dönemlerine göre yenidoğan böbreği vazodilatasyon yapıcı alfa adrenerjik reseptör bloke edici lokal prostaglandin üretir. Bu, bir siklooksijenaz inhibitörü olan indometazinin övolemik bir çocuk ya da erişkinde değil de neden yenidoğanda idrar çıkışını azalttığını açıklamaktadır. İlginç olarak, diğer bir siklooksijenaz inhibitörü ibuprofen

yenidoğanda daha az etkindir. Dopamin KB üzerine minimal etki gösterdiği düşük dozlarda renal kan akımını artırabilir.

c) Gastrointestinal sistemde otoregülasyon:

Diğer abdominal organlardakine benzer şekilde intestinal kan akımında da otoregülasyon iyi gelişmiştir. Sempatik sinir uyarısına, eksojen katekolaminlere ve anjiotensin II'ye yanıt verir. Ayrıca birçok gastrointestinal hormon (gastrin, glukagon ve kolesistokinin) sindirim esnasında intestinal damarları dilate eder ve kan akımını artırır.

Üç günlük yenidoğan domuzlarda hipotansiyona yanıt olarak basınç/akım otoregülasyonunun defektif olduğu gösterilmiştir. Bu durum oksijenin barsağa ulaştırılmasının ve doku oksijenlenmesinin bozulmasıyla sonuçlanır. Ek olarak arteriyel hipoksemide yenidoğanın bağırsak dolaşımı daha büyük hayvanlardan farklılık gösterir. Orta derecede hipoksemide intestinal vazodilatasyon ve intestinal perfüzyon artar, ama şiddetli hipoksemide vazokonstrüksiyon gelişir. İntestinal iskemi ve hipoksiye NO üretiminin azalması eşlik eder. Çok çeşitli kimyasal mediatörler (NO, endotelin, P maddesi, norepinefrin ve anjiotensin) intestinal vazomotor tonusu etkiler ve stres altındaki yenidoğanda bu mediatörlerin anormal üretimi dolaşımdaki otoregülasyonun bozulması, intestinal iskemi ve doku nekrozu ile sonuçlanır.

d) Karaciğerde otoregülasyon:

Hepatik damarlar sempatik ve parasempatik sinirler tarafından zengin şekilde innerve edilir. Portal venin cevabı çok iyi tanımlanmamış olsa da hepatic arter, sempatik sinir uyarısı ve eksojen norepinefrin ile konstrükte olur. Doğumdan sonraki ilk günlerde DV kapanana kadar karaciğer kanının bir kısmı portal ven aracılığı ile VCİ'ye geçer.

Kardiyak debi, 28-40 haftalık normal sağlıklı yenidoğanlarda vücudun alt ve üst yarısında eşit dağılır. Vücudun üst yarısındaki kan akımının ancak %25-30'u beyine gider, vücudun alt yarısına giden kan akımının önemli kısmı ise batındaki organlara gider. Her ne kadar abdominal organ perfüzyon hızları iyi bilinmese de beyin perfüzyon hızından daha fazla olduğu söylenebilir. Bu nedenle abdominal organların rölatif hiperperfüzyonu durumunda kardiyak debinin beyne yönlendirmesinden daha fazla kan çalınmış olur.

e) Akciğerlerde otoregülasyon:

Lokal metabolik kontrolün etkisi ile akciğer hipoksisi ($\downarrow PaO_2$) vazokonstrüksiyon ile sonuçlanır. Kan, iyi ventile olmayan akciğer alanlarından çekilerek ventilasyon ve perfüzyon uyumunun olabileceği alanlara yönlendirilir.

Hipoksinin vazokonstrüksiyon oluşturması ve sadece iyi ventile olan alanların perfüze olmasının sağlanması pulmoner damar yatağının bir özelliğidir.

f) İskelet kasında otoregülasyon:

İstirahat halinde, dolaşım primer olarak sempatik innervasyon ile yönlendirilmektedir. Arteriyol vasküler düz kası sempatik sinir lifleri tarafından innerve olur. Vazokonstrüksiyon, alfa-1 adrenerjik reseptörleri uyarır. Egzersiz sırasında, dolaşım primer olarak lokal metabolitlerce (laktat, adenzin, potasyum) düzenlenir.

Norepinefrin \rightarrow (+) alfa-1 reseptörler \rightarrow
vazokonstrüksiyon \rightarrow \uparrow direnç \rightarrow \downarrow kan akımı

g) Ciltte otoregülasyon:

Ciltteki kan damarlarında kan akımını kontrol altında tutan sempatik innervasyondur. Ana fonksiyonu vücut ısısının düzenlenmesidir.

Vücut ısısı \uparrow \rightarrow sempatik tonus \downarrow \rightarrow vazodilatasyon \uparrow
 \rightarrow akım \uparrow \rightarrow ısıнын yayılması
Vücut ısısı \downarrow \rightarrow sempatik tonus \uparrow \rightarrow vazokonstrüksiyon \uparrow
 \rightarrow akım \downarrow \rightarrow ısıнын tutulması

h) Klinik açıdan son organ performansının değerlendirilmesi:

Böbrekler intravasküler hacim ve kan akımı değişikliklerine son derece hassastır, bu nedenle idrar çıkışı, renal yetmezlik serum belirteçleri olan fraksiyone sodyum atılımı (FENa), kreatinin ve serum elektrolitleri hemodinamik değerlendirmede yer alır.

EEG ile serebral monitorizasyon, NIRS ile beyin oksijen ekstraksiyonunun ölçülmesi neonatal ensefalopatide beyin hasarının şiddetini yansıtması ve nörogeleşimsel sonuçları öngörmek için önemlidir.

Eğer miyokardiyal iskemi şüphesi varsa EKG çekilmelidir. Biyobelirteçlerden NT-proBNP ve BNP kardiyak fonksiyonları değerlendirmede yararlı olabilir. İmpedans elektriksel kardiyometre, noninvaziv KB monitorizasyonu ve kalp hızı varyabilitesinin değerlendirilmesi yardımcı olur.

Karaciğer enzimleri (ALT, AST, GGT), troponin gibi kardiyak enzimler hipoksi sonucu gelişen organ hasarında artar. Kardiyovasküler ve oksijen desteğine yanıt vermeyen bebeklerde adrenal fonksiyonlar değerlendirilmelidir.

9. KARDİYOVASKÜLER SİSTEMİN DENGESİNİ BOZAN DURUMLAR

a) Önyükü düşüren nedenler:

Kordon kopması, plasental ablasyon, fetomaternal veya fetoplasental transfüzyon ve subgaleal hemoraji gibi perinatal kaynaklı hemorajiler önyükü (kalbe dönen volümü) düşüren nedenler arasındadır. Kord klemplenmesinin geciktirilmesi ya da kordun sağılması (milking) metoduyla plasental transfüzyon yapılan term ve preterm bebeklerde hemodinamik durumun daha iyi, hipotansiyonun daha az olduğunun gösterilmesi düşük önyükün preterm yenidoğanlarda dolaşım yetmezliğine neden olduğuna işaret etmektedir.

Solunum desteği sırasında uygunsuz yüksek basınç kullanılması, tansiyon pnömotoraks varlığı, perikardiyal efüzyon veya pnömoperikardiyum venöz dönüşü belirgin olarak azaltır; düşük önyük ve düşük kardiyak debiyeye yol açar. ADDA prematüre bebeklerde deriden insensibl sıvı kaybı, sepsis, NEK, karın cerrahisi sonrası kapiller kaçak ve intravasküler hacmi azaltan diğer durumlar düşük intravasküler hacim ve sonuçta düşük sistemik akımla sonuçlanır.

Düşük kan hacmi ve venöz dönüşün azalması yanında miyokardın diyastolik disfonksiyonu da önyükü azaltır. Dolaşım bozukluğu gelişen prematüre bebeklerde miyokardın diyastolik fonksiyonlarının bozulmasının rol oynayıp oynamadığı açık değildir. Diğer taraftan hipertrofik kardiyomyopati ile birlikte olan dolaşım bozukluğunda diyastolik disfonksiyon bozukluğu majör rol oynar. Ancak, kalıtsal metabolik hastalıklara bağlı kardiyomyopati nadir gözlenir. Diyabet kontrolü sağlanamamış annelerden doğan bebeklerin 1/3'ünde hipertrofik kardiyomyopati saptanır ve bu bebeklerin bir kısmında dolaşım yetmezliği

gelişebilir. Bu yenidoğanlarda dolaşım bozukluğunun nedeni ventrikül içi boşluğun daralmasına bağlı diyastolik disfonksiyonun kötüleşmesi ve hiperdinamik miyokard fonksiyonudur.

b) Ardyükü artıran nedenler:

Ventriküler ardyükün artması sistolde, kuvvet-hız ilişkisinden kaynaklanan duvar gerilimi yaratarak ve miyokardın kontraktilitesini bozarak kardiyak debiyi düşürür.

Bazı neonatal sepsis olgularında 'soğuk şok' olarak tanımladığımız, şiddetli vazokonstrüksiyonun hakim olduğu tablo gelişir. Dolaşım sistemi, vazokonstrüksiyonla kanı daha az öneme ait bölgeden çekerek daha hayati yerlere yönlendirme çabasıdır. Bu bebeklerde SVD yüksek, sol ventrikül miyokard performansı yetersizdir.

Hemodinamik olarak anlamlı PDA'nın ligasyonu sonrasında hemodinamik durumda hızlı bir değişim oluşur. Yüksek hacimli şantı olan yenidoğanlarda sol kalp hipertrofikdir. Sistemik ve pulmoner kan akımlarından gelen düşük hacimli kana bağlı ardyük düşüktür. Duktusun ligasyonu sol atriyum doluş basıncında ani azalmaya yol açar. Frank Starling kanununa göre düşük önyüğe bağlı kontraktilite azalır ve erken hemodinamik instabilite gelişir. Soldan sağa şantın kaldırılması patolojik bir durum olmayıp normovolemik duruma dönüştür. Ancak, PDA'nın hızlı kapatılması sonrası ani ardyük artışı ve sistol fazında sol ventrikül duvar geriliminin artmasına bağlı ameliyat sonrası 6-12. saatte sistolik disfonksiyon gelişir. Yani sol kalp önüne çıkan bu ani basınç artışını kolay kompanse edemeyebilir. Bu bebeklerde, sistolik hipotansiyon ve normal/yüksek diyastolik KB saptanır. Hasta tedavi

edilmezse hemodinamik instabilite derinleşerek, pulmoner venöz hipertansiyona bağlı oksijen yetmezliği gelişir. Sol ventrikül performansını artıracak ve ardyüğü düşürecek yaklaşımlarda bulunulmalıdır (dobutamin, milrinon).

Septik şokun ön plandaki hemodinamik bulgusu arteriyel vazodilatasyondur. İnflamatuvar mediyatörler neonatal septik şok gelişiminde anahtar rol oynar. Gram pozitif ve gram negatif bakteriler bir dizi pro ve antiinflamatuvar mediyatörleri uyarırlar, damar endotelinde etki göstererek kapiller kaçağa yol açarlar. Kan akımı dağılımındaki bozukluk ile oksijen ihtiyacı ve dokudan oksijen çekilmesi arasındaki uyumsuzluk doku perfüzyonunu bozar. Gram negatif bakteriler miyokard disfonksiyonuna da neden olur. Bu duruma intravasküler volüm azlığı eşlik ederse inotropalara refrakter hipotansiyon gelişir.

Asfiktik term bebeklerde hipoksi ve metabolik asidoz periferik vazodilatasyon ve miyokarda kardiyak kontraktilitenin bozulmasına yol açar. Persistan pulmoner hipertansiyonda (PPHN) PVD'nin yüksek oluşu sistemik dolaşımı olumsuz etkiler.

c) Yenidoğanlarda düşük kardiyak debi nedenleri:

Yenidoğanda düşük kardiyak debinin etiolojisi son derece komplekstir. Azalmış önyük, azalmış kontraktilite ve artmış ardyük kardiyak debiyi azaltır. Pulmoner tarafta meydana gelen olaylar kanın sol tarafa devir yapmasına engel olarak da kardiyak debiyi azaltır. Hipovolemi, mekanik ventilasyon ayarlarında gereksiz yüksek MAP kullanımı, miyokard problemleri ve PDA'nın cerrahi olarak kapatılması kalbi ani bir adaptasyon problemi içine sokar ve kardiyak debi azalır. Benzer bir durum doğumdan sonra düşük dirençli plasentanın devre dışı kalması sonucu sol ventrikülün ani bir direnç artışına maruz kalmasıyla da yaşanır ve özellikle preterm bebeklerde birkaç güne kadar uzayabilen düşük kardiyak debi ve buna bağlı sınırdan hipotansiyon gelişir. Bu süreçte ilaç veya sıvı verme konusunda agresif davranmak bazen serebral kan akımı dinamiğini bozup kanamalara katkıda bulunabileceğinden detaylı hemodinamik inceleme yapılmadan tedavi kararında acele edilmemelidir. Aşağıda düşük kardiyak debiye neden olabilecek belli başlı durumlar şematize edilmiştir (Şekil 9.1).

Şekil 9.1: Yenidoğanlarda düşük kardiyak debiye neden olan durumlar



MAP: Ortalama havayolu basıncı, PDA: Patent duktus arteriyozus, PPHN: Neonatal persistan pulmoner hipertansiyon

i. Sistemik tarafta hemodinamik bozulmaya yol açan başlıca faktörler:

- Önyükün bozulması; Kalbe dolan sıvı miktarının azalması ya da kalbin bir odacığının çalışmamasının diğer tarafı etkilemesi sonucu dolaşımın iflas etmesi,
- Miyokard fonksiyonlarının bozulması (ör., HİE),
- Ardyükün bozulması (ör., anlamlı PDA'nın kapatılması sonrası geçici olarak sol ventrikül fonksiyonlarının bozulma,
- SVD'nin düşmesi (ör., sepsiste kardiyak debinin normal veya artmış olmasına rağmen vasküler direnç düşmesi sonucu şok gelişmesi),

- PDA veya arteriyovenöz malformasyonlarda dolaşımdan kanın çalınması

ii. Pulmoner tarafta hemodinamik bozulmaya yol açan başlıca faktörler:

- Pulmoner dolaşımın anormal derecede artması (Kan akımı yüksek-Direnç düşük) (ör., soldan sağa şantlı PDA),
- Pulmoner hipertansiyon (Akım düşük-Direnç yüksek)

Sistemik dolaşımın bozulma evreleri ve hemodinamik değerlendirme aşağıda özetlenmiştir (Şekil 9.2).

Şekil 9.2: Sistemik dolaşımın bozulmasının evreleri ve hemodinamik değerlendirme

Patofizyoloji	Değerlendirme	Evre
Aşağıdaki mekanizmalardan bir veya bir kaç: 1) Miyokard fonksiyonu bozuk 2) Periferik damar direnci düşük 3) Önyük azalmış 4) Ardyük artmış 5) Sistemik kan akımının PDA veya arteriovenöz malformasyon sonucu soldan sağa şant yapması mevcut	Klinik belirtilerinin erken döneminde: Düşük/Normal/Yüksek kan basıncı Oligüri Gecikmiş kapiller dolum zamanı	KOMPANSE
Lokal olarak vazodilatörlerin salınımı Hayati organların kan damarlarında vazodilatasyon	Rutin yöntemlerle saptanması zor (MRI ve NIRS) ile fikir sahibi olunabilir	
Kan akımında azalmanın sürmesi ile birlikte dokuların kandan aşırı oksijen çekmesi	NIRS (Düşük DOE ve yüksek FOE)/Düşük KB/Düşük Kardiyak atım/Azalmış kan akımı+Doppler	TEHLİKE
Enerji yetmezliği (Anaerobik metabolizma)	Yüksek laktik asit	KOMPANSE EDİLEMİYOR
Dokunun nekroza doğru gitmesi sonucu azalmış oksijen tüketimi	NIRS Yüksek DOE ve Düşük FOE+Yüksek laktik asit	
Organ yetmezliği	Biyokimyasal belirteçler: Renal, kardiyak, adrenal, hepatik, CFM (EEG)	
Geri dönüşümsüz şok ve ölüm		

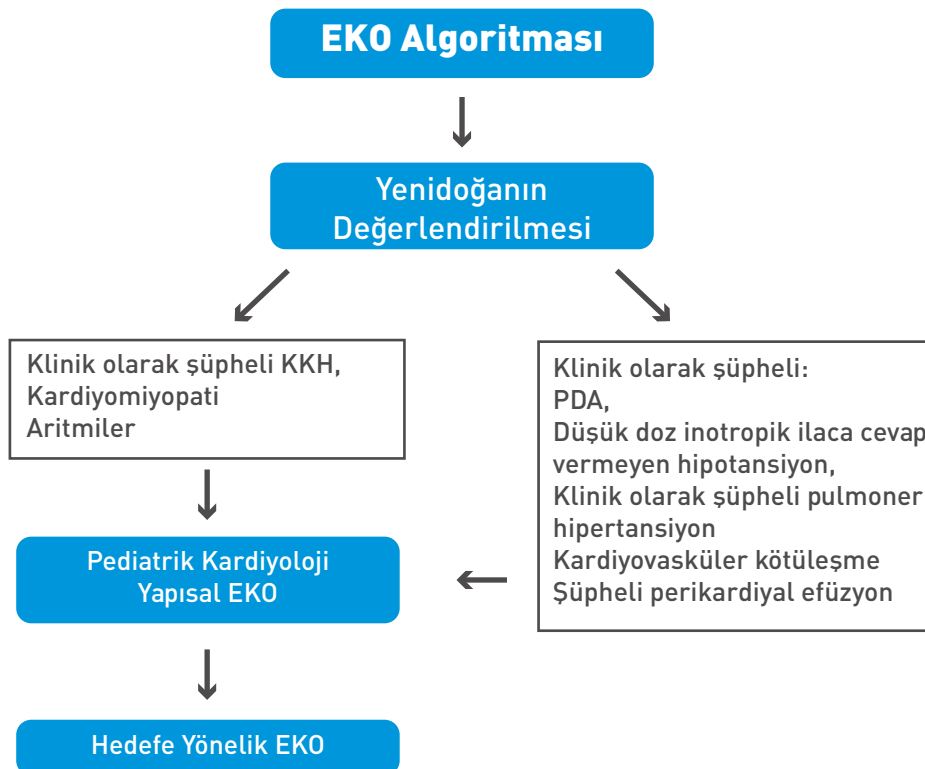
CFM: Serebral fonksiyon monitörü, DOE (TOİ): Doku oksijenasyon indeksi, EEG: Elektroensefalografi, FOE: Fraksiyone oksijen ekstraksiyonu, MRI: Manyetik rezonans görüntüleme, NIRS: Near infrared spektroskopisi, PDA: Patent duktus arteriyozus

10. HEDEFE YÖNELİK EKOKARDİYOĞRAFI

Hedefe yönelik EKO yenidoğanla uğraşan hekimlere anlamlı ve fizyolojik temelli bilgi sağlayarak onların karar vermelerini kolaylaştıran ve gittikçe popülerite kazanan bir uygulamadır. Hedefe yönelik EKO'nun klinik muayene ile birlikte kullanımı teşhisin doğruluğunu artırmakta ve hastaya müdahalede başarı sağlamaktadır. Hedefe yönelik EKO ultrason dalgalarını kullanarak miyokard performansını, sistemik ve pulmoner kan akımını, intra ve ekstrakardiyak şantları değerlendirmede çok başarılıdır. Ancak EKO'nun yenidoğan doktorları tarafından kullanılması halinde endikasyonlarını çok iyi belirlemek

gerekir. Aksi bir durum pediatrik kardioloji ile yenidoğan arasında bir çatışma ortamı doğurabileceğinden bu konuda hassas olunmalıdır. Hedefe yönelik EKO fonksiyona yöneliktir; anatomiye değerlendirmeyi kapsamaz. Eğer bir yenidoğanda kalpte yapısal problem (KKH), kardiyomiyopati veya kardiyak aritmi vb. düşünülüyorsa hasta öncelikle bir pediatrik kardiolog tarafından değerlendirilmelidir. Bunun sınırlarını daha iyi çizebilmek için aşağıda Kanada'da (University of Manitoba, Winnipeg) kullanılan algoritma gösterilmiştir (Şekil 10.1).

Şekil 10.1: Hedefe yönelik ekokardiyografi (EKO) algoritması



1. Basamak: Eğer aşağıdaki durumlardan biri veya birkaçı yenidoğanda mevcut ve hasta daha önce bir pediyatrik kardiyolog tarafından görülmemişse derhal pediyatrik kardiyoloji ile konsülte ediniz:

- Duktus bağımlı bir kritik KKH'den şüpheleniliyor ise:
 - O_2 verilmesine rağmen siyanoz varsa ($SpO_2 < \%85$) ve hiperoksi testi ile $PaO_2 < 150$ mmHg ise
 - Kan gazında $PaO_2 < 25$ mmHg ise,
- Sistemik perfüzyon bozulmuş veya kardiyojenik şok tablosu varsa (metabolik asidoz, hipotansiyon, taşikardi ve yüksek laktat düzeyi),
- Supraventriküler/Ventriküler taşiaritmi veya kalp bloğu varsa,
- Prenatal KKH tanısı varsa,
- Üst ve alt ekstremiteler arasında KB farkı varsa,
- Patolojik üfürüm duyuluyorsa,
- Kalp defekti eşlik etme olasılığı yüksek bir major anomali varsa,
- Endokardit veya kardiyak tromboz şüphesi varsa

2. Basamak: Eğer yenidoğan bir bebek daha önceden bir pediyatrik kardiyolog tarafından görülmüş, EKO'su yapılmış ve aşağıdaki durumlardan birisi ortaya çıkmışsa hedefe yönelik EKO endikasyonu vardır.

- PPH varsa ve NO tedavisine yanıt alınamıyor veya az alınıyorsa,

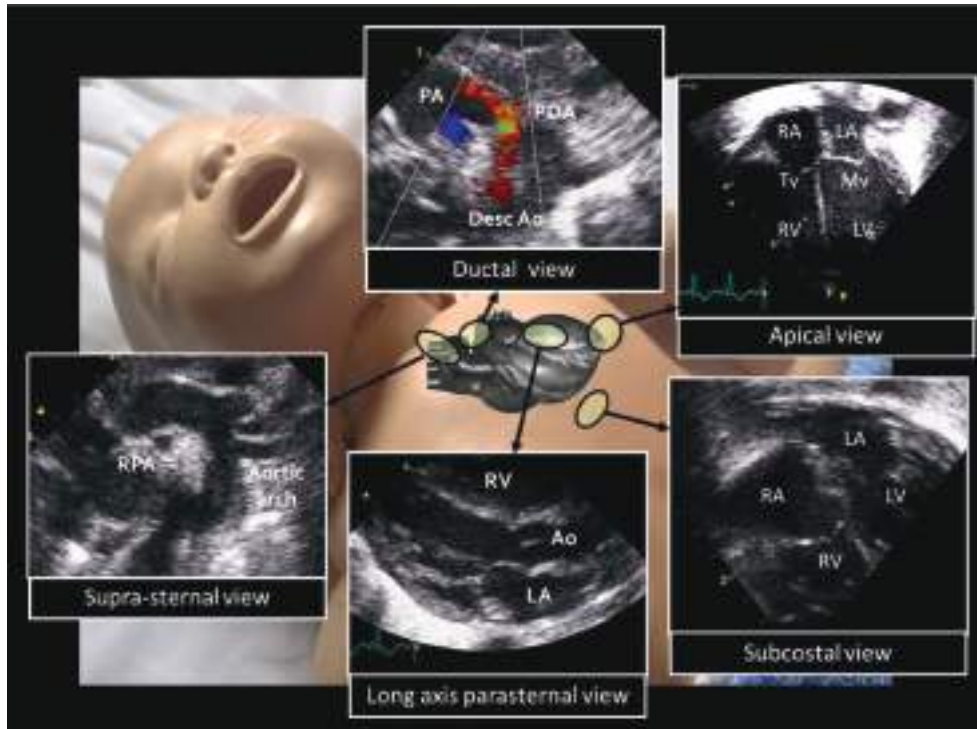
- Klinik olarak perikardiyal sıvıdan şüpheleniliyorsa,
- Hipotansiyon ve sistemik dolaşımın yetersiz olduğuna dair işaretler (laktik asidoz, taşikardi, oligüri) varsa,
- Yaşamın ilk 72 saatinde HİE ve yetersiz sistemik dolaşıma ait belirtiler varsa,
- 20 ml/kg SF veya başka bir hacim genişletici sıvı verilmesine rağmen idrar çıkışı sağlanamıyorsa,
- BPD var ve sağ kalp yetmezliğine veya PPH'ya yol açmışsa,
- Hemodinamik olarak anlamlı PDA düşünülüyorsa,
- Cerrahi olarak PDA kapatıldıktan sonra,
- Konjenital diyafragma hernisi olup oksijenizasyonu kötüleşen ve/veya dolaşımı bozulan bebeklerde,
- Santral venöz kateter veya umbilikal kateterin pozisyonunun değerlendirilmesinde (Detaylı EKO gerektirmez)

a) Hedefe yönelik EKO'da temel noktalar:

Hedefe yönelik EKO uygulaması en az 6 aylık bir eğitim gerektirmektedir. Burada sadece EKO uygulamalarında temel noktalar belirtilmiştir.

Hedefe yönelik EKO'yu uygularken istediğimiz EKO görüntüsünü en iyi alabildiğimiz belli başlı noktalar "pencere" olarak adlandırılır. Şekil 10.2'de temel EKO pencereleri görülmektedir.

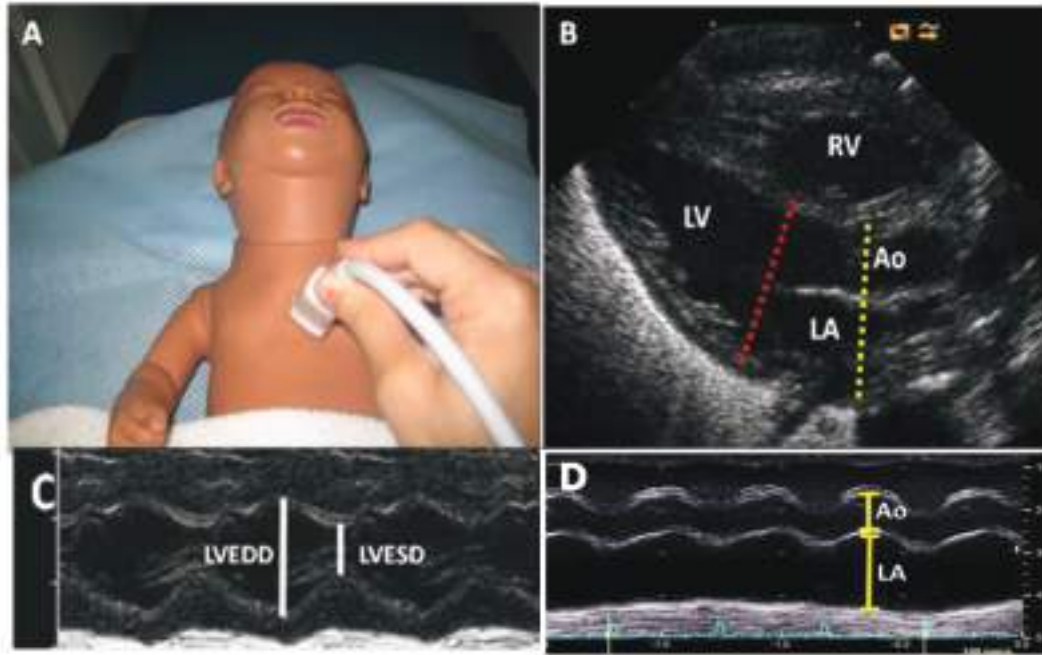
Şekil 10.2: Hedefe yönelik EKO: Temel pencerelere göre görüntüler (Bkz. Kaynak*).



Bu görüntüler iki boyutludur (2D). Bize anatomi ve fonksiyonlar konusunda bilgi sağlarlar. Ekran üzerinde bir çizgi çekildiğinde bu çizginin altında kalan alanın zaman içinde yaptığı hareketi gösteren görüntüler M Mod'da

(Motion; hareket) değerlendirilir. Buradan atriyumlar veya ventriküllerin boyutlarının genişleyip genişlemediği, duvar kalınlıkları, kapak hareketleri ve miyokardın fonksiyonu hakkında bilgi edinilebilir.

Şekil 10.3: Parasternal uzun aks 2D ve M Mod EKO görüntüleri (Bkz. Kaynak*).



Şekil 10.3'de parasternal uzun aks 2D (B) ve M Mod EKO (C-D) görüntüleri görülmektedir. Sağdaki kesikli çizgide sol atriyum/Aort (La:Ao) oranını ölçmek mümkündür (D). Soldaki kesikli çizgi sol ventrikül duvarından geçmektedir; o çizgi üzerinde ventrikülün ve ventriküler septumun sistol (LVESD; Sol ventrikül end-sistolik çapı) ve diyastoldeki (LVEDD; Sol ventrikül end-diyastolik çapı) kasılmaları alttaki MMod EKO'da görülmektedir (C). Sistol ve diyastol sonu kasılma farkından kalbin kasılması hakkında rakamsal bilgiler elde edilmektedir.

Sol ventrikül fraksiyonel kısalması:

$$FS = \frac{LVEDD - LVESD}{LVEDD} + \%100$$

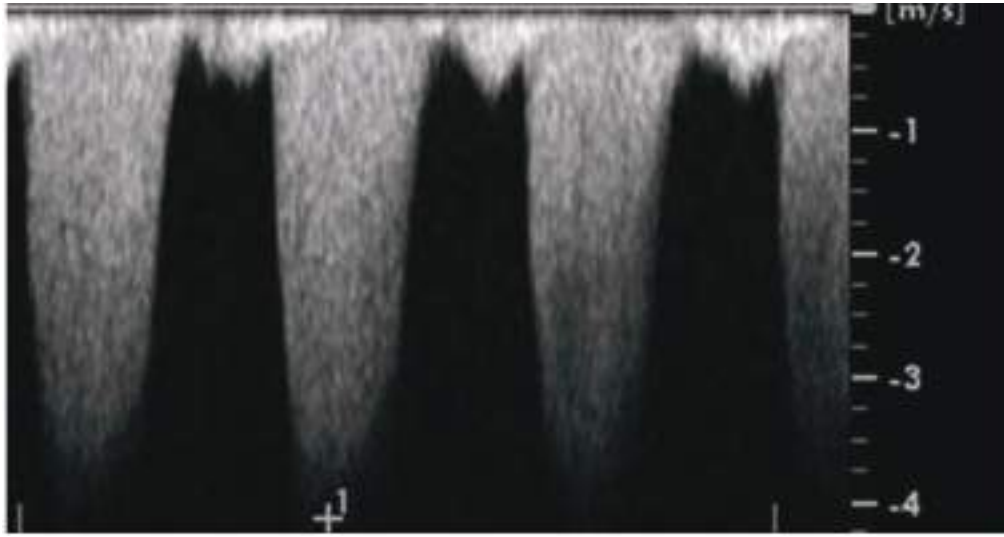
Normal değerler: Prematüre: %23-40, Term: %25-41

Doppler görüntüleme

Doppler klinikte kan akımını değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir. Sesin dalga yansıması akımın proba doğru mu, yoksa probtan uzağa doğru mu olduğuna göre değişir. Renkli Doppler'de mavi ve kırmızı renkler arteriyel veya venöz kanı yansıtmaz; kan proba doğru gelmekteyse kırmızı, uzaklaşmaktaysa mavi renkte görünür. Ayrıca pulse Doppler (pw), devamlı Doppler (cw) gibi alt incelemeler mevcuttur. Genel olarak pulse Doppler ile akımın yönünü,

devamlı Doppler ile akımın şiddetini hesaplamaktayız. Bunu da akımın tepe noktasına probu koyduğumuzda elde edilen akım hızının karesini 4 ile çarparak hesaplamaktayız (Bernoulli denklemi). Örneğin, triküspit kapaktan geriye kaçış (yetmezlik; regürjitasyon) miktarını ölçerek pulmoner arter basıncını devamlı Doppler ile hesaplayabiliriz (Şekil 10.4). Prob, akımın maksimum olduğu tepe noktaya konulduğunda 4 m/s akımı göstermektedir. Bu da 4²x4=64 mmHg'lık bir pulmoner basınca işaret eder. Bu rakamın üzerine +5 mmHg (sağ atriyum basıncı) ilave edilmesi önerilir. Pulmoner basıncın yaklaşık 70 mmHg (69 mmHg) civarında olması ciddi pulmoner hipertansiyona işaret eder. Pulmoner basınç sistemik KB'nin 2/3'ünden fazla ise pulmoner hipertansiyon ciddidir. Eğer pulmoner basınç sistemik basıncı geçerse o zaman hasta klinik olarak siyanozla karşımıza çıkar.

Şekil 10.4: Devamlı Doppler (cw) ile ölçülen triküspit kapak yetmezliği ve pulmoner arter basıncı (Bkz. Kaynak*).



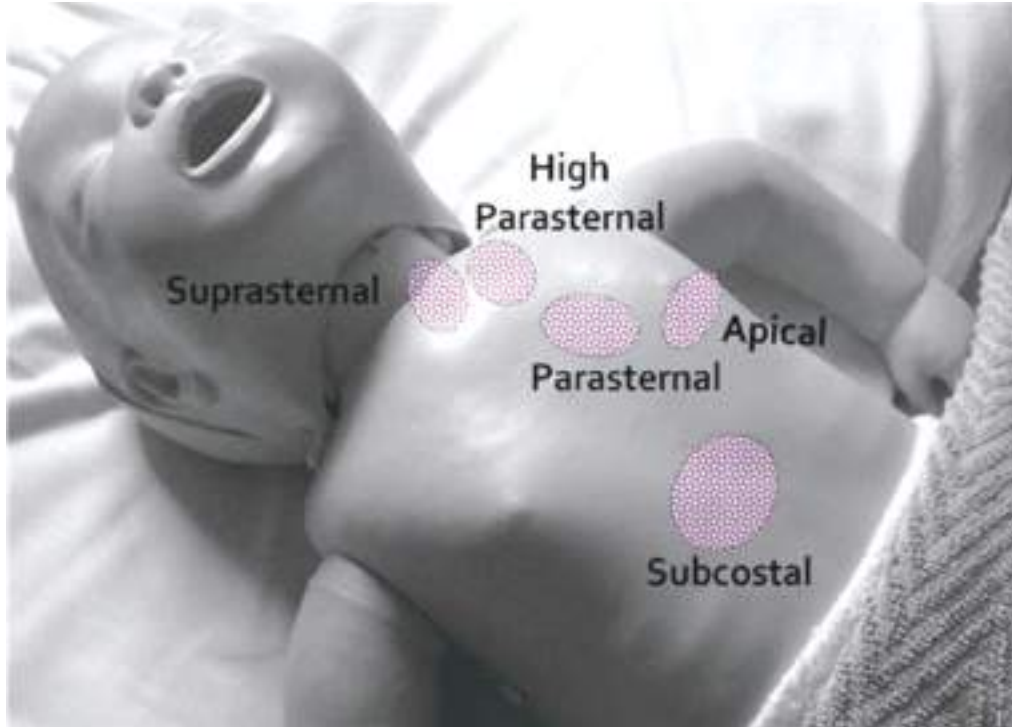
TY: 4 m/s; Pulmoner arter basıncı: $(4 \times 4) + 5 = 69$ mmHg

b) Temel yenidoğan EKO pencereleri:

Aşağıdaki resimde (Şekil 10.5) yenidoğanda kullanılan temel EKO pencereleri görülmektedir. Burada problemin hangi pozisyonda (yatay-dikey) tutulacağı gösterilmiştir.

Yenidoğanda genellikle term bebekler için 5-7 MHz ve preterm bebekler için 10-12 MHz (ADDA prematürelere için 12 MHz) problar tercih edilir.

Şekil 10.5: Temel yenidoğan EKO pencereleri. (*) Prob marker yönü (Bkz. Kaynak*).



Hedefe yönelik EKO yaparken yukarıdaki resimde gösterilen pencerelerden şu ölçümler veya değerlendirmeler yapılabilir. Anatomik değerlendirmenin

birincil olarak pediatrik kardiyologların görevi olduğunu tekrar vurgulamak isteriz.

i. Subkostal pencere (Şekil 10.6):

- 1) Situs'un normal olup olmadığı,
- 2) SVC'nin sağ atriyuma, pulmoner venlerin sol atriyuma açılıp açılmadığı, 3) Atriyumlar arası septumun sağlam olup olmadığı,
- 4) Ventriküller arası septumun sağlam olup olmadığı değerlendirilebilir.

Bu pencereden fonksiyonel olarak (probun yatay ve dikey tutulmasına göre) inen aortaya ait diyastolik akım, çölyak trunkusa ait tepe, orta ve diyastol sonu akım, ASD'nin büyüklüğü, ASD'de şant varsa yönü ve kapaklarda bir gradyent alınıp alınmadığı ölçülebilir.

Şekil 10.6: Subkostal pencere (Bkz. Kaynak*).



ii. Apikal pencere (4 ve 5 boşluk) (Şekil 10.7):

- 1) Mitral ve triküspid kapakların normal olup olmadığı (triküspid kapak apekse daha yakındır),
- 2) Atriyumlar ile ventriküller arasındaki bağlantı,
- 3) Ventriküller arası septumun sağlam olup olmadığı,
- 4) Biraz rotasyon yapılarak (anterior açılanma) 5 boşluk görüntüsü alınıp aort kapağının durumu değerlendirilir.
- 5) Pulmoner arterin sağ ventrikülden çıkıp aortayı çaprazladığının görülmesiyle transpozisyon dışlanır.

Bu pencereden fonksiyonel olarak E/A dalgası (erken dolun hızı/geç dolun hızı) (PDA için), deselarasyon zamanı, izovolümetrik relaksasyon zamanı (PDA için), mitral ve triküspit regürjitasyonu, triküspit regürjitasyonunda pulmoner basınç ölçümü (PPHN için), M Mod ile TAPSE (Triküspid kapak hareketi, PPHN için) ölçümü, 5 boşluktan aort kapağı yoluyla VTi ölçümü (Sol ventrikül debi ölçümü için) yapılabilir.

Şekil 10.7: Apikal pencere; A): 4 boşluk ve B): (anterior açılanma) 5 boşluk (Bkz. Kaynak*).



iii. Parasternal uzun aks (kalbin uzun eksenine paralel) (Şekil 10.8):

- 1) Mitral ve aort kapağının hareketlerinin değerlendirilmesinde,
- 2) Ventriküller arası septumun değerlendirilmesinde,
- 3) Pulmoner kapağın değerlendirilmesinde kullanılır.
- 4) Prob biraz aşağıya tutulursa triküspid kapak değerlendirilebilir.

Bu pencereden fonksiyonel olarak aort kapağının çapı (sol ventrikül kardiyak debisinin hesaplanmasında), La: Ao oranı -hem 2D, hem M Mod ile- (PDA için), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül fraksiyonel kısalması (FS) (M Mod ile) (sol ventrikül miyokard performansının değerlendirilmesinde) bakılabilir.

Şekil 10.8: Parasternal uzun aks (Bkz. Kaynak*).

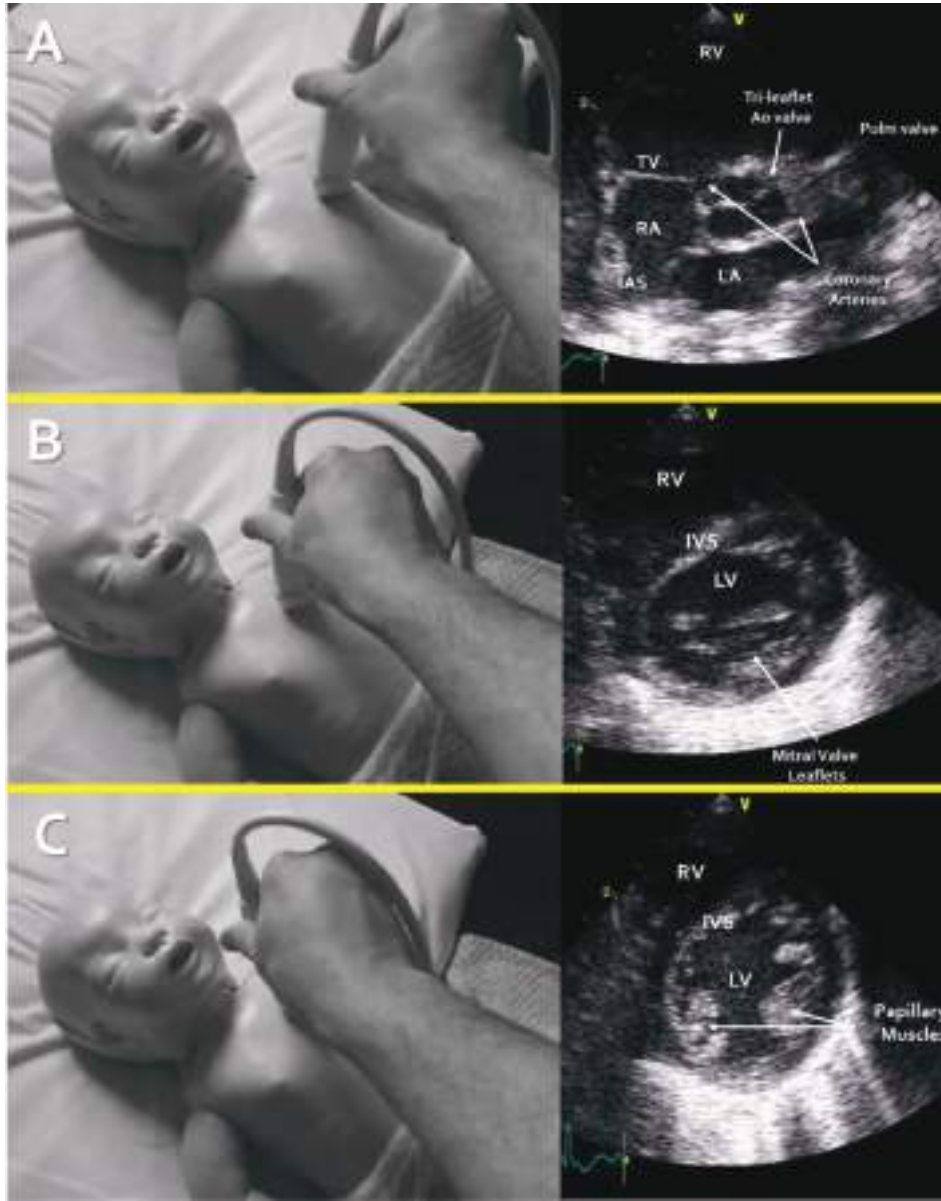


iv. Parasternal kısa aks (kalbin uzun eksenine dik) (Şekil 10.9):

- 1) Yüksek perimembranöz VSD olup olmadığı,
- 2) Pulmoner kapağın normal olup olmadığı, sağ ventrikül inflow ve outflow'u
- 3) Aortanın 3-yapraklı görünümü (A), koroner arterler değerlendirilebilir.
- 4) Prob sağ omuza doğru açılırsa sol ventrikül, mitral kapak (balık ağzı görünümü) (B), papiller kaslar (C) ve apeks görüntülenebilir.

Bu pencereden fonksiyonel olarak pulmoner kapak sistolik basıncı (PPHN için), ana pulmoner arter üzerindeki hız zaman integrali (velocity time integral; VTi), SVC çapı, sol ventrikül fraksiyonel kısalması (FS) (M Mod ile, sol ventrikül miyokard performansının değerlendirilmesinde), sol ventrikül dolumu bakılabilir.

Şekil 10.9: Parasternal kısa aks (Bkz. Kaynak*).



v. Duktal (High-yüksek parasternal) pencere (Şekil 10.10):

1) Duktusun açık olup olmadığı, çapı ve akımın yönünü belirlemede (PDA için),

2) Pulmoner arter dallarını görüntülemeye kullanılır.

Bu pencereden fonksiyonel olarak pulmoner arter tepelerinin hızı ve yönü değerlendirilebilir.

Şekil 10.10: Duktal (High-yüksek parasternal) pencere (Bkz. Kaynak*).

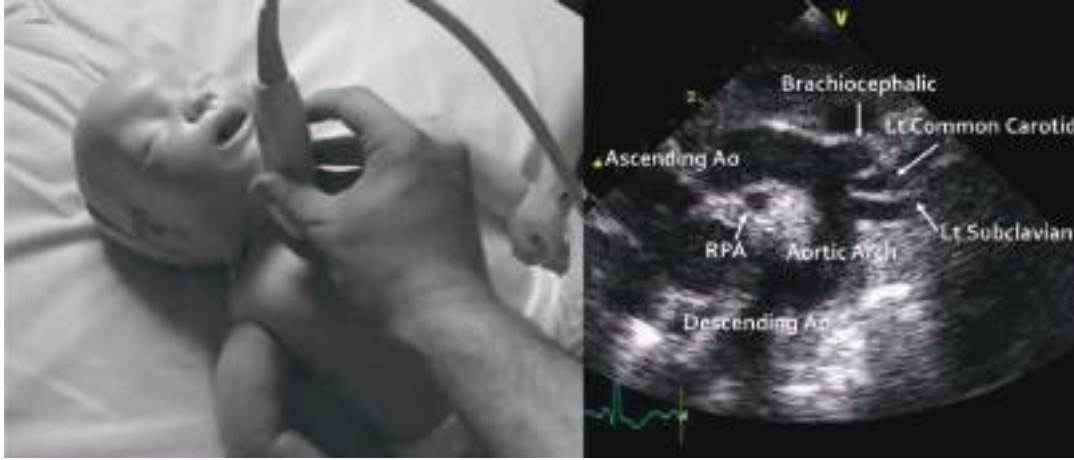


vi. Suprasternal pencere (Şekil 10.11):

- 1) Koarktasyon olup olmadığı incelenebilir.
- 2) Prob hareket ettirilerek duktus görüntülenebilir.

Bu pencereden fonksiyonel olarak duktusun çapı, şantın yönü, aort yayında pre ve postduktal gradyent bakılabilir (aort koarktasyonu için).

Şekil 10.11: Suprasternal pencere (Bkz. Kaynak*).

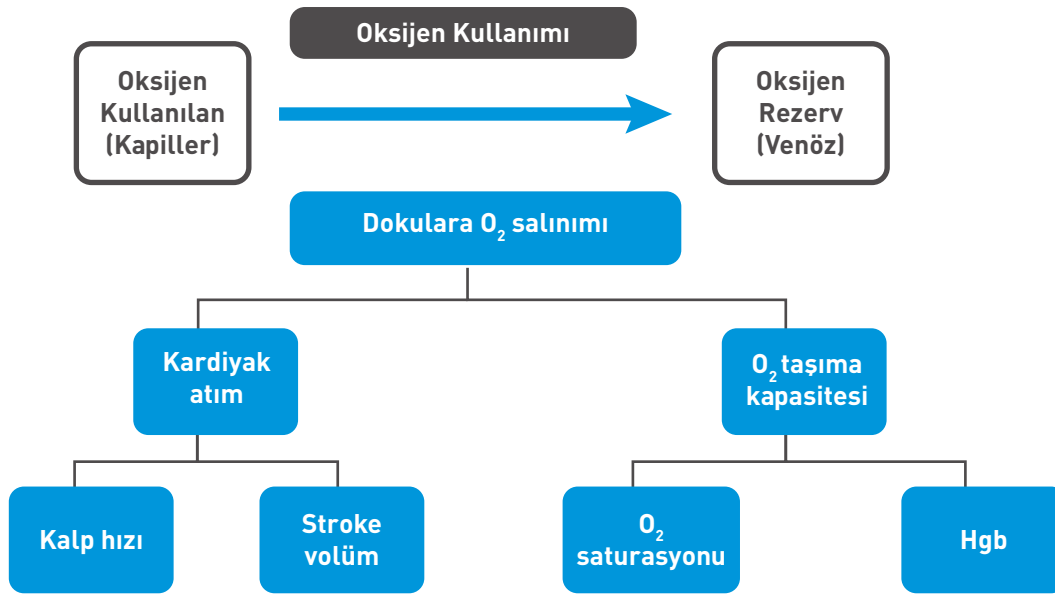


11. DOKU OKSİJENİZASYONU

a) Oksijen taşıma kapasitesi ve hesaplanması:

Aşağıdaki şekilde (Şekil 11.1) dokulara oksijen sunumunun temel bileşenleri özetlenmiştir.

Şekil 11.1: Dokulara oksijen salınımının bileşenleri



Oksijenin dokulara iletilmesi için hem kan akımı hem de kandaki O_2 içeriği yeterli olmalıdır. Yani dokuya giden kan akımı azalmışsa içindeki Hb ve O_2 yeterli olsa bile dokunun oksijenizasyonu bozulur. Ayrıca, doku oksijenizasyonu sadece dokulara sunulan miktarın yetersizliği ile değil dokuların aşırı tüketimi ile de bozulur. Septik şok, solunum ve kalp yetmezliği buna örnektir. Eğer dokulara sunulan bu O_2 ile dokunun ihtiyacı karşılanamazsa anaerobik metabolizma devreye girer ve laktik asit üretilir. Bu durum devam ederse hücre ölümü ve organ yetmezliği gelişir. Serebral FOE'yi etkileyen en önemli faktörlerden birisi

kandaki CO_2 'dir; kanda CO_2 düzeyi azaldıkça beyne O_2 salınımı da azalmaktadır.

Dokulara yeterli oksijenin sağlanmasında (DO_2) 3 önemli faktör rol oynar; **kardiyak debi, O_2 ve Hb.**

Bunlar şu formül üzerinde gösterilebilir:

$$DO_2 = \text{Kardiyak Debi} \times \text{Arteriyel } O_2 \text{ içeriği}$$

$$DO_2 = \text{Kardiyak Debi} \times (\text{Hgb-bağlı } O_2 + \text{çözülmüş } O_2)$$

$$DO_2 = \text{Kardiyak Debi} \times 1.34 (\text{Hgb} \times \text{SaO}_2) + (\text{PaO}_2 \times 0.003^*)$$

*Çözülmüş O_2 ihmal edilebilir.

Bu formül serebral kan akımı için uygulandığında; **Serebral kan akımı x Hb x SaO₂ x 1.34**, veya

Dokular için uygulandığında;

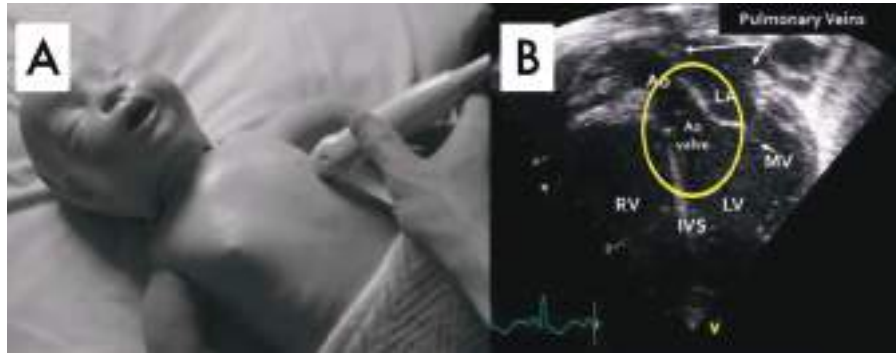
Periferik kan akımı x Hb x SaO₂ x 1.34

Ünitede EKO varsa ve kardiyak debi hesaplanabiliyorsa objektif ölçümler yapılabilir. Ancak EKO yapılamıyorsa NIRS kullanılarak da doku oksijen dağılımı değerlendirilebilir.

EKO aracılığı ile ile kardiyak debi ve doku oksijen tüketiminin hesaplanması:

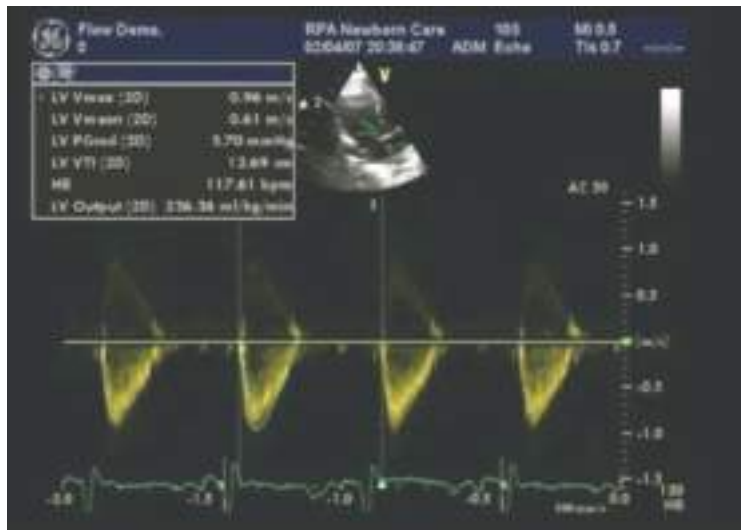
Öncelikle apikal (5 boşluk) penceresinden VTi değeri ölçülür (Şekil 11.2).

Şekil 11.2: Apikal 5 boşluk görüntüsü için probun yerleşimi (marker solda) (A) ve elde edilen 2D aorta görüntüsü (B) (Bkz. Kaynak*).



Şekil 11.3'de Şekil 11.2'deki pencereden aorta üzerinden pulse Doppler ile aort akımının nasıl çevrelendiği ve VTi ölçümü görülmektedir.

Şekil 11.3: Pulse Doppler (pw) ile aorta akımının belirlenmesi ve bu akımın çevrelenmesi ile VTi ölçümü (Bkz. Kaynak*).



Ardından, parasternal uzun eksenden aort çapı ölçülür (Şekil 11.4).

Şekil 11.4: Parasternal uzun eksende probun yerleşimi (marker sağda) (A) ve aortik valvin görüntüsü (B) görülmektedir (Bkz. Kaynak*).



Bu ölçümlerden sonra kardiyak debi aşağıdaki formülle hesaplanır:

$$\text{Kardiyak debi: } (VT_i \times \text{Kalp hızı} \times \pi \times \text{Aort çapı}^2 / 4) / \text{Bebeğin kilosu (kg)}$$

Normal şartlarda kardiyak debi 150-350 ml/kg/dk'dır.

Dokuya giden oksijen miktarının (DO_2) hesaplanması:

Aşağıdaki formülle dokuya giden O_2 (DO_2) hesaplanır.

$$DO_2 = \text{Kardiyak Debi} \times 1.34 \times (\text{Hb} \times \text{SaO}_2)$$

1.34: Hb'in oksijen bağlama kapasitesidir, g/L cinsinden yazılmalıdır. SaO_2 ise ondalık olarak yazılır (ör. %95 > 0.95). (Bu formülle ilk önce dokuya giden kandaki O_2 hesaplanacağı için nabız oksimetredeki satürasyon değeri yazılmalıdır.)

Örnek: 30. gebelik haftasında 1500 g ağırlığında doğan bir bebekte nabız oksimetre SpO_2 : %95, beyin NIRS: %75, Hb: 10 g/dl, EKO ile kardiyak debi: 200 ml/kg/dk ise vücuda dağıtılan O_2 miktarı (DO_2):

$$DO_2 = 200 \times 1.34 \times 0.1 \times 0.95 = 25.5 \text{ ml/kg/dk (Normal değeri: 20-40 ml/kg/dk)}$$

Dokunun tükettiği oksijen miktarının (DO_2) hesaplanması:

Yukarıdaki değer dokuya giden oksijen miktarını göstermektedir; dokunun ne kadar tükettiğini göstermez. Bunun için NIRS cihazına ihtiyaç vardır. NIRS cihazı ağırlıkla venöz satürasyonu ve dokudan gelen O_2 satürasyonunu gösterir. Aşağıdaki formülde arteriyel yerine venöz oksijen satürasyonu değer olarak girildiğinde dokudan dönen oksijen dağılımını hesaplarız. Örnekte NIRS probu beyin üzerinde olduğu için buradan dönen kanı (SvO_2 : beyin venöz oksijen satürasyonu) göstermektedir. Örnekte serebral SvO_2 %70 idi. Aynı formülü tekrar uygularsak:

$$DO_2 = 200 \times 1.34 \times 0.1 \times 0.75 = 20.1 \text{ ml/kg/dk}$$

Giden ile gelen arasındaki fark bize dokunun tükettiği O_2 miktarını gösterir:

$$25.5 (DO_2 \text{ arteriyel}) - 20.1 (DO_2 \text{ venöz}) = 5.4 \text{ ml/kg/dk } O_2 \text{ beyin tarafından kullanılmaktadır.}$$

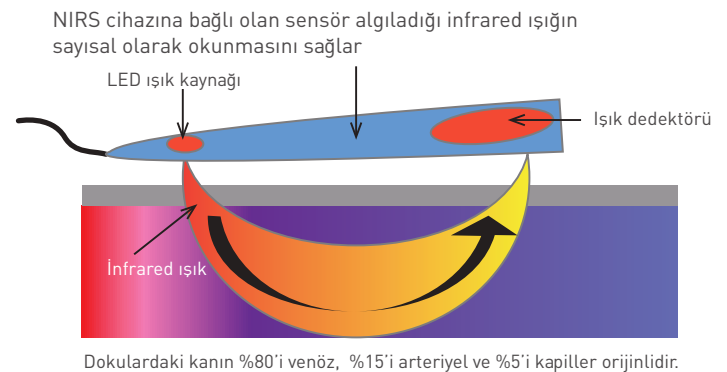
Normal değerler 4-6 ml/kg/dk'dır. Bu örnekteki bebekte "serebral O_2 tüketimi" normal seviyededir.

Formülden anlaşıldığı üzere bu yöntemle doku oksijen tüketiminin hesaplanması için EKO gerekmektedir. Klinik uygulamada EKO kullanmadan (veya EKO yoksa) basit bir şekilde arteriyel satürasyon ile NIRS arasındaki farka bakarak doku O_2 tüketimi değerlendirilebilir.

b) NIRS ile doku oksijenizasyonunun değerlendirilmesi:

Oksijenizasyonun ölçümü için kullanılan yöntemler arasında nabız oksimetre ile SpO_2 ölçümü, kan gazında PaO_2 ölçümü, arteriyel ve venöz taraftaki oksijen disosiyasyon eğrisinin gösterilmesi ve dokudaki O_2 tüketiminin NIRS ile ölçümü sayılabilir. Nabız oksimetre, kızıl (660 nm) ve kızılaltı (infrared, 940 nm) dalga boyundaki ışınların dokuya iletilmesi ve geri emilmesi prensibiyle çalışır (Şekil 11.5).

Şekil 11.5: Near infrared spektroskopisi (NIRS) çalışma prensibi



Ancak bu yöntem sadece arteriyel kandaki PaO₂ ile alakalı olan Hb-O₂ satürasyonunu ölçer; dokulara ne kadar oksijen salındığını ölçemez. Çünkü, nabız oksimetre adından anlaşılacağı üzere pulsatil arteriyel kan akımını ölçmek için dizayn edilmiştir; venlerdeki ve dokudaki O₂'yi ölçmez. Son yıllarda NIRS teknolojisi ile dokuların oksijen tüketiminin ölçümü yenidoğan merkezlerinde giderek yaygınlaşmaktadır. NIRS, 700-1000 nm dalga boyundaki ışığı ölçerek, dokulardaki özellikle venöz kompartmandaki Hb-O₂ satürasyonunu yüzde olarak gösterir (%0-100).

Detaylandırılacak olursak, NIRS arter (%25), kapiller (%5) ve venöz (%70) O₂ satürasyonunu yansıtır. NIRS belirtilen dalga boyunda ciltten 8 cm altına kadar dokudaki O₂ konsantrasyonunu algılar. NIRS'ın gösterdiği bu doku O₂ değeri %55 ile %85 arasında değişir. Buna Doku Oksijenizasyonu İndeksi (Tissue Oxygenation Index: DOI, DOI veya DOE) denir. Arteriyel (nabız oksimetre- SpO₂) ve venöz (NIRS-DOI) arasındaki fark dokular tarafından tüketilen oksijeni gösterir (Şekil 11.6).

Şekil 11.6: Herhangi bir hedef organda nabız oksimetre ile ölçülen arteriyel satürasyon ve NIRS ile ölçülen venöz satürasyon arasındaki fark dokunun tükettiği O₂'yi gösterir.



Örnek organda O₂ Tüketimi=%97-%65=%32

Fraksiyone Oksijen Ekstraksiyonu (FOE) ise dokudan oksijen ekstraksiyonu oranını gösterir, formülü aşağıda görülmektedir. Normali %15-33 arasındadır.

Fraksiyone Oksijen Ekstraksiyonu

$$FOE = \frac{SaO_2 - SVO_2}{SaO_2}$$

NIRS böylece bir preterm bebeğin lokal dokularında (ör., beyin) yeterli oksijenizasyon olup olmadığını, bu oksijenin de ne kadar tüketilebildiğini gösterebilir. FOE organdan organa ve organın aktivitesine göre değişir. Doğal olarak daha aktif olan organın kandan çektiği O₂ yüksek olacaktır; arter ile ven arasındaki SO₂ farkı artacak, arterde SO₂ sabit kalırken venöz taraftaki SO₂ (NIRS'ın gösterdiği) azalacak ve dolayısıyla FOE artacaktır.

NIRS kullanırken dikkat edilmesi gereken bazı noktalar vardır. Fototerapi ışığı ölçümleri etkileyebilir. Bu durumu engellemek için sensörün etrafını koyu bir malzeme ile örtmek faydalı olabilir. Ayrıca hematoma veya ödem, alanın aşırı saçlı olması, EEG elektrotlarının yapıştırılmasında

kullanılan malzemeler NIRS sinyal kalitesini etkileyebilir. Yapılan bir çalışmada gebelik haftasına göre ortalama KB değerlerinin ileriye yönelik nörolojik prognozu etkilemediği, ancak düşük NIRS değerlerinin diğer parametrelerden bağımsız bir şekilde etkilediği saptanmıştır.

c) NIRS kullanım endikasyonları:

- 1- Oksijen tedavisi alan bebeklerde bu tedavinin sonlandırılmasının doku oksijenlenmesini etkileyip etkilemeyeceğini anlamak gerektiğinde,
- 2- Kardiyovasküler yönden sorun yaşayan bir bebekte doku oksijenizasyonunun takibi gerektiğinde (özellikle beyin, bu tür durumlarda en sık merak edilen organdır),
- 3- Oksijen azaltma (tolerans) testi yapılacak ise ve sonuçlarının doku düzeyinde görülmesi istendiğinde,
- 4- KB ile korele edilerek dokunun otoregülasyonunun çalışıp çalışmadığını anlamak amacıyla kullanılmaktadır.

d) Hipoksemi Riski (DOİ <%55 veya FOE >%33)

Hipokarbi (CO₂ <40 mmHg) ve düşük Hb (<10 g/dl) düzeltildikten sonra en az 10 dk süreyle NIRS-DOİ <%55 ve FOE >%33 ise doku oksijenizasyonu tehlikede demektir. Bu durum ya dokunun perfüzyonunun bozulduğunu ve bu nedenle dolaşımın gelen oksijenin aşırı derecede kullanıldığını ya da venöz dönüşün iyatrojenik olarak bozulduğunu gösterebilir (Şekil 11.7).

Böyle bir durumda yapılması tavsiye edilenler:

i. İyatrojenik sebeplerin gözden geçirilmesi:

Gereksiz yüksek MAP uygulanması kalbe venöz dönüşü olumsuz etkiler. Kan gazında PCO₂ normalden düşük ise bu durum beyinde vazokonstriksiyona yol açacak ve DOİ düşecektir. Hipokapni aynı zamanda Hb-O₂ disosiyasyon eğrisini sola kaydıracak, hemoglobinin O₂'ye daha kolay bağlanmasına ancak, daha zor bırakmasına neden olacaktır. Çözüm olarak pik inspiratuvar basınç (PIP) veya tidal volümü düşürmeyi deneyiniz, eğer pozitif end-ekspiratuvar basınç (PEEP) gereksiz şekilde yüksek ise (≥8 cm H₂O) azaltınız.

ii. Kardiyovasküler durumu değerlendirme:

KB normalden daha düşük veya KB normal görünmesine rağmen arteriyel kan laktat düzeyi >2.8 mmol/L, kapiller dolum zamanı >3 sn veya idrar çıkışı <1 ml/kg/sa ise kardiyovasküler sorunlar düşünülmelidir. Düşük KB denilince genelde ortalama KB'nin 3. persentilin altında olması anlaşılmaktadır.

Böyle bir durum mevcutsa;

- IV bolus olarak ile 10 cc/kg serum fizyolojik (SF) veriniz.
- Eğer sistolik ve diyastolik KB'nin her ikisi veya sadece diyastolik KB düzeltilmiş gebelik haftasına göre <3. persentil ise dopamin 5 µg/kg/dk başlayınız.
- Eğer sadece sistolik KB düzeltilmiş gebelik haftasına göre <3. persentilse dobutamin 5 µg/kg/dk başlayınız.

Yanıt yoksa aşağıdaki olasılıklar da akla gelmelidir. EKO ile değerlendirme önerilir.

- Kalp hiperdinamik ancak periferik vasküler direnç düşmüş: Vazopressin infüzyonu düşünülebilir.
- Sistolik miyokard performansı bozulmuş: İnotrop infüzyonu düşünülebilir.
- PDA mevcut; Tıbbi tedavi düşünülebilir.
- KKH ekarte edilmelidir.

iii. Oksijen taşımalarını değerlendirme:

Diğer nedenlerle DOİ düşüklüğü açıklanamadığında ciddi aneminin de etiolojide bulunabileceği hatırlanmalıdır. Eritrosit transfüzyonu ile klinik düzelebilir.

iv. Solunum sistemini değerlendirme:

Oksijen satürasyonu normal veya normalden düşükse,

- Hastaya verilen oksijen konsantrasyonu artırılabilir. Bununla birlikte, satürasyonun hedef üst sınırı geçmemesine dikkat edilmelidir.
- MAP artırılabilir (Fonksiyonel respiratuvar kapasiteyi iyileştirmek amacıyla),
- Diğer hipoksemi nedenleri (ör., PPH, difüzyon kısıtlılığı, ventilasyon/perfüzyon dengesizliği) ekarte edilmelidir.

Bu konudaki akış şeması aşağıda gösterilmiştir.

e) Hiperoksi Riski (DOİ >%85 veya FOE <%15)

i. Solunum sistemini değerlendirme:

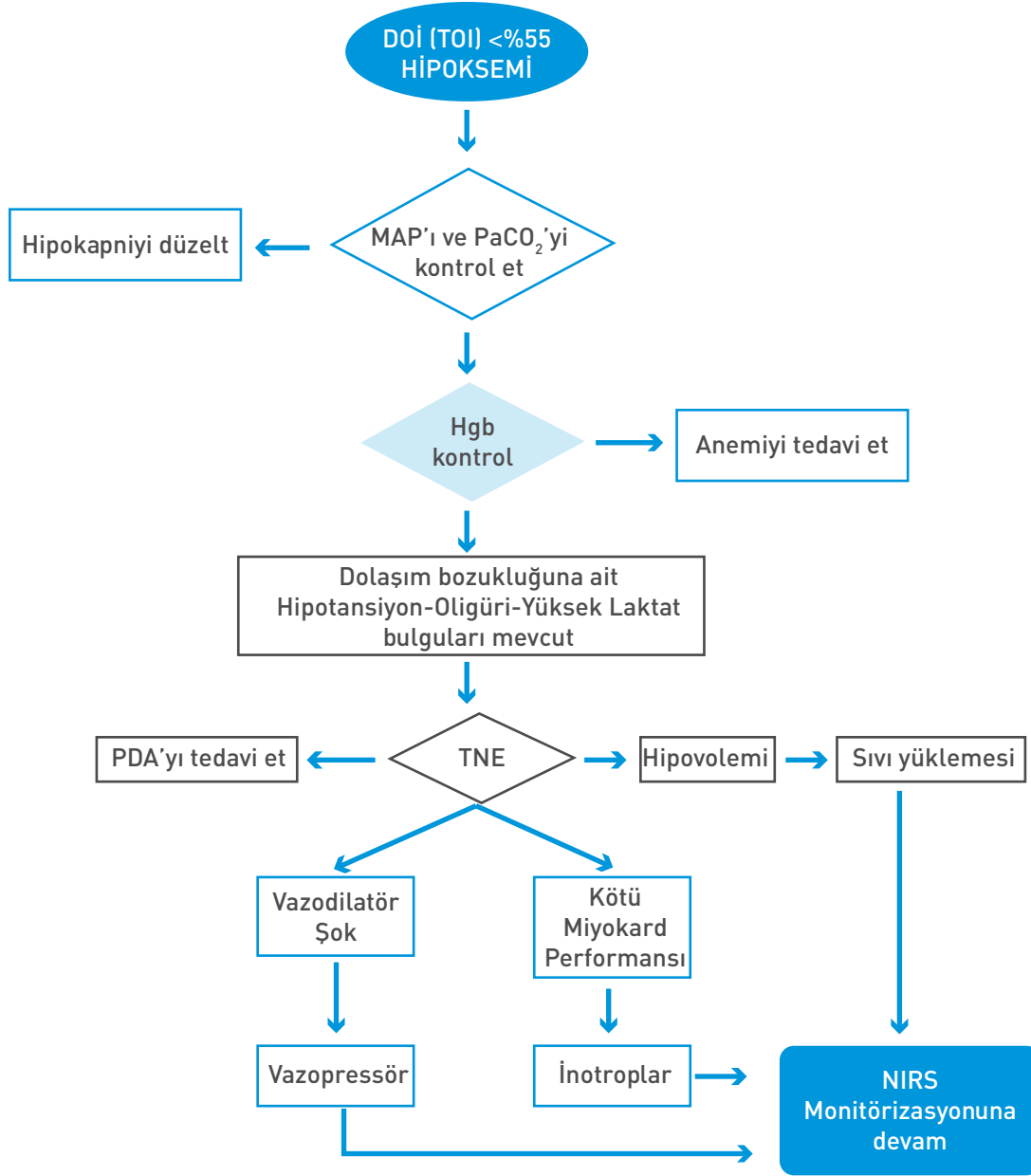
Oksijen satürasyonu normalden yüksek/normal sınırlarda ise,

- Verilen oksijen konsantrasyonu azaltılabilir.
- MAP azaltılabilir.

ii. Kan glukoz seviyesini değerlendirme:

- Kan glukozu <40 mg/dl ise glukoz konsantrasyonu artırılmalıdır.

Şekil 11.7: Dokuda anormal oksijen tüketimi durumunda yönetim algoritması (Elsayed YN, 2016)



DOİ: Doku oksijenasyon indeksi, Hgb (Hb): Hemoglobin, MAP: Ortalama havayolu basıncı, NIRS: Near infrared spektroskopisi, PDA: Patent duktus arteriyozus, TNE: Targeted neonatal echocardiography; hedefe yönelik EKO

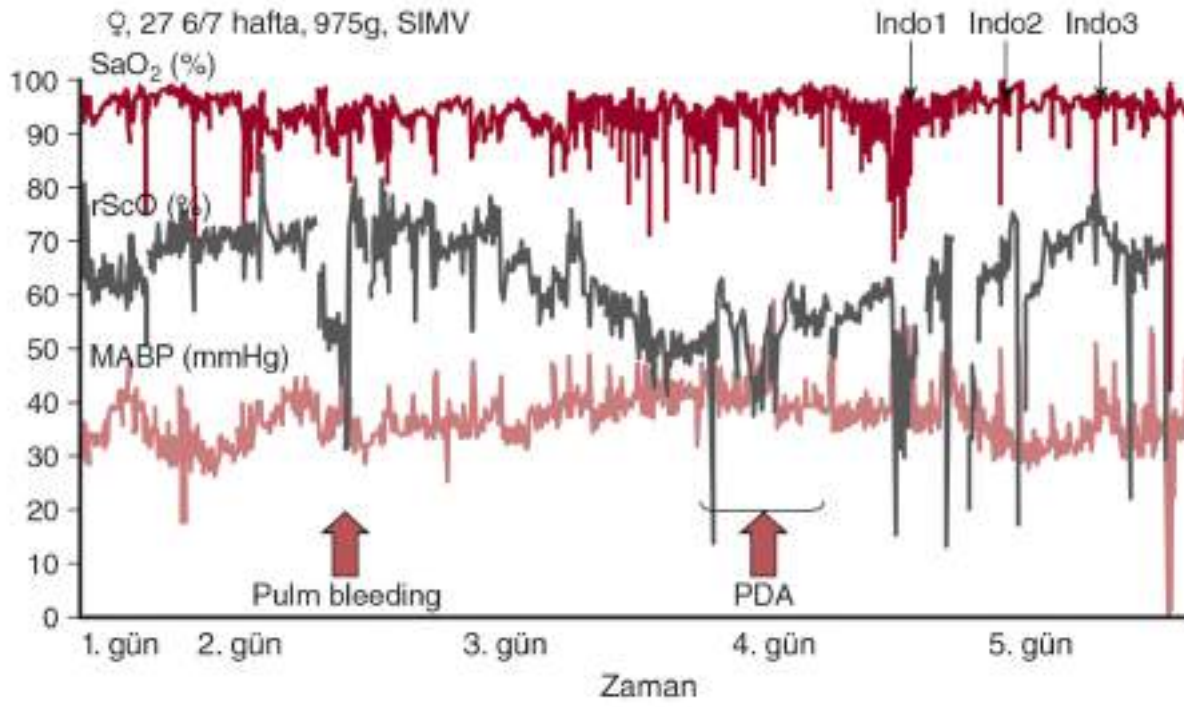
f) NIRS'in diğer monitörizasyon araçlarıyla kombine edilmesi:

FOE'yi hesaplayabilmek için NIRS'ı nabız oksimetre ile kombine kullanmak gerekmektedir. Sistemik KB ve serebral DOİ'yi birlikte değerlendirmek serebral otoregülasyonun çalışıp çalışmadığını gösterebilir (özellikle ciddi HİE'de önemli). Ciddi HİE'li olgularda, bu monitörizasyona aEEG'de eklenebilir. İlginç olarak, bir çalışmada aEEG anormal iken yüksek NIRS-DOİ değerleri elde edildiği gösterilmiştir. Bu, arteriyel taraftan gelen

O₂'nin beyin tarafından hemen hiç kullanılmadan venöz tarafa geçtiğini göstermektedir. Aynı bebeğin 2 yaşında yapılan nörogelişimsel değerlendirilmesi anormal bulunmuştur. NIRS ve diğer araçlarla kombinasyonları konusundaki klinik çalışmalar devam etmektedir.

Aşağıdaki şekilde NIRS'in nabız oksimetre ve ortalama KB ile beraber devamlı takibinin yapılabildiği bir ortamda NIRS'in pulmoner kanama ve PDA'da gösterdiği değişiklikler görülmektedir (Şekil 11.8).

Şekil 11.8: Near infrared spektroskopisi'nin (NIRS) kan basıncı ölçümü ile kombinasyonu (Elsayed YN, 2016)



12. TERM YENİDOĞANLARDA HEMODİNAMİK BOZUKLUKLAR

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) yatan hastalarda hemodinamik bozukluklara sık rastlanır. Neonatal kardiyak fonksiyonlar büyük çocuk ve erişkine göre farklılık gösterir. Yenidoğan miyokardında nonkontraktıl elemanlar (mitokondri vb.) sayıca fazla, glukoz-laktat tüketimi fazla, kalsiyum salınımı yetersiz ve kontraktıl rezerv düşüktür. Bu nedenle artan gereksinim durumunda yeterli yanıt oluşturulamaz.

Kardiyak debiyi kalp atım hızı ve atım hacmi oluşturur (Kardiyak debi=Kalp hızı X Atım hacmi). Yenidoğanlarda atım hacmini artırma kapasitesi düşük olduğundan kardiyak debi çoğunlukla kalp atım hızına bağımlıdır. Uzun süren çok yüksek (>180 atım/dk) ya da çok düşük (<80 atım/dk) atımlarda kardiyak debi bozulur. Atım hacmi önyük (ventriküler dolum), ardyük (SVD ve PVD) ve miyokard kontraktılitesine bağılıdır. Hemodinamik bozukluk varlığında tedavinin temelini bu parametrelerin manipülasyonu oluşturur.

KB'yi kardiyak debi ve SVD belirler (KB=Kardiyak debi X SVD). Şok, akut dolaşım bozukluğunun neden olduğu yetersiz doku ve organ perfüzyonu ile karakterize klinik

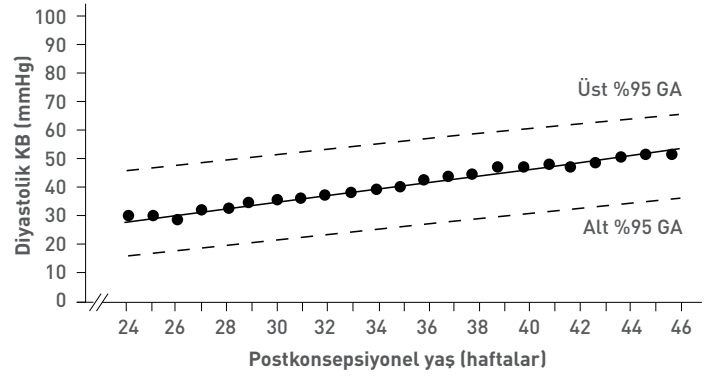
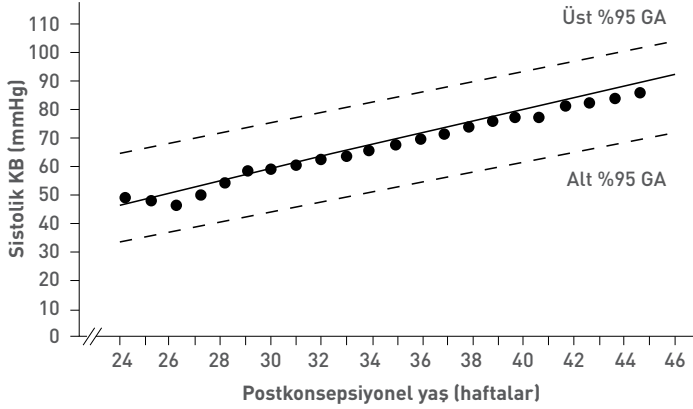
kompleks bir tablodur. Hipotansiyon (yani beklenenden düşük KB) genellikle şoka eşlik eder. Şok tek bir organı etkileyebileceği gibi tüm organları da etkileyebilir. KB, sistemik akım ve kardiyak debi ile neonatal morbidite ve mortalite arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır.

a) Neonatal hipotansiyon ve tanımı:

Hipotansiyon hem term, hem de preterm bebeklerde sık görülen bir sorundur. Doğumdan sonra düşük dirençli plasentanın ayrılmasıyla neonatal adaptasyon süreci başlar. Neonatal hemodinamide başlangıçta öngörülebilir bir patern gözlenir. Postnatal ilk 5 günde sistolik ve diyastolik KB doğum ağırlığı ve gebelik haftasından bağımsız olarak progresif olarak 2.2-2.7 mmHg/gün artar. Sistolik ve diyastolik KB 5. günden sonra daha yavaş olmak üzere artmaya devam eder (sırasıyla 0.24 -0.27 mmHg/gün ve 0-0.15 mmHg/gün).

Birçok çalışmada KB persentilleri belirlenmiş olmakla birlikte hipotansiyon tanımında standardizasyon yoktur (Tablo 6.1-3) (Şekil 12.1).

Şekil 12.1:Yenidoğanlarda gebelik haftasına göre normal kan basıncı değerleri. Veri kaynağı: Zubrow AB.et al., 1995.



KB değerlerinin sistolik, diyastolik ve ortalama olarak ayrı ayrı değerlendirilmesi önerilmektedir.

- Buna göre gebelik haftasına göre sistolik, diyastolik ve ortalama KB'nin <3. persentil veya <%95 güven aralığının altında olması hipotansiyon olarak tanımlanabilir.

Neonatal hipotansiyon ve şokun çeşitli nedenleri vardır. Erken başlangıçlı hipotansiyon çoğunlukla anormal periferik vazoregülasyon, miyokardiyal disfonksiyon ve hipovolemiye bağlı gelişir. Tedavi altta yatan nedene göre planlanmalıdır.

b) Neonatal hipotansiyon/hemodinamik bozulma nedenleri:

i. Hipovolemi:

- Plasental kanama, ablasyo plasenta previa
- Feto-maternal kanama
- Doğum travması-subaponevrotik kanama
- Karaciğer/Dalak rüptürü
- Masif pulmoner kanama
- Yaygın damar içi pıhtılaşması
3. boşluğa kayıplar

ii. Kardiyojenik şok:

- Asfiksi
- Aritmi
- Konjenital kalp hastalığı:
 - Duktus bağımlı lezyonlarda duktus kapanınca
 - Total pulmoner venöz dönüş anomalisi
- Kardiyomiyopati
- Miyokardit
- Hava kaçağı sendromları:
 - Pnömotoraks
 - Uyumsuz PEEP

iii. Sepsis ve septik şok

iv. Endokrin nedenler:

- Adrenal kanama
- Adrenogenital sendrom

v. İlaç ilişkili hipotansiyon

c) Term bebeklerde hipotansiyona yol açan özel durumlar:

- Perinatal hipoksik-iskemik hasar:

HİE'li olguların üçte birinde geçici miyokard iskemisi olur. Miyokard iskemisi düşük sistolik performans ve düşük kardiyak debiye yol açar. Terapötik hipotermi sırasında periferik vazokonstriksiyon gelişir, diyastolik KB artar ve hipotansiyon maskelenir. Bu durumda periferik direnci artırmadan miyokard performansını artıran kardiyovasküler ajanlar (dobutamin vb.) tercih edilmelidir. Hipoksi-iskemiye kardiyovasküler performansı etkileyen PPH ve adrenal yetmezlik (AY) gibi diğer morbiditeler eşlik edebilir.

- Persistan pulmoner hipertansiyon (PPH)

PPH'de doğumdan sonra düşmesi gereken PVD yüksek kalır. PPH genellikle mekonyum aspirasyonu, pnömoni, pulmoner hipoplazi veya respiratuvar distres sendromuna (RDS) ikincil gelişir. Bazen akciğer grafisi normal olan yenidoğanlarda da görülebilir ve primer PPH olarak adlandırılır.

PPH hipoksik solunum yetmezliğine yol açar. Ciddi PPH'lı bebeklerde sağ-sol şanta bağlı pre-postduktal arteriyel saturasyon farkı görülür. EKO'da FO ve DA düzeyinde şant saptanır. Ventilasyon-perfüzyon dengesizliğine bağlı intrapulmoner şantlar da olabilir. Pulmoner kan akımı azalacağı için sol tarafa dönen kan miktarı, dolayısıyla kardiyak doluluk bozulur, sistolik performansın normal olmasına rağmen kardiyak debi düşer.

- Sağ ventrikül ardyükü artar, dolayısıyla sağ ventrikül duvar stresi ve oksijen tüketimi artar. Sağ ventrikül miyokard iskemisi sağ ventrikül dilatasyonuna ve disfonksiyonuna neden olur; pulmoner kan akımı daha da azalır.
- Bu nedenle tedavinin hedefi PVD'yi düşürmek ve sağ ventrikül sistolik fonksiyonunu iyileştirmek olmalıdır.

- Diyabetik anne bebekleri

Diyabetik anne bebeklerinde HİE, PPH ve KKH, özellikle hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati sıktır. Bu yenidoğanlarda sol atriyum basıncı yüksek tutulmalıdır; pulmoner kan akımının düşmesi tolere edilemez. Pulmoner venöz dönüş bozulursa atım volümü azalır, kardiyak debiyi artırmak için taşikardi gelişir.

- Ekzojen inotrop verilmesi sol ventrikül dolum süresini kısaltacağı için tabloyu daha da ağırlaştırır.
- Sol kalp dolum basıncı optimumda tutulmalıdır. Taşikardi yapan ilaçlardan ve pozitif inotropilerden kaçınılmalıdır.

Kalp önyükünü iyileştiren ve sistemik vazokonstrüksiyon yapan ilaçlar (vazopressin vb.) tercih edilmelidir. Uzun dönem tedavide selektif beta blokerler (esmolol vb.) kullanılabilir.

- Sepsis/Septik şok

Septik şokun hemodinamik özellikleri iyi belirlenmemiştir.

- Septik şokun erken dönemi "sıcak şok" olarak tanımlanır. Artmış vazodilatasyon ve inkomplet kardiyak yanıt (kardiyak debi normal veya artmış olabilir) görülür, hasta genelde hipotansiftir; bu değişikliklerin çoğu endotoksinlere bağlıdır (özellikle lipopolisakkaritler). Sıcak şoktaki bebeklerde sıcrayıcı nabız ve hipotansiyonla birlikte kapiller dolum zamanı uzamıştır. Laktik asidoz ve oligüri görülebilir.
- Soğuk şok gelişen septik bebeklerde periferik vazokonstrüksiyonla birlikte kapiller dolum zamanı uzamıştır, KB normaldir ve oligüri vardır. Bu bebekler genelde letarjiktir, oksijen dağılımı yetersizliğini gösteren biyokimyasal bulgular gözlenir. Tablo 12.1'de yetersiz perfüzyon belirtileri sıralanmıştır. EKO ile kardiyak dolum, kontraktilite ve sistemik kan akımı değerlendirilmeli, tedavi sonuca göre düzenlenmelidir.

- Kardiyojenik şok

Kardiyojenik şokun nedeni genelde perinatal asfiksidir. Kritik KKH'lı, özellikle hipoplastik sol kalp sendromlu

bebeklerde ve PDA'nın cerrahi olarak kapatıldığı bebeklerde ligasyon sonrası sık görülür. Neden bulunamıyorsa "aberran koroner arter" akla gelmelidir.

- Kardiyomyopati ve miyokardit nadir de olsa kardiyojenik şoka neden olabilir. Bu bebeklerde periferik perfüzyon bozuktur ve genellikle taşikardi vardır. Serum laktat düzeyi yüksektir, asidoz ve oligüri olabilir. EKO mutlaka yapılmalıdır. Kardiyak fonksiyonların yanı sıra kardiyak anatomi ve koroner arter yapısı incelenmelidir.
- Sağlıklı yenidoğanın miyokardının bile ardyük artışını tolere edemediği göz önüne alındığında, primer sorun kardiyaksa ardyükü artırmaktan kaçınılmalıdır. Kardiyak fonksiyonları destekleyen ve ardyükü azaltan ilaçlar (dobutamin (5 µg/kg/dk) ve düşük doz adrenalin (0.01-0.1 µg/kg/dk) infüzyonu tercih edilmelidir.
- Term bebeklerde levosimendan ve milrinon kullanımı ile ilgili ileri araştırmalara gereksinim vardır. Aşırı sıvı yüklenmesinden kaçınılmalı, hipovolemi varsa küçük boluslarla yavaş düzeltilmelidir. Aşırı volüm yükü morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Tablo 12.1: Yetersiz perfüzyon belirtileri

Yetersiz perfüzyon belirtileri:

- Kapiller dolum zamanının uzaması; >3 sn
- Taşikardi
- Zayıf nabız
- Kutis marmorata
- Oligüri (>12 saat süreyle idrar çıkışı <1 ml/kg/sa)
- Metabolik (laktik) asidoz, laktat >2.8 mmol/l (25 mg/dl)
- Letarji

Pratik noktalar

- Hipotansiyon hasta yenidoğanlarda sık görülen bir sorundur. KB organ dolaşımının bir göstergesidir.
- Kapiller dolum zamanının uzaması, laktat düzeyinde artış ve oligüri bozulmuş periferik perfüzyon ve hipovolemi belirtisidir.
- Hipotansiyonda tedavi kararı sadece KB değerleri ve klinik bulgulara göre değil altta yatan patofizyolojiye göre planlanmalıdır.
- Olanak varsa, fonksiyonel EKO ile kardiyak debi, kontraktilite ve vasküler dolumun değerlendirilmesi ve NIRS gibi yardımcı tanı araçlarının sürece entegre edilmesi önerilir.

13. PREMATÜRE BEBEKLERDE HEMODİNAMİK BOZUKLUKLAR

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan prematürelere hipotansiyon sıklığı %16-52 arasındadır. Prematürelere “normal” KB yeterli organ perfüzyonunu sağlayan basınç olarak tanımlanabilir; bu nedenle tek bir eşik değer vermek güçtür. Şekil 13.1’de gebelik haftası ≤ 28 hafta prematürelere postnatal geçiş döneminde KB persentilleri görülmektedir. Şekil 13.2’de de tüm prematürelere yaşamın ilk ayında gebelik haftasına göre KB değerleri verilmiştir.

a) Prematürelere hipotansiyon ve tanımı:

- Bazı yazarlar, hipotansiyonu ortalama KB’nin gebelik haftasının altında (ör., gebelik yaşı 29 hafta ise ortalama KB < 29 mmHg) veya gebelik haftasına göre $< 3.$ veya $10.$ persentil olması olarak tanımlamaktadır.
- Gebelik haftasına göre sistolik, diyastolik ve ortalama KB’nin $< \%95$ güven aralığının altında olması hipotansiyon olarak tanımlanabilir.
- Gebelik yaşı < 32 hafta prematürelere ilk 72 saatte ortalama KB’nin < 30 mmHg olmasını hipotansiyon olarak kabul eden yazarlar vardır.
- Bazı yazarlar ise hipotansiyonu organ kan akımı otoregülasyonunun ve doku perfüzyonunun bozulduğu KB değeri olarak tanımlamaktadır.

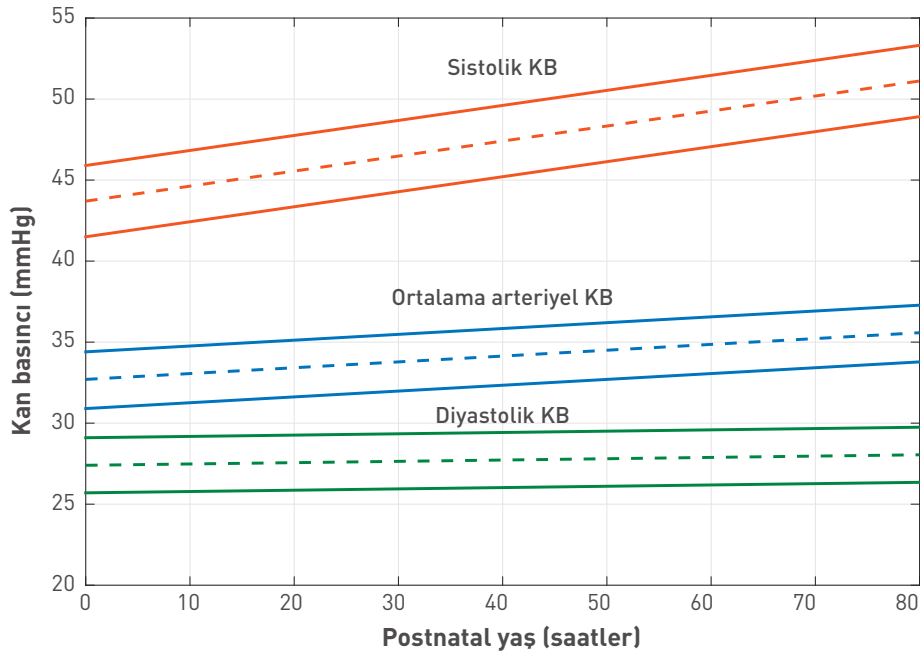
Görüldüğü gibi immatürite, hastalık durumu, intrauterin dönemden ekstrauterin döneme geçiş fazı gibi birçok faktörün KB değerini etkilemesi nedeniyle hipotansiyon tanımı karmaşıktır.

Postnatal ilk 5 günde sistolik ve diyastolik KB doğum ağırlığı ve gebelik haftasından bağımsız olarak progresif olarak artar. Bu varyasyonlar ve KB’de günler içerisinde beklenen yükselme KB düzeyine göre antihipotansif tedavi verme kararını güçleştirmektedir. Başka bir deyişle, bir antihipotansif ilaç verildiğinde KB’de yükselme oluyorsa bunun doğumdan sonra beklenen bir yükselme mi yoksa ilaca bağlı mı olduğu konusu net değildir. Prematürelere, fizyolojik değişikliklerle uyumsuz hipotansif KB değerleri gözlemlendiğinde veya klinik ve laboratuvar olarak kötü perfüzyon belirtileri saptandığında antihipotansif tedavi verilmesi önerilmektedir.

Şok, yetersiz doku oksijenasyonu ile karakterize patolojik bir durumdur. Prematürelere sistemik kan akımı ile KB arasındaki ilişki karmaşıktır. Munro ve ark. hipotansif yenidoğanlarda (ortalama KB < 30 mmHg) serebral otoregülasyonun bozulduğunu bildirmişlerdir. Mutlak değerin 28 mmHg olduğunu belirtenler de vardır. Normal KB düzeylerinde de perfüzyon bozulmuş olabilir. Aksine düşük KB değerlerinde doku perfüzyon bozukluğunun klinik ve biyokimyasal belirtileri olmayabilir ve tedavi gerektirmez; bu durum permisif hipotansiyon olarak adlandırılır.

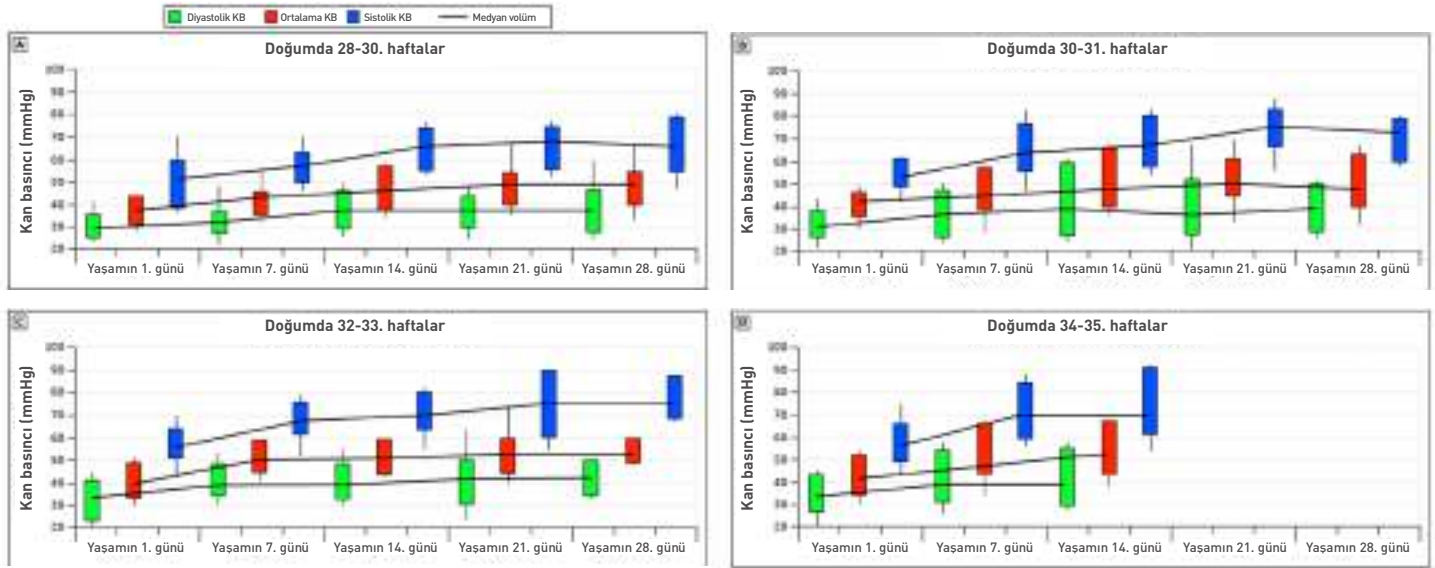
Prematürelere hemodinamik yetmezliğin nedeni multifaktöryeldir. Hemodinamik dengenin korunmasında önyük, miyokard kontraktilitesi ve ardyük etkileşimi çok önemlidir. Ritm bozukluğu veya KKH varlığı tabloyu daha da karıştırabilir.

Şekil 13.1: Gebelik haftası ≤ 28 hafta prematürelde yaşamın ilk günlerinde normal KB değerleri Şerit çizgiler hesaplanan ölçüm değerini, düz çizgiler %95 güven aralığını göstermektedir.



Veri kaynağı: Vesoulis ZA. et. al., 2016.

Şekil 13.2: Prematürelde yaşamın ilk ayında gebelik haftasına göre KB değerleri



Veri kaynağı: Kent A., et al., 2009.

b) Prematürelerde hipotansiyon/hemodinamik bozulma nedenleri:

- Erken postnatal geçiş dönemi,
- Hemodinamik olarak anlamlı PDA,
- Miyokardiyal disfonksiyon,
- Perinatal depresyon,
- Sepsis ve/veya NEK,
- Hipovolemi,
- Göreceli adrenal yetmezlik

c) Prematürelerde hipotansiyona yol açan özel durumlar:

- Geçiş dönemi: anormal periferik vazoregülasyon

Doğumdan hemen sonra SVD'de ani artış olur; kardiyak debi azalabilir ve organ perfüzyonu bozulabilir. Geçiş döneminden sonra vazodilatasyondan ziyade vazokonstriksiyon hakimdir. Vazodilatör mekanizmalar: NO, eykosanoidler ve atriyal natriüretik peptit (ANP); vazokonstriktör mekanizmalar: katekolamin, vazopressin, endotelin ve anjiyotensin II'dir. Vazodilatör ve vazokonstriktörler arasında hassas bir denge vardır (Şekil 13.3). Böylece, fizyolojik koşullarda yenidoğanda kardiyak debi korunur. Gebelik haftası ve postnatal yaş arttıkça kardiyak debi, SVD ve KB artar. Oksidatif stres ve sepsiste ise vazodilatör NO düzeyi artar. Prematürelerde bu tür problemler sık görüldüğü için vazoregülasyon bozukluğuna bağlı hipotansiyon gelişebilir.

Yaşamın ilk 72 saatinde gebelik yaşı <28 hafta olan prematürelerde sıklıkla hipotansiyon tedavisi (sıvı, inotrop) verilmektedir. Bu dönemde "geçiş fizyolojisi" olması nedeniyle klinik bulgu olmadıkça agresif hipotansiyon tedavisi önerilmemektedir.

- Hemodinamik olarak anlamlı patent duktus arteriyozus (PDA)

PDA prematürelerde önemli bir hemodinamik unsurdur. Gebelik yaşı <29 hafta prematürelere %40-55'inde görülür. Preterm bebeklerde PDA'nın sık görülmesi artmış prostaglandin E₂ (PGE₂) ve duktus düz kasının azalmış O₂ duyarlılığına bağlıdır.

PDA küçükse, DA'nın çapının darlığı nedeniyle akıma karşı direnç yüksektir. Bu durumda sistemik ve pulmoner dolaşım arasındaki basınç farkı yüksek olsa da, soldan-sağa şantın miktarı azdır.

Hemodinamik olarak anlamlı PDA varsa, her iki sistemdeki basınç eşitleme eğilimindedir. Bu durumda şanttaki kanın miktarını sistemik ve pulmoner basınçlar arasındaki ilişki belirler. Bu nedenle doğumdan sonra PVD azalır SVD artarken transduktal şant volümü artar. SVD çok fazla değişmeyeceğinden, PVD'deki değişiklikler PDA'daki akımı belirler. Nükleer tıp çalışmaları ile PDA yoluyla akciğerlere giden kanın, sistemik kan akımının üç katına ulaşabileceği gösterilmiştir. Pulmoner aşırı kanlanmaya bağlı pulmoner kanama gelişebilir.

Düşük sistemik volüm ve progresif sistemik 'çalma' tablosu ile postduktal organlarda, özellikle böbrek ve bağırsaklarda kan akımı azalır. Klasik olarak düşük DB ile birlikte normal veya hafif yüksek SB (geniş nabız basıncı) görülür. Bazı hastalarda sol kalbe dönen yüksek volümlü pulmoner venöz dönüş tolere edilemez. Sol ventrikül sistolik performansı artırılmazsa hem sistolik hem de diyastolik hipotansiyon gelişir.

i. Ligasyon öncesi

Sol kalpte önyük fazla, ardyük düşük

Şant volümü yüksek hastalarda sol kalp hipervolemik, ardyük düşüktür. Çünkü kan çok fazla dirençle karşılaşmadan pulmonere kaçmaktadır. DA'nın kapanması ile sol atriyum dolum basıncında ani düşüş olur, Frank-Starling yasasına göre önyük azalınca miyokard kontraktilesi azalır; erken dönemde hemodinamik denge bozulur.

Kesin veriler olmamakla birlikte: Sistemik vazokonstriksiyon oluşturmadan sol ventrikül sistematik performansını artırmak için dopamin yerine dobutamin tercih edilmelidir.

ii. Ligasyon sonrası

Sol kalpte önyük düşük, ardyük fazla

PDA'nın cerrahi olarak kapatılması sonrası sol kalpten aortaya gelen kan duktus aracılığı ile pulmoner artere geçemez; sol kalp kanı artık sadece sistemik tarafa yönelmek zorundadır. Buna bağlı olarak ardyükün aniden artmasıyla sol ventrikül duvar stresi artar ve cerrahi sonrası 6-12 saat içinde progresif sistolik disfonksiyon gelişebilir. Yüksek diyastolik KB'ye rağmen sistolik KB düşer; tedavi edilmezse pulmoner venöz hipertansiyona bağlı oksijen yetmezliği gelişir.

Sistolik performansı artıran ve ardyüğü azaltan ilaçlar (dobutamin, milrinon) tercih edilmelidir. İnotropa dirençli şokta AY akla gelmelidir.

Miyokard disfonksiyonu

Miyokardın kasılması ve gevşemesi sitozolik kalsiyum konsantrasyonu ve kalsiyum içeriğindeki değişikliklere miyofilamanların yanıtı aracılığı ile düzenlenmektedir. Yenidoğanlarda ve özellikle prematürelere miyositlerin büyüklüğü ve çapı, kontraktıl elemanların sayısı farklıdır. Miyokardın yapı ve fonksiyonundaki yetersizlikler nedeniyle prematürelere hipotansiyon varlığında verilen volüm ve inotropalara yanıt olarak kardiyak debiyi artırma kapasitesi düşüktür. Ardyük artışına duyarlılık arttığı için de kardiyak debi düşme eğilimindedir.

Perinatal depresyon

Perinatal depresyonun derecesine ve eşlik eden organ hasarına bağlı hipotansiyon erken veya geç dönemde gelişebilir. Miyokard fonksiyonları etkilenmişse periferik ve pulmoner vazokonstrüksiyon, klinik ve ekokardiyografik kalp yetmezliği bulguları, laktik asidoz, hipoksemi ve oligüri görülür. Bu durumda sıvı kısıtlaması ile birlikte dobutamin veya seçilmiş vakalarda milrinon verilmelidir. PPH varsa, iNO verilmesi ve ventilatör ayarlarında değişiklik yapılması gerekebilir. Periferik vazodilatasyon ve miyokard disfonksiyonu varlığında düşük doz dopamin yararlı olabilir. Ağır vakalarda devamlı monitorizasyonla kardiyovasküler yanıt iyi değerlendirilmelidir.

Sepsis ve nekrotizan enterokolit (NEK)

Sepsis ve NEK bakteriyel endotoksin uyarısı, artmış sitokin, kemokin ve lokal vazodilatör (iNO, prostaglandin) salınımına bağlı kapiler sızma ile karakterize sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna neden olur. SVD düşer, göreceli veya mutlak hipovolemi vardır, üçüncü boşluğa sıvı toplanır.

Erken dönemde sıvı replasmanı yapılması, koagülopati varsa taze donmuş plazma (TDP) verilmesi ve yaşa göre Hb düzeyininin normal sınırlarda tutulması gerekir. Hipotansiyona karşı KVS kalp hızını artırarak yanıt verir

ve artan talebi karşılamak için sol ventrikül hiperdinamik hale gelir (sıcak şok). Giderek miyokardın oksijen tüketimi artar, sistolik disfonksiyon gelişir (soğuk şok). Sıcak şokta SVD'yi artıran ilaçlar (dopamin, vazopressin, norepinefrin) ilk seçenek olmalıdır. Ancak SVD'nin arttığı, miyokardiyal performansın bozulduğu durumlarda (soğuk şok) inotropik etkisi güçlü olan ilaçlar (dobutamin, epinefrin vb.) tercih edilmelidir. Fonksiyonel EKO ile kalp debisinin aralıklı olarak değerlendirilmesi volüm ve inotrop desteğine yanıt görmede yararlıdır.

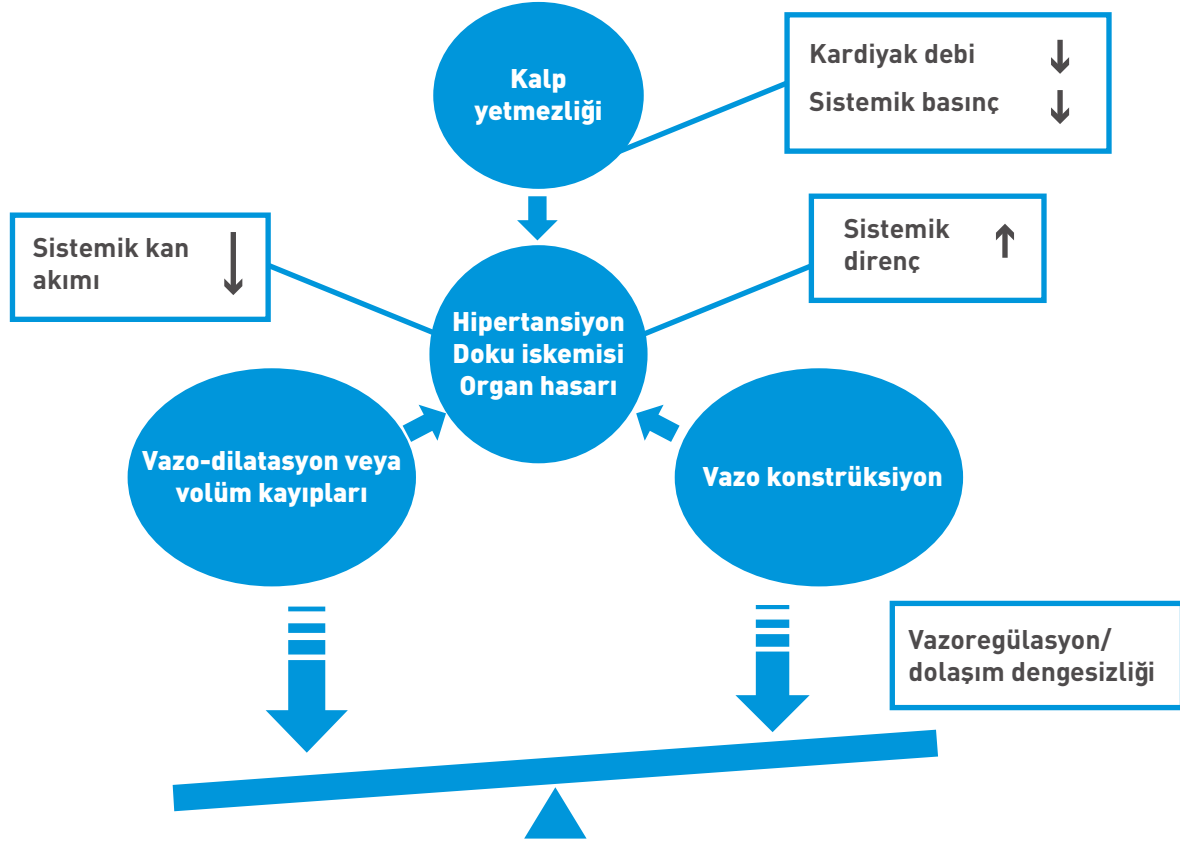
Rutin laboratuvar testlerinin yanı sıra laktat düzeyinin kontrolü de hipoperfüzyonu göstermede değerlidir. PPH varlığında uygun ventilasyon ve iNO kullanılması hayat kurtarıcı olabilir. Gerekirse kalsiyum desteği yapılmalı, pH, PaCO₂ ve PaO₂ normal sınırlarda tutulmalı, glukoz dengesi ve koagülasyon durumu iyi kontrol edilmelidir. Septik şok ve tiroid fonksiyon bozukluğu olan vakalarda tiroid hormon replasmanı yapılması hayati önem taşır. İnotropa yanıtı, AY geliştiği düşünülen hastalarda steroidlerin erken dönemde kullanılması gerekir.

Hipovolemi

Prematürelere mutlak hipovolemi de hipotansiyona neden olabilir. Hipovolemik prematürelere sıvı tedavisinin dopaminerjik etki yaptığı bildirilmiştir. Akut kan kaybı (intrakraniyel kanama; İKK) veya aşırı transepidermal sıvı kaybı (gebelik yaşı ≤ 25 hafta) olan prematürelere mutlak hipovolemi hipotansiyonun önemli bir nedenidir.

Prematüre hipovoleminde miyokard yetmezliği ile birlikte veya tek başına periferik vazodilatasyon en önemli faktördür. Mutlak hipovolemi intravasküler alandan volüm kaybı olarak tanımlanır. Göreceli hipovolemi ise artan intravasküler alanı doldurmak için yetersiz volüme rağmen vazodilatasyon gelişmesidir. Her iki durumda da kalbin dolum basıncı düşüktür (önyük). İleri derecede hipovolemi varsa kardiyak debi düşer, doku perfüzyonu ve oksijenasyon bozulur. Mutlak hipovolemide kortizon, adrenalin ve noradrenalin salınımı olur; sistemik KB'yi artırmak için vazokonstrüksiyon gelişir, kalp hızı ve kontraktılite artar. Ancak hasta prematürelere bu yanıt sınırlıdır (Şekil 13.3).

Şekil 13.3: Prematürelde hipotansiyon mekanizması



Göreceli adrenal yetmezlik (AY)

Adrenerjik reseptörler ve intrauterin sinyal yolları glukokortikoidlerle kontrol edildiği için inotropa dirençli hipotansiyonda göreceli AY önemli bir nedendir. Prematürelde düşük doz steroid uygulaması sonrası inotrop yanıtın düzeldiğini gösteren veriler vardır. Kritik hasta prematürelde immatür hipotalamo-hipofizer aks nedeniyle yeterli glukokortikoid sentezi yapılamaz. Son araştırmalarda yenidoğanlarda steroidlerin KVS üzerine hem genomik (ör., adrenerjik reseptör gen ekspresyonunu artırma) hem de nongenomik etkileri olduğu gösterilmiştir. AY varsa, hidrokortizon inotrop ilaçların vazokonstrüktör etkilerini ve kardiyak debiyi artırmakta ve organ perfüzyonunu saatler içinde düzeltmektedir.

“İnotropa yanıtı olmayan hipotansiyon” dopamin gereksiniminin $>15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ ($10-20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ arası dozlar bildirilmiştir) olmasına rağmen hipotansiyonun düzelmemesi olarak tanımlanabilir. “Yüksek dozda verilen iki katekolamine yanıt olmaması” şeklinde yapılan tanımlar da vardır. Kortizon tedavisine başlamadan önce kortizol düzeyinin kontrol edilmesi önerilir. Dopamin ve/veya adrenal alan hipotansif hastada bazal serum kortizol düzeyinin $<5 \mu\text{g}/\text{dL}$ ($<15 \mu\text{g}/\text{dL}$ veya $<13 \mu\text{g}/\text{dL}$ değerler bildirilmiştir) olması göreceli AY kabul edilmektedir. Yükleme sonrası

($2 \text{ mg}/\text{kg}$) idame düşük doz hidrokortizon ($0.5-1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{doz}$, 6-8 saat arayla, 3 gün süreyle) hipotansif term veya preterm bebekte hipotansiyonu düzeltip inotrop gereksinimini azaltabilir. Eşdeğer dozda deksametazon da kullanılabilir. Yan etki olarak intestinal perforasyon, fungal enfeksiyonlar ve uzun dönem nörogelişimsel sonuçlarda bozulma bildirilmektedir.

Pratik noktalar

- Prematürel, özellikle ÇDDA prematürelde hipotansiyon ve/veya hipoperfüzyon sıklığı.
- Hipoksi-iskemi ve enfeksiyon durumunda vasküler tonusta karmaşık değişiklikler olur, organ perfüzyonu etkilenir.
- Fonksiyonel EKO ile hemodinamik monitorizasyon tedavide yol göstericidir.
- PDA'lı prematürelde pulmoner konjesyon ve sistemik kan akımı azalması hipotansiyonun en önemli nedenidir. Farmakolojik kapanma sağlanamazsa cerrahi girişime kadar sol-sağ şant azaltılmaya çalışılmalıdır.
- İnotroplara dirençli hipotansiyonda AY akla gelmelidir.
- Septik şokta periferik vazodilatasyon veya sistemik ve pulmoner vazokonstrüksiyon olabilir; farmakolojik tedavi ona göre planlanmalıdır.

14. FARMAKOLOJİK AJANLAR

İnotroplar ve vazopressörler sistemik hipotansiyon tedavisinde yıllardır kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların etkinliğini, orta ve uzun dönemde yararlarını araştıran çok az randomize kontrollü araştırma vardır. İlaçlar, inotropik ve vazopressör olarak sınıflansa da bazıları (ör., dopamin ve adrenalin) verilen doza göre her iki etkiyi de göstermektedir. Gebelik haftası ve postnatal yaşa göre matürasyon farklılıkları adrenerjik ve dopaminerjik reseptör ekspresyonunu ve dolayısıyla kardiyovasküler yanıtı değiştirmektedir. İnotroplar miyokard üzerine etki ederek kalp kontraksiyonunu artırır ve kardiyak debiyi artırır. İnotropların çoğu kalp hızı ve vasküler tonusu da etkiler. KVS üzerine etkileri tüm bu etkilerin toplamıdır. Vazopressörler vasküler yatakta vazokonstrüksiyonla KB'de artışa yol açan ajanlardır. Vazopressörler temel olarak adrenerjik sistem üzerinden etkilerini gösterir. Periferik damar yatağında baskın olarak bulunan adrenoreseptörlerin dağılımı Şekil 14.1'de görülmektedir.

Canlandırma rehberleri volüm replasmanına rağmen devam eden hipotansiyonda inotrop ve/veya vazopressör kullanımını önermektedir. Hangi yenidoğanda hangi ajanın seçileceği halen tartışma konusudur.

a) İnotropik etkililer:

i. Dobutamin

Dobutamin göreceli olarak kardiyoselektif bir semptomimetik amin olup bazı kimyasal etkileri dopamine benzerdir. Dopaminin aksine, dobutaminin etkisi endojen norepinefrin deposuna bağımlı değildir ve dopaminerjik etkisi yoktur. Hem alfa-1 hem de beta-1 ve beta-2 reseptörleri etkileyerek direkt inotropik ve

sınırlı kronotropik etki gösterir. Miyokardiyal adrenerjik reseptörleri direkt uyarak miyokardın kasılmasını artırır. Değişen oranlarda SVD'yi azaltır. Beta-1 kardiyoselektif etkileri ön plandadır, periferik alfa-1 ve beta-2 reseptörlere afinitesi düşüktür. Periferik vazokonstrüksiyon etkisi beta-2 reseptör uyarısıyla oluşan vazodilatör etkisiyle dengelenmektedir.

Dobutamin kalp kontraktilesini artırır, atım hacmi ve kardiyak debiyi artırır, KB üzerine etkisi azdır. Erişkinlerde miyokardın oksijen tüketimini azalttığı ve koroner kan akımını artırdığı gösterilmiştir. SVD'yi azalttığı için sepsis gibi periferik vazodilatasyon olan durumlarda kullanımı kısıtlıdır. Miyokard disfonksiyonu varlığında ve düşük kardiyak debili neonatal hipotansiyonda tercih edilir.

Plazma dobutamin düzeyleri infüzyon hızlarıyla korele olup, kardiyak debi ve KB yanıtı ile orantılı değildir. Plazma klirensi gebelik haftası ve doğum ağırlığından bağımsızdır. Dobutaminin 5-10 µg/kg/dk dozlarında sol ventrikül performansını iyileştirdiği, 10-20 µg/kg/dk infüzyon hızında ise sistemik kan akımını artırdığı gözlenmiştir. Dopamin ve dobutaminin KB üzerine etkisinin araştırıldığı 6 randomize kontrollü çalışmanın metaanalizine göre en azından kısa dönemde hipotansif prematürelere dobutaminin dopamine göre daha az etkili olduğu gözlenmiştir. Ancak bebeklerin %30-84'ünün dobutaminle başarıyla tedavi edildiği ve dobutaminin sol ventrikül debisi üzerine etkisinin daha üstün olduğu bildirilmiştir.

ii. Milrinon

Milrinon miyokard ve damar düz kaslarında eksprese olan fosfodiesteraz tip III (PDEIII) enziminin selektif bir

inhibitörüdür. PDEIII inhibisyonu hücre içi cAMP artar, miyokard kontraktilesi artar ve pulmoner vazodilatasyon olur. Milrinon miyokardın hem kasılmasını (inotrop) hem de gevşemesini (lusitrop) sağlar. Dobutamine en büyük avantajı miyokardın diyastolik fonksiyonlarını daha hızlı düzeltmesidir. KKH olgularda ameliyat sonrası PH ve kardiyak disfonksiyonu düzelttiği gösterilmiştir. KKH haricinde yenidoğanlarda kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Sistemik KB'yi düşürmesi nedeniyle milrinon hipotansif yenidoğanlarda ve düşük sistemik kan akımı fiziolojisi olan prematürelere dikkatli kullanılmalıdır. Hemodinamik dengeyi korumak amacıyla milrinonun diğer vazopressörlerle birlikte kullanılması yararlı olabilir. Prematürelere hipotansiyonun önlenmesinde profilaktik milrinon kullanımı ile ilgili yapılan bir çalışmada KB'de düzelme olmadığı, sağ ventrikül atımı ve SVC akımının artmadığı gözlenmiştir.

Milrinonun yarı ömrü 1.5-3.5 saattir; bu da ilacın kesildikten sonra bile etkisinin devam etmesini sağlamaktadır. Özellikle metabolizmanın yavaş olduğu HİE ve ileri derecede prematürelilik durumlarında kullanırken dikkat edilmelidir. Dağılım hacminin geniş olması nedeniyle başlangıçta yükleme dozu verilmesi önerilir. Diğer yan etkileri arasında taşiaritmi ve trombositopeni sayılabilir.

iii. Levosimendan

Levosimendan, yeni bir inodilatör ajandır. Pozitif inotrop ve periferik vazodilatör etkili olup miyokard oksijen tüketimini azaltır. İntraselüler kalsiyum konsantrasyonunu arttırmadan, kalp kasının kalsiyum duyarlılığını artırarak kalp kontraktilesini artırır. Bunun için troponin C'ye spesifik olarak bağlanır ve kalsiyum troponin C kompleksini stabilize eder. Bu sayede aktin ve miyozin bağlantısını güçlendirerek kasılma gücünü, aritmi riskini arttırmadan artırır. Kasılmasını büyük oranda kalsiyum-bağımlı immatür miyokard için uygundur. Diğer inotropik ajanlardan farklı olarak diyastolik fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi yoktur. Ayrıca ATP bağımlı potasyum kanalları üzerine de etki ederek antiiskemik etki gösterir. Pulmoner ve sistemik damarlarda dilatör etkisi vardır. Ek olarak, metabolitlerinden birinin (OR-1896) PDEIII inhibitörü etkisi vardır.

Mekanik nedenlere bağlı olmayan, sistolik disfonksiyona bağlı, semptomatik kalp yetmezliğinde kullanılmaktadır. Başlıca etkisi kardiyak debi üzerinedir. Bolus şeklinde yükleme dozu sonrasında 24 saatlik infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. Infüzyon boyunca kardiyak aritmiler ve gelişebilecek olan hipotansiyon açısından dikkatli

olunmalıdır. Renal yetmezliği olanlarda ve hipotansif hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır. Periferik vazodilatasyon yaptığı için levosimendanın miyokardiyal disfonksiyonun eşlik ettiği neonatal şokta kullanımı kısıtlıdır.

Yenidoğanlarda olgu sunumları şeklinde veriler vardır. Kalp yetmezliği, PH ve pre-postoperatif KKH olgularında sol ventrikül fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir.

b) Vazopressör etkililer:

i. Dopamin

Dopamin (3,4-dihydroxyphenylethylamine) neonatal hipotansiyon tedavisinde en sık kullanılan farmakolojik ajandır. Dopamin sempatomimetik özellikli norepinefrinin endojen katekolamin prekürsörüdür. Özellikle dopaminerjik (D1 ve D2), alfa-1 ve beta-1 reseptörler üzerinden etki gösterir. Dopaminerjik, adrenerjik ve serotonerjik reseptörleri uyarak direk ya da norepinefrine dönüştükten sonra indirek yolla kardiyovasküler etki gösterir. Ayrıca kardiyovasküler etkilerinden bağımsız olarak epitelyal ve periferik nöronal dopaminerjik ve adrenerjik reseptörleri uyarak renal ve endokrin etki gösterir. Dopamin, daha az taşikardi yaptığı için adrenalin ve noradrenaline göre daha iyi tolere edilir. Hipotansif prematürelere dopaminin tek başına bile dobutamin, kolloid veya hidrokortizona göre KB'yi arttırmada daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Neonatologlar 20 µg/kg/dk dozunu aşmamayı tercih ederler. Dobutamin veya epinefrin gibi ikinci bir ajanın eklenmesi tercih edilir. Hangi yaklaşımın daha üstün olduğuna dair kesin kanıtlar yoktur. Dopamin epinefrinle birlikte veya tek başına yüksek dozlarda periferik vazokonstrüksiyona neden olur; uzun bir damar yolu veya santral kateter aracılığıyla verilmelidir. Belirgin vazokonstrüksiyon yaptığı için end-organ perfüzyonu bozulabilir, kardiyak debi azalabilir. Yüksek dozda miyokardın oksijen tüketimini artırdığı ve aritmiye yol açtığı bildirilmiştir. Randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarına göre yenidoğanların çoğu 2.5-20 µg/kg/dk dopamin infüzyonuna yanıt vermekte, çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) prematürelere de %87-97'si <10 µg/kg/dk doza yanıt vermektedir. Bazı çalışmalarda daha düşük dozlarda (2 µg/kg/dk) bile yanıt alınabildiği bildirilmiştir.

Dopaminin kardiyovasküler dopaminerjik, alfa ve beta reseptör agonist aktiviteleri doz bağımlıdır: düşük doz (0.5-2 µg/kg/dk); dopaminerjik etki, orta doz (2-6 µg/kg/dk); primer beta reseptör etki, yüksek doz >6 µg/kg/dk; primer alfa reseptör etki yapar. Dopamin infüzyonuna yanıtta bireysel farklılıklar gözlenir. Aynı doz bir hastada sol

kardiyak debiyi artırırken diğer hastada periferik direnci artırabilir. Bu farklılıkta ilacın plazma konsantrasyonu, altta yatan patofizyoloji ve/veya etki mekanizması, vazokonstrüktör ve inotropik etkiler arası denge önemli rol oynar. Prematürelde dopamin ve dobutamin için optimal tedavi dozu iyi bilinmemektedir. Farmakokinetik çalışmalar prematürelde aynı dozda farklı plazma konsantrasyonları saptandığını göstermiştir. İlaçların plazma konsantrasyonları ve KB yanıtı arasında zayıf bir ilişki vardır.

Yenidoğanlarda dopaminin düşük dozlarda (<5 µg/kg/dk) dopaminerjik etki ile renal damarlarda vazodilatör etki gösterdiği, idrar çıkışını artırdığı ve serum kreatinin düzeylerini düşürdüğüne dair veriler vardır. Bir çalışmada hipotansif olmayan prematürelde ortalama 6.1 µg/kg/dk dozda uygulanan dopaminin tansiyonu etkilemeden renal vasküler direnci azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, renal disfonksiyonu olan kritik hasta erişkinlerde yapılan geniş serili bir çalışmada düşük-doz dopaminin yararı gösterilememiştir.

Dopaminin pulmoner damar yatağı üzerine etkisi dopaminerjik-reseptör aracılı vazodilatör ve alfa reseptör aracılı vazokonstrüktör etkileri arasındaki dengeye bağlıdır. PH varlığında dikkatli kullanılmalıdır. Konjenital kalp cerrahisi uygulanan beş yenidoğanda <25 µg/kg/dk dozlarda pulmoner direncin etkilenmediği gözlenmiştir. Ancak, 5-20 µg/kg/dk dopamin infüzyonu verilen 18 PDA'lı prematürelerin hemen yarısında pulmoner direncin arttığı bildirilmiştir.

Dopaminin hasta çocuklarda immünomodülatör etki gösterdiği ve plazma T4, tiroid stimulan hormon (TSH) ve prolaktin düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. Bu bulguların önemini gösteren ileri çalışmalara gereksinim vardır.

ii. Norepinefrin

Norepinefrin, periferik adrenerjik sinir uçlarından salınan bir katekolamindir. Alfa-1, alfa-2 ve beta-1 reseptörleri uyarır. Kardiyak debiyi artırmadan SVD'yi artırır. Erişkinlerde ve çocuklarda septik şok gibi periferik vazodilatasyon ve hipotansiyonun birlikte olduğu durumlarda tercih edilir. Norepinefrin pulmoner direnci artırmadan, göreceli olarak pulmoner kan akımını artırarak SVD'yi artırır. Günümüzde yenidoğanlarda etkinliği ve güvenirliliği ile ilgili veriler az sayıda olgu serileri düzeyindedir. Bir çalışmada dopamin ve dobutamine dirençli hipotansiyonu olan gebelik yaşı <35 hafta prematürelde sistemik KB'yi ve doku perfüzyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Norepinefrin vazokonstrüksiyona

bağlı splanknik dolaşım ve renal perfüzyonda bozulmaya neden olabilir. Ancak çalışmalar uygun sıvı resüsitasyonu yapılmış olan hastalarda bunun olmadığını, aksine renal kan akımı ve splanknik dolaşım üzerine olumlu etkileri olduğunu bildirmektedir. Norepinefrin de diğer periferik vazokonstrüktör ilaçlar gibi IV enjeksiyon yerinde damar dışına kaçarsa nekroza yol açabilir; uzun bir damar yolu veya santral kateter aracılığıyla verilmelidir.

iii. Vazopressin ve Terlipressin

Arginin vazopressin (antidiüretik hormon; ADH) arka hipofizden salınan plazma ozmolaritesini ve vasküler tonusu düzenleyen bir endojen nöropeptittir. Plazma ozmolaritesinde artış veya hipovolemiye yanıt olarak dolaşıma salınır.

Vazopressin: Vazopressin erişkin yoğun bakımda sıvı ve katekolamine dirençli şokta kullanılan potent bir vazokonstrüktördür. Yenidoğanda kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Vazopressin, kardiyovasküler ve renal etkilerini üç reseptör (V1,V2,V3) aracılığıyla göstermektedir. Hipovolemi varlığında vazopressin böbreklerde toplayıcı tübüllerde V2 reseptörlerini aktive eder, aquaporinler aracılığıyla su absorpsiyonunu artırır. Vazopressinin vazopressör etkileri miyokard ve düz kaslardaki V1 reseptörleri aracılığıyla olur; aktive olunca SVD artar. V1 reseptörleri karaciğer ve trombositlerde de olduğu için vazopressin infüzyonu boyunca trombosit agregasyonu ve glikojenoliz artabilir. Vazopressin, intraselüler kalsiyum artışı, lokal NO üretimi inhibisyonu ve düz kaslarda K⁺ bağımlı ATP kanallarının inhibisyonu aracılığıyla vazokonstrüksiyona yol açar. Pulmoner, koroner ve serebral düz kaslar üzerine vazodilatör etki gösterir.

Vazopressin, vasküler yatağın katekolaminlere duyarlılığını arttırmaktadır. Normal kişilerde belirgin vazopressör etkisi yokken, septik hastalarda ve kardiyopulmoner bypass sonrası vazodilatasyona bağlı şokta KB'de artışa yol açtığı gösterilmiştir. Sharshar ve ark. "göreceli vazopressin eksikliği" kavramını ortaya atmışlardır. Katekolaminlerin aksine vazopressin prematürelde hipotansiyona sıklıkla eşlik eden AY'de etkilidir. Hipotansif ADDA prematürelde ilk seçenek olarak kullanılan dopamin ve vazopressinin etkilerinin karşılaştırıldığı küçük randomize kontrollü bir çalışmada (N=20), vazopressine yanıtın dopaminle benzer olduğu, olguların %90'ında KB'nin yükseldiği gözlenmiştir. Vazopressin alan yenidoğanlarda taşikardi ve sürfaktan gereksinimi daha az saptanmıştır. Vazopressin kullanımının katekolaminlerden ayrılmayı kolaylaştırdığı bildirilmiştir. Vazopressinin potansiyel yan etkileri hiponatremi ve

transaminit (karaciğer enzimlerinde nonspesifik yükselme) ve karaciğer nekrozudur. Cochrane derlemesinde (2013) yenidoğanlarda dirençli şok tedavisinde vazopressin kullanımının etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili yeterli veri olmadığı sonucuna varılmıştır.

Terlipressin: Terlipressin, sentetik uzun etkili bir vazopressin analogudur. Vazopressine kıyasla terlipressinin V2'den çok V1 reseptörlerine afinitesi fazladır. Terlipressin endotelial peptidazlar tarafından hızla vazoaaktif lizin-vazopressine dönüşür. Yarı ömrü 6 saat olup vazopressinden (6 dakika) uzundur. Terlipressinin bu farmakokinetik özelliği 4-6 saat arayla, aralıklı dozlarda kullanılmasına olanak sağlar. Terlipressine bağlı mezenterik kan akımında azalma, parmak ve deri iskemisi bildirilmiştir. Günümüzde yüksek doz katekolamin ve steroide rağmen düzelmeyen refrakter şokta vazopressin ve analogu terlipressinin kullanımı giderek artmaktadır.

c) İnotropik ve vazopressör etkililer:

i. Epinefrin

Epinefrin stres durumunda adrenal bez medullasından salınan direk alfa ve beta adrenerjik etkili bir endojen katekolamindir. Alfa-1, alfa-2, beta-1 ve beta-2 reseptörleri uyarır. Düşük dozlarda (0.01-0.1 µg/kg/dk) beta-1 ve beta-2 etkileri baskındır, miyokard kontraktilesini artırır ve periferik vazodilatasyon yapar. Yüksek dozlarda (>0.1 µg/kg/dk) alfa reseptörleri de etkileyerek periferik vazokonstrüksiyonla SVD'yi artırır.

Epinefrin yenidoğan canlandırmasında ve refrakter neonatal hipotansiyonda yaygın olarak kullanılmaktadır. Hipotansif prematürelde epinefrinin dopaminle aynı oranda ortalama KB'yi ve idrar çıkışını artırdığı, ancak epinefrinle atım hacminin ve kalp hızının dahayüksek olduğu gösterilmiştir. Epinefrin dopamine kıyasla prematürelde beyin kan akımını daha fazla artırmaktadır. Bununla birlikte epinefrinin periferik iskemi, taşiaritmi, hiperglisemi ve laktik asidoz gibi yan etkileri daha fazladır. Taşikardi beta-1 reseptör etkisiyle ilişkili iken hiperglisemi ve laktik asidoz hepatik beta-2 reseptör etkisine bağlıdır. Yenidoğan uzmanları arasında mezenterik kan akımını azaltacağı kaygısı olmakla birlikte çalışmalarda prematürelde güvenle kullanılabileceği gösterilmiştir. Heckmann ve ark. epinefrinle tedavi edilen ÇDDA prematürelde 0.05-2.6 µg/kg/dk infüzyon hızlarında 2 saat içinde kardiyovasküler yan etki gelişmeden hipotansiyonun düzeldiğini gözlemişlerdir.

ii. Kortikosteroidler

Hidrokortizon ve diğer steroidler sistemik KB'yi yükseltir

ve katekolamin gereksinimini azaltır. Katekolamin reseptörlerinin sürekli uyarılması reseptör down-regülasyonuna neden olmaktadır. Steroidler bu reseptörlerin up-regülasyonunu sağlamaktadır. Ek olarak steroidler endotelial geçirgenliği ve kapiller kaçağı azaltır, katekolaminleri metabolize eden enzimleri inhibe eder, intraselüler kalsiyum artışıyla miyokard ve düz kaslarda kasılmayı artırır.

Hipotansiyon yönetiminde dopamin 10 µg/kg/dk uygulandığında dozun kademeli olarak 15-20 µg/kg/dk'ya çıkarılması önerilir. Ancak >10 µg/kg/dk dozda az da olsa yanıt yoksa hidrokortizon başlanması erken dönemde düşünülmelidir. Hipotansif ve yüksek doz dopamin (>10 µg/kg/dk) verilen ÇDDA prematürelde "stres dozunda" hidrokortizon verilmesiyle (1 mg/kg/doz, 8 saat arayla veya 2 mg/kg yükleme ardından 0.5 mg/kg, 6 saat arayla idame; 3-5 gün süreyle) vazopressör gereksiniminin azaldığı gösterilmiştir.

Prematürelde göreceli veya mutlak AY giderek daha fazla tanınmaya başlamıştır. Kortizol konantrasyonu gestasyonel yaşla ters orantılıdır. Hasta prematürelde stres durumunda kortizol üretimini artırma kapasitesi düşüktür. İnotrop destek alan hipotansif prematürelde kortizol düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir. Antenatal steroidlerin ADDA prematürelde KB desteği gereksinimini azalttığı bildirilmektedir. Çalışmalarda doğumda rutin profilaktik tek doz 0.2 mg/kg deksametazon veya hidrokortizon verilen ADDA prematürelde yaşamın ilk birkaç gününde KB değerlerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Prematürelde hidrokortizon tedavisinin güvenilirliği ve etkinliği iyi bilinmemektedir. Cochrane derlemesinde (2011), 123 prematüre bebeği içeren 4 çalışmanın sonuçlarına göre hidrokortizonun volüm ve dopamine dirençli şokta hipotansiyonu düzelttiği gösterilmiştir. Ng ve ark. ciddi hipotansiyonu olan AY'li prematürelde tek doz 0.5 mg/kg deksametazon veya 5 gün süreyle 4 saat arayla 1 mg/kg hidrokortizon uygulamasıyla iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Bir retrospektif olgu serisinde (21 prematüre) inotropa dirençli hipotansiyonda 2-6 mg/kg/gün (2-6 dozda) verilen hidrokortizonla KB'nin 2 saat içinde yükseldiği raporlanmıştır. KB'nin 6. saatte pik yaptığı ve inotrop desteğin azaltılmasına rağmen bu etkinin 24 saat devam ettiği gözlenmiştir.

Suda eriyen hidrokortizon ticari olarak "hidrokortizon sodyum süksinat, 50 mg/ml" tozu şeklinde bulunmaktadır. SF veya %5 dekstroza ile 1 mg/ml dilüsyonunda

sulandırıldığında buzdolabında üç gün saklanabilmektedir. Hidrokortizon kortizolün en zayıf farmasötik etkili formudur. Glukokortikoid etki bakımından prednizolon hidrokortizondan 4 kat, deksametazon ise 25 kat daha potenttir. Hidrokortizonun yarı-ömrü 8 saattir. Hidrokortizon tedavisine başladıktan 24-48 saat sonra idrar çıkışı artar, vazopressör gereksinimi azalır. Bu dönemde hidrokortizon dozunun 0.5 mg/kg/doz'a düşürülmesi önerilir. Hidrokortizon üç günden uzun süreli uygulanmadıysa doz azaltılmadan tedavi kesilebilir.

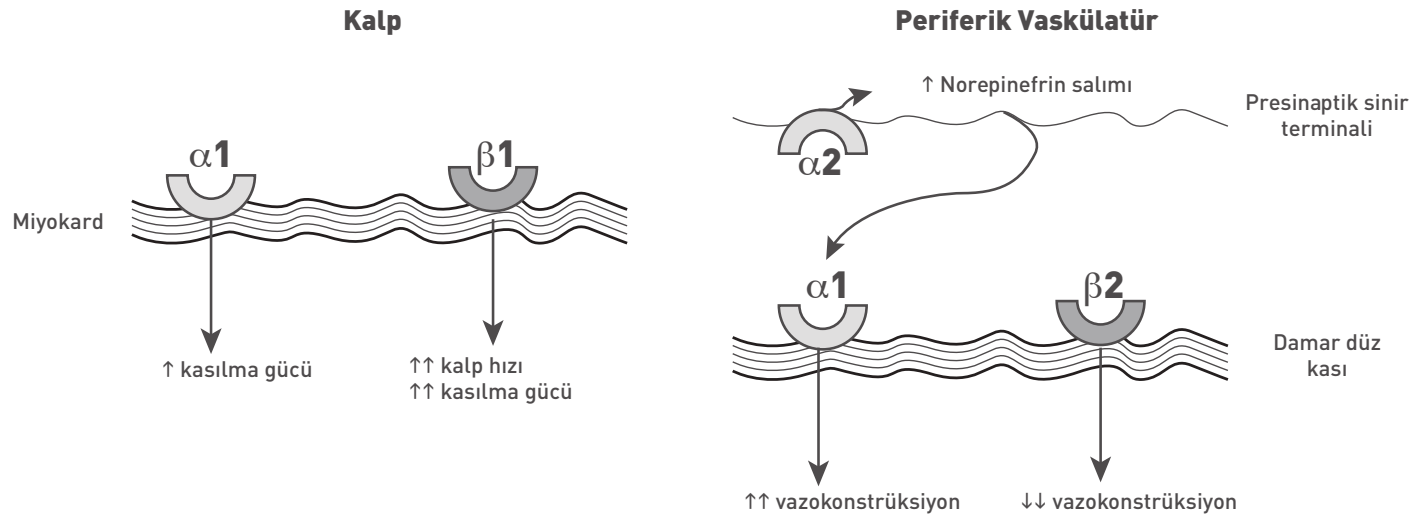
Hidrokortizon yan etkileri ve kontrendikasyonları

Hidrokortizon tedavisinin yan etkileri hipokalemi, abdominal distansiyon, özefajit, yara iyileşmesinde gecikme, peteşi, konvülsiyon, büyümenin baskılanması, hipertansiyon ve hiperglisemidir. Gastrik kanama ve barsak perforasyonu özellikle PDA yönetimi için nonsteroid antiinflamuarlarla

birlikte kullanıldığında görülür. Hidrokortizon sistemik fungal enfeksiyon varlığında kontrendikedir; çünkü hidrokortizonun neden olduğu hiperglisemi *Candida albicans* için uygun ortam hazırlar. Steroidler fagositozu bozar, lenfosit sayısını azaltır, sitokin salınımını engeller ve bu şekilde özellikle prematürelde immün sistemi olumsuz etkiler. Uzun dönem kullanıldığında çoklu sistem komplikasyonları, AY ve nörogelişimsel bozulma gibi yan etkiler ortaya çıkabilir. BPD'de daha yüksek dozların kullanıldığı çalışmalarda fungal enfeksiyonlar, barsak perforasyonu gibi yan etkiler gözlenmiştir.

Görüldüğü gibi çeşitli steroidler farklı dozlarda kullanılmaktadır. Katekolamin dirençli hipotansiyonun tanımlanması ve hidrokortizon başlanması arasında geçen süre merkezlere göre farklılık göstermektedir. Uzun dönem sonuçlarla ilgili veriler yetersizdir.

Şekil 14.1: Kalp ve periferik damar yatağında baskın olarak bulunan adrenoreseptörlerin dağılımı (Giesinger RE, et al.).



$\alpha 1$ (alfa-1) reseptörleri hem kalp hem de damar düz kasında bulunur; inotropik ve vazokonstrüktör etki yaparlar. $\alpha 2$ (alfa-2) reseptörleri presinaptik uçtan norepinefrin salınımını uyarırlar; $\alpha 1$ aracılı vazokonstrüksiyon yaparlar. $\beta 1$ (beta-1) reseptörleri miyokarda bulunur; inotropik ve kronotropik etki gösterirler. $\beta 2$ (beta-2) reseptörleri damar düz kasında bulunur ve vazodilatasyon yaparlar.

Tablo 14.1: Yenidoğanlarda kullanılan inotrop/vazopressörler ve etkileri

İlaç	Farmakoloji	Fizyolojik etkisi	Doz	Pratik bilgi
Dopamin	D1, D2, alfa-1, beta-1	Kontraktilite ve vasküler direnci artırır. Düşük dozlarda dopamin vazodilatör (dopaminerjik ve beta reseptör etkisi), yüksek dozlarda vazokonstrüktör.	5-20 µg/kg/dk	Vazokonstrüksiyon; uzun damar yolu kullanılmalıdır; santral damar yolu gerekebilir.
Dobutamin	Alfa-1, beta-1, beta-2	Vasküler direnci artırmadan kontraktiliteyi artırır. Beta reseptör etkisi güçlü: vazodilatasyon, taşikardi ve kronotropi.	5-20 µg/kg/dk	Periferik yoldan verilebilir.
Epinefrin	Alfa-1, alfa-2, beta-1, beta-2 agonist	Kontraktiliteyi artırır (yüksek dozlarda vasküler direnci artırır) beta reseptörler üzerine etkisi alfa etkisinden fazla olduğu için kalp hızı ve kontraktiliteyi artırarak kan basıncını yükseltir. Dopamin ve dobutamin, epinefrin ve norepinefrinden daha az potenttir. Hepsi taşikardi yapabilir. Yüksek dozlarda reseptör duyarsızlığı gelişebilir.	0.01-0.3 µg/kg/dk	Vazokonstrüksiyon; uzun damar yolu kullanılmalıdır; santral damar yolu gerekebilir.
Norepinefrin	Alfa-1, alfa-2, beta-1 agonist	Alfa reseptörler üzerine etkili, kardiyak debiyi etkilemeden periferik vazokonstrüksiyonla kan basıncını yükseltir. Pulmoner vazodilatasyon.	Başlangıç: 0.02-0.1 µg/kg/dk Maksimum: 1.0 µg/kg/dk	Vazokonstrüksiyon; uzun veya santral damar yolu gerekir
Vazopressin	Tubulerlerde antidiüretik hormon agonisti	Pulmoner vazodilatasyon, sistemik vazokonstrüksiyon. Ciddi hipotansiyonda, bazal vazopressin düzeylerini yükseltebilir.	0.01 - 0.36 Ünite/kg/saat	Hiponatremi, transaminüt. Vazokonstrüksiyon; uzun veya santral damar yolu gerekir
Terlipressin	Vazopressin analogu	Pulmoner vazodilatasyon, sistemik vazokonstrüksiyon. Vazopressine kıyasla V2'den çok V1 reseptörlerine afinitesi fazladır.	12 saat arayla 7 µg/kg/doz, veya 4 saat arayla 2 µg/kg/doz,	Hiponatremi, transaminüt. Vazokonstrüksiyon; uzun veya santral damar yolu gerekir
Hidrokortizon	-		2 mg/kg yükleme, 0.5-1 mg/kg/doz, 6-8 saat arayla, 3 veya 5 gün	Kurtarma tedavisinde mi yoksa primer tedavide mi kullanılması gerektiği kesin değil
Milrinon	Fosfodiesteraz III inh.	Miyokard kontraktilitesini artırır, periferik vazodilatasyon yapar.	75 µg/kg yükleme (mecburi değil) 0.3-0.9 µg/kg/dk idame	Sıcak şokta, periferik vazodilatasyon yapacağı için tansiyonu düşürebilir
Levosimendan	Kalsiyum duyarlılaştırıcı, fosfodiesteraz III inh.	Miyokard kontraktilitesini artırır, periferik vazodilatasyon yapar.	0.05-0.4 µg/kg/dk, 24-72 saat süreyle	Sıcak şokta, periferik vazodilatasyon yapacağı için tansiyonu düşürebilir

Veri kaynağı: Turner MA, Baines P, 2011.

Pratik noktalar

- Hipotansiyon tedavisinde KB yükseltmek isteniyorsa ilk seçenek dopamin olmalıdır. Başlangıç dozu 5 µg/kg/dk olmalı ve hemodinamik yanıtla göre gerektiğinde maksimum 15-20 µg/kg/dk'ya kadar artırılmalıdır.
- Volüm genişletici ve dopamine yanıtı olmayan hipotansiyonda tedaviye dobutamin (5-20 µg/kg/dk) eklenmesi yararlı olabilir.
- Dopamin ve dobutaminin etkileri karşılaştırıldığında morbidite ve mortalite oranlarında fark bulunmamakla birlikte dopaminin KB'yi yükseltici etkisi daha güçlüdür.
- Dopamin dozu 10-15 µg/kg/dk'ya artırıldığı halde yanıt alınamıyorsa fonksiyonel EKO ile değerlendirme yapılması tedavide yol gösterici olabilir.
- Vazopressör ilaçlar hem kronotropik hem inotropik etki gösterir. KB'nin yükselmesi organ perfüzyonunun düzeldiği anlamına gelmez.
- Milrinon ve levosimendan inodilatör etkilidir; sıcak şokta ve diyastolik hipotansiyon varlığında periferik vazodilatasyon yapacağı için dikkatli kullanılmalıdır.
- Yüksek doz inotropiklere yanıtı olmayan hipotansiyonda hidrokortizon, epinefrin ve vazopressin verilmesi düşünülmelidir.
- Steroidlerin kısa ve uzun dönem yan etkileri dikkate alınmalıdır.

15. NEONATAL HİPOTANSİYON/ HEMODİNAMİK BOZULMANIN NEDENE YÖNELİK TEDAVİSİ

Bir hastada ortalama KB değeri <3. persentil iken aşağıdaki sistemik dolaşım bozukluğu belirtileri varsa antihipotansif tedavi düşünülmelidir.

- Laktik asidoz: Kan laktat düzeyi >2.8 mmol/L (25 mg/dl)
- Oligüri: Son 12 saatte idrar çıkışı <1 ml/kg/sa
- Kapiller dolun zamanı >3 sn ve/veya periferik nabızların zayıf alınması

Tedavi dokulara oksijen ulaştırılmasını düzelterek ortalama KB'yi sağlamaya yöneliktir. Süreçte hipotansiyona neden olan mekanizmalar dikkate alınmalıdır. İlk 72 saatte bebeğin gestasyon yaşı önemlidir. Bu postnatal geçiş döneminde preterm bebeklerde DA ve FO'ya bağlı şantlar, serebral hemodinamiyi etkileyen pH, CO₂ gibi faktörler, sistemik vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon, sistemik kan akımı düzeyi (kardiyak debi), sistemik ve serebral hemodinamikler arasındaki denge hipotansiyon

yönetiminde önemlidir. Bu dönemde sistemik kan akımının yetersiz olmasının asıl nedeni kord klemplenmesi sonrası düşük dirençli plasentanın devre dışı kalmasıyla artan SVD'ye karşı immatür miyokardın pompa gücünün yetersiz olmasıdır. Geçiş döneminin 36. saatinden sonra düşük olan sistemik kan akımının giderek normalleşmesiyle klinik düzelme gözlenir. Hedef KB düzeyini belirlemede ve inotrop seçiminde fonksiyonel EKO değerlendirmesi önemlidir.

a) Erken postnatal geçiş dönemindeki pretermelerde bozulmuş hemodinamik dengeye yaklaşım:

Tablo 15.1-2'de ÇDDA bebeklerde hipotansiyon yönetimi rehberinde yer alan kanıta dayalı öneriler görülmektedir. Şekil 15.1'de Postnatal ilk 72 saatteki pretermelerde bozulmuş hemodinamik dengenin yönetimi algoritması görülmektedir.

Tablo 15.1: Kanıt düzeylerinin açıklaması

Kanıt düzeyleri	Kanıtlar
I	Sistemik değerlendirmeler veya tüm değerli randomize kontrollü çalışmaların metaanalizine dayalı kanıtlar ya da randomize kontrollü çalışmaların sistemik değerlendirilmesi sonucu kanıta dayalı klinik uygulamalar rehberi
II	En az bir iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışma
III	Randomizasyon olmaksızın kontrollü çalışma
IV	İyi tasarlanmış olgu kontrollü kohort çalışma
V	Tanımlayıcı ve niteliksel sistemik değerlendirmeler
VI	Tek bir tanımlayıcı ve niteliksel sistemik değerlendirme
VII	Otorite ya da uzman komitelerin görüşleri

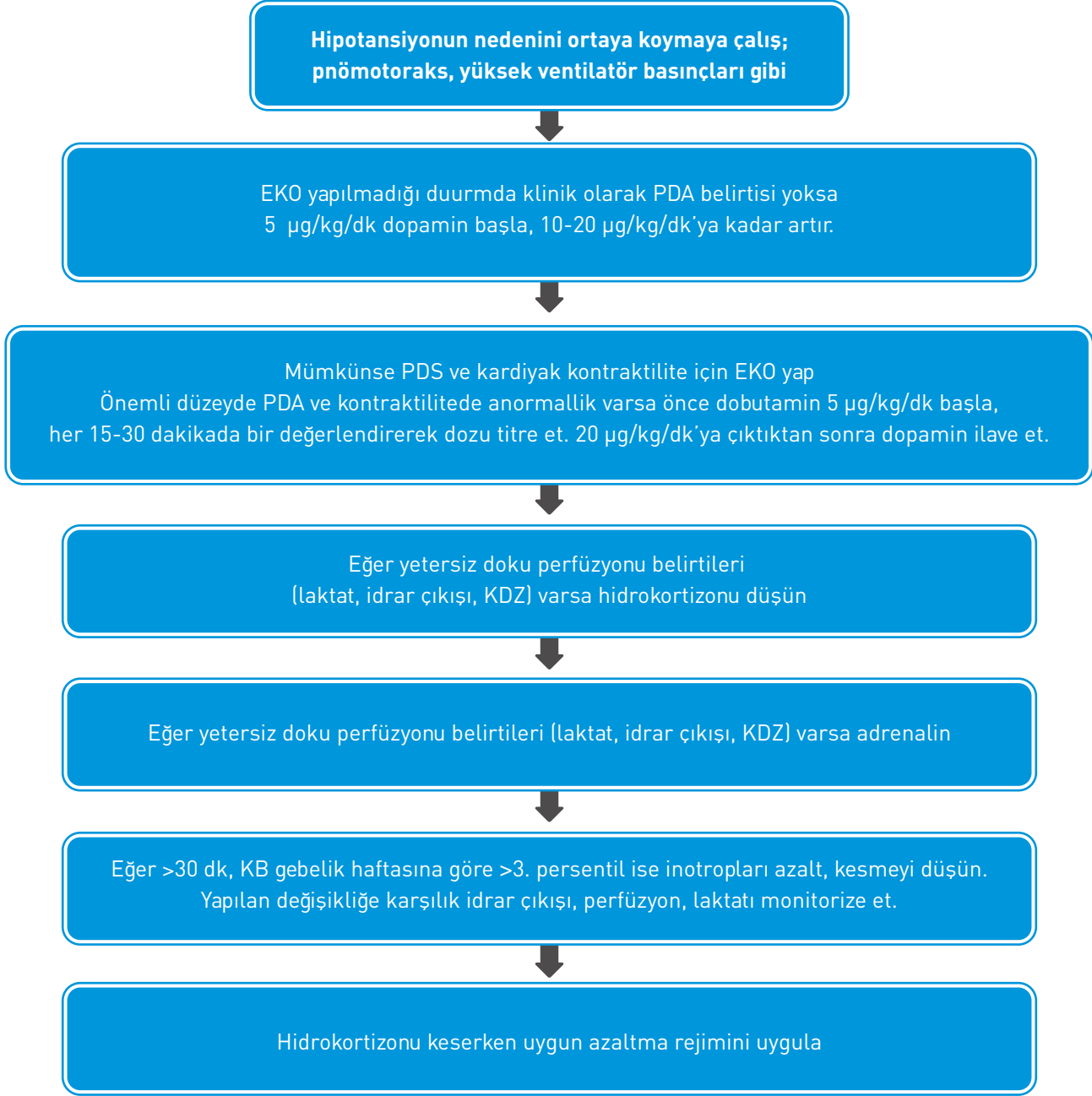
Tablo 15.2: ÇDDA prematüre bebeklerde (<72 saat) kanıta dayalı öneriler

Öneriler	Kanıt düzeyi
1 ÇDDA'da etioloji bilindiği sürece hipotansiyon tedavisi ona yönelik olmalıdır. Gerekçe: Genel olarak uzmanlar KB'nin uygun tedavi edilebilmesi için hipotansiyona yol açan primer faktörün tanımlanması konusunda hemfikirdir.	VII
2 Genel olarak hipotansiyonu olan ÇDDA bebeklerde erken dönemde %0.9'luk NaCl, TDP, albümin ve kan ile hacim genişletilmesi önerilmemektedir. Gerekçe: Hipotansiyonu olan ÇDDA bebeklerin hacim ekspansiyonundan ve hangi tipinden yararlanacaklarına dair yeterli kanıt yoktur. Hipotansif olan ÇDDA bebeklerin çoğu hipovolemik değildir, dolaşımdaki kan hacimleri normaldir.	I VII
3 Plasenta previa, ablasyo, umbilikal korddan kan kaybı olmuş, fetal anemisi ya da fetal-maternal transfüzyonu olmuş ÇDDA bebeklere %0.9'luk NaCl, ringer laktat ya da 0 Rh(-) kan 5-10 dk. içinde başlangıç dozu olarak 10 ml/kg verilebilir. ÇDDA bebeklerde albümin hacim genişletici olarak önerilmez. Gerekçe: Kan kaybı kanıtı olan ÇDDA bebeklerde etkin kan hacmi azalmış olabilir, hipotansiyonla sonuçlanabilir. Hipovolemik bir bebekte hacim genişletici normal intravasküler hacmi sağlar, önyükü ve kardiyak debiyi artırır.	VII
4 Hipotansiyon nedeni bilinmediği zaman ÇDDA bebeklerde dopamin, optimum hemodinamik cevabı sağlayacak şekilde titre edilerek, dobutamin öncesi tek başına tercih edilmelidir. Gerekçe: Prematüre bebeklerde hipotansiyonun tedavisinde dopamin dobutaminden daha etkilidir. Dopamin ağır periventriküler kanama, periventriküler lökomalazi ya da taşikardi insidansını etkilememektedir. Dikkatli basamaklı artış anormal nörolojik bulgu, ölüm, serebral palsy ya da ağır gelişimsel gerilikle ilişkili bulunmamıştır.	I III
5 ÇDDA bebeklerde kordonun klemplenmesi sonrası düşük dirençli plasentanın devre dışına çıkmasıyla ani artış gösteren vasküler dirence karşı immatür miyokardın pompa gücünün yetersiz kalması sonucu gelişen hipotansiyon ve ön beyin vasküler yapısında vazokonstrüksiyon varsa KB'yi yükseltmek için ilk seçenek dobutamin olmalıdır. Dobutamin başladıktan sonra da KB düşerse tedaviye dopamin eklenmelidir. Gerekçe: Dobutamin tedavisinde basamaklı gidişle sistemik vazodilatasyonla kardiyak debinin artacağı uzmanlarca öngörülse bile 1 günlük ÇDDA bebekte dobutaminin vazodilatasyon sağlayacağına dair kanıt yoktur. Yüksek doz dopamin kullanılması bu hastalarda vazokonstrüksiyonu daha da artırarak sistemik kan akımını azaltır ve kardiyak debiyi düşürür.	I VII
6 Eğer preterm bebeklerde hipotansiyon infeksiyon ile ilişkili ise ilk sırada dopamin düşünülmeli, dopamin etkisiz ise epinefrin başlanmalıdır. Epinefrin vazokonstrüksiyonu artıracığı gibi miyokard fonksiyonunu da artırır. Gerekçe: İnfeksiyonla ilişkili hipotansiyon primer olarak vazodilatasyonla oluşur. Bu nedenle vazopressör ya da inotropik bir ajan vazokonstrüksiyon yaptığı gibi miyokard fonksiyonlarını da artıracaktır.	VII
7 Epinefrin hipotansif ÇDDA bebeklerde KB'yi artırmada dopamin kadar etkilidir, fakat sistemik kan akımı üzerine olan etkileri konusundaki bilgiler sınırlıdır. Gerekçe: Düşük doz epinefrinin güçlü beta, düşük alfa adrenerjik etkisi vardır; kardiyak debi ve KB'yi artırır. Dikkatli basamaklı artış hipotansif ÇDDA bebeklerde anormal nörolojik bulgu, ölüm, serebral palsy ya da ağır gelişimsel gerilikle ilişkili bulunmamıştır.	II
8 ÇDDA bebeklerde hidrokortizon kullanımı dopamin kadar etkilidir, fakat uzun dönem sonuçlarına ait veriler yetersizdir. Refrakter hipotansiyonu olan bebekler için saklanmalıdır. İndometazin ile birlikte verilmemeli, hidrokortizon verileceği zaman bazal kortizol değerine bakmak için örnek ayrılmalıdır. Gerekçe: Hidrokortizon hipotansiyonu düzeltir, doku perfüzyonunu artırır, iskemik doku hasarından korur. Bununla beraber hidrokortizonun nörogelişimsel ve uzun dönem etkileri bilinmemektedir. Bazal serum kortizol değerlerinin düşük oluşu hangi bebeklerin yararlanacağını belirleyebilir. Bir çalışmada kortizol düzeyi ortalanca değerlerin altında olan bebeklerde hidrokortizon tedavisinin BPD'siz sürviyi artırdığı gösterilmiştir.	I II V VI VII
9 Tek doz deksametazonla hipotansif ÇDDA bebeklerde KB'yi artırabilir, fakat postnatal ilk birkaç günde verildiğinde nörogelişimsel olumsuz sonuçları nedeniyle önerilmez. Deksametazonun kısa ya da uzun dönem kısmen yüksek dozlarda kullanımının santral sinir sistemi üzerine olumsuz etkileri gösterilmiştir. Gerekçe: Deksametazonun kısmen yüksek dozlarda uzun ve kısa dönem kullanıldığı birçok çalışmada santral sinir sistemi gelişimi üzerine önemli etkileri olduğu gösterilmiştir. Hipotansiyon için bu dönemde düşük dozlarda kısa dönem kullanımı önerilmez.	I II VII
10 Halen hipotansif ÇDDA bebeklerde milrinon kullanımını destekleyen kanıt yoktur. Gerekçe: ÇDDA bebeklerde milrinon ve plasebonun karşılaştırıldığı çift kör randomize kontrollü bir çalışmada düşük sistemik kan akımını önlemediği gösterilmiş, herhangi bir yan etki bildirilmemiştir.	II
11 Dopamin ya da diğer vazopressör-inotropoların ÇDDA bebeklerde PDA ilişkili hipotansiyon tedavisinde kullanımı için araştırmalar kısıtlıdır. Gerekçe: Sadece gözlemsel bir çalışmada hipotansiyonu ve PDA'sı olan ÇDDA bebeklerde dopaminin PVD'yi artırdığı ve böylelikle soldan sağa şanti azaltarak KB'yi ve sistemik kan akımını artırdığı bildirilmiştir. Sistolik fonksiyonu iyileştirmek için dobutamin tercih edilmelidir.	VI VII

Veri kaynağı: Vargo L., Seri I., 2011.

66 BPD: Bronkopulmoner displazi, ÇDDA: Çok düşük doğum ağırlıklı, KB: Kan basıncı, PDA: Patent duktus arteriyozus

Şekil 15.1: Postnatal ilk 72 saatteki pretermelerde bozulmuş hemodinamik dengenin yönetimi



EKO: Ekokardiyografi, KB: Kan basıncı, KDZ: Kapiller dolum zamanı, PDA: Patent duktus arteriyozus

b) Term/Geç preterm ve >72 saat pretermelerde bozulmuş hemodinamik dengeye yaklaşım:

Term bebeklerde hipotansiyon etiyolojisi preterm bebeklerden farklıdır. Tedavi yaklaşımını belirlerken altta yatan hastalığı bilmek dışında KB düşüklüğünün sistolik, diyastolik, sistolik+diyastolik hipotansiyon olup

olmadığının bilinmesi patofizyolojiyi belirlemede katkı sağlar. Tedavi seçiminin “önyük düşükse sıvı tedavisi, SVD düşükse vazopressör, sol ventrikül performansı bozursa inotrop verilmeli” şeklinde yönetimi yanıtıcı olabilir. Tablo 15.3’de Sistolik, diyastolik ve kombine hipotansiyon patofizyolojisi ve nedenleri görülmektedir.

Tablo 15.3: Sistolik, diyastolik ve kombine hipotansiyon patofizyolojisi ve nedenleri

Hipotansiyon	Patofizyoloji	Nedenleri
Sistolik KB <3. persentil	Sol ventrikül vuru hacmi düşük	PPHN Septik (soğuk) şok Kardiyojenik şok
Diyastolik KB <3. persentil	Sistemik vasküler direnç düşük	Sistemik hipovolemi Sıcak şok PDA
Sistolik ve diyastolik KB <3. persentil	+/- kalbin sistolik fonksiyonu bozuk	Öncesinde sistolik KB ↓ PPHN Kardiyojenik şok Öncesinde diyastolik KB ↓ Hipovolemi veya sıcak şok PDA

KB: kan basıncı, PDA: Patent duktus arteriyozus, PPHN: persistan pulmoner hipertansiyon

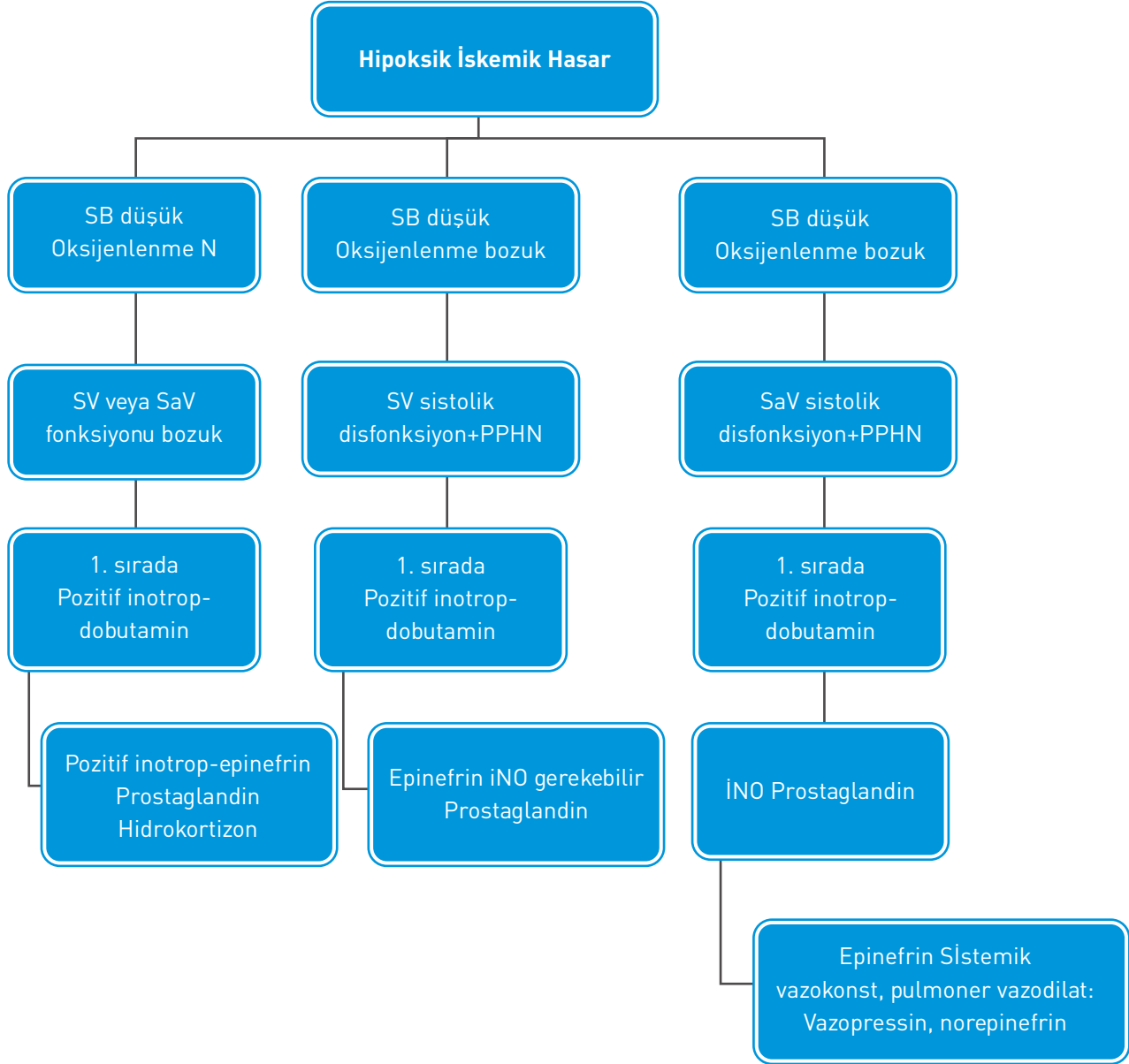
c) Perinatal hipoksik-iskemik hasarda bozulmuş hemodinamik dengeye yaklaşım:

- HİE’li olguların üçte birinde geçici miyokard iskemisi olur. Miyokard iskemisi de düşük sistolik performans ve kardiyak debiye yol açar.
- Terapötik hipotermi sırasında periferik vazokonstriksiyon gelişir, diyastolik basınç artar ve hipotansiyon

maskelenir. Bu durumda periferik direnci artırmadan miyokard performansını artıran kardiyovasküler ajanlar (dobutamin vb.) tercih edilmelidir (Şekil 15.2).

- Hipoksi-iskemiye kardiyovasküler performansı etkileyen PH ve AY gibi diğer morbiditeler eşlik edebilir.

Şekil 15.2: Perinatal hipoksik-iskemik hasarda bozulmuş hemodinamik dengeye yaklaşım



SB: sistolik arter basıncı, SV: sol ventrikül, SaV: sağ ventrikül, DB: diyastolik arter basıncı

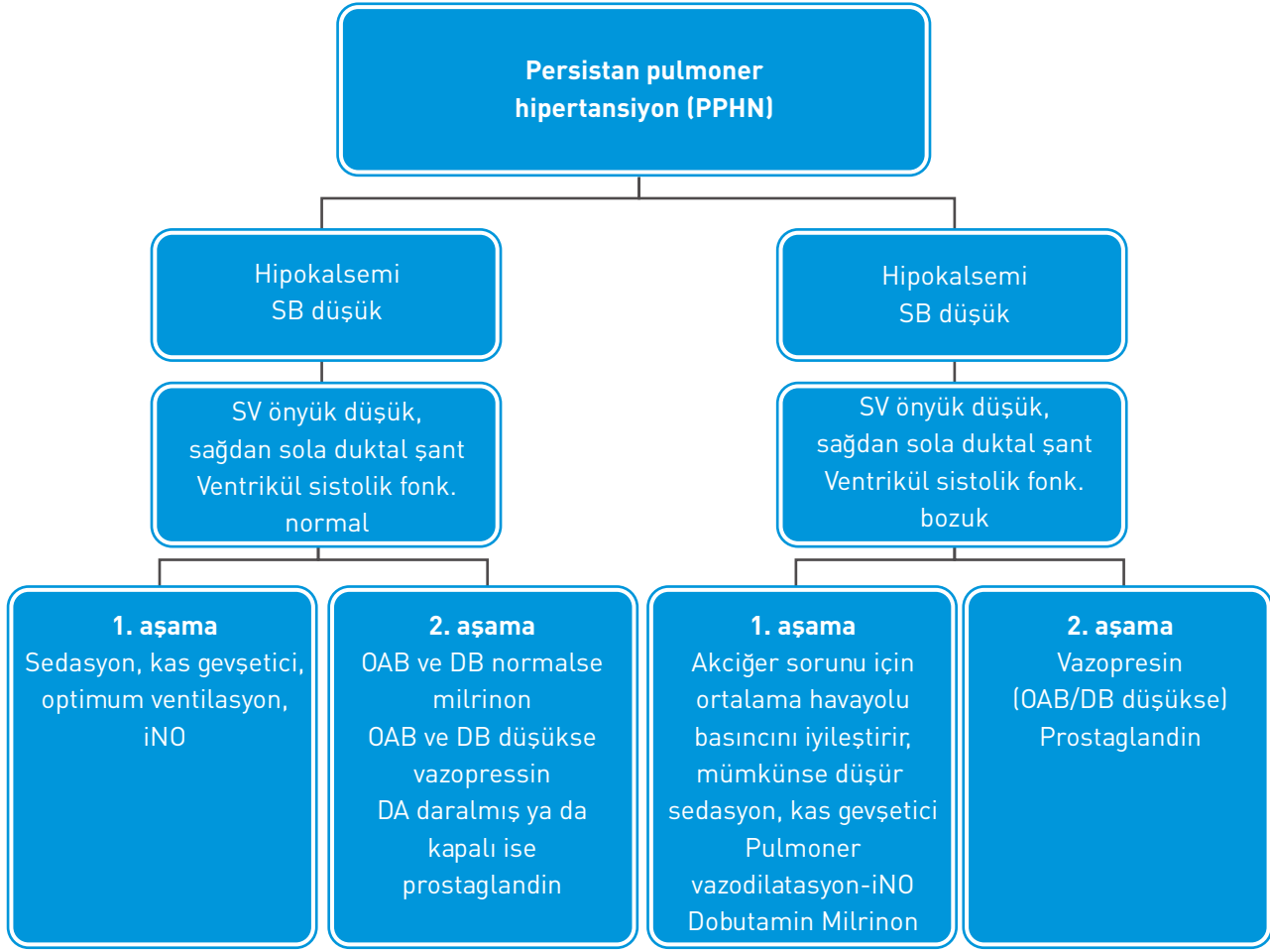
d) Persistan pulmoner hipertansiyonda bozulmuş hemodinamik dengeye yaklaşım:

Tedavinin hedefi, PVD'yi düşürmek ve sağ ventrikül sistolik fonksiyonunu iyileştirmek olmalıdır (Şekil 15.3).

- PVD'yi düşürmek için iNO, milrinon (inotropiyi artırabilir)
- Atriyal dolum basıncını iyileştirmek (önyük) için vazopressin (PVD'yi düşürebilir)

- Miyokardın sistolik performansını artırmak için dobutamin verilmelidir.
- Eğer sağ ventrikül disfonksiyonu varsa ve yapacak bir şey kalmamışsa duktus kapalı ya da daralmış ise PGE1 infüzyonu ile duktusun açılması düşünülmelidir.

Şekil 15.3: Persistan pulmoner hipertansiyonda bozulmuş hemodinamik dengeye yaklaşım



DB: Diyastolik basınç, iNO: inhale nitrik oksit, OAB: Ortalama arteriyel basınç, PPHN: Persistan pulmoner hipertansiyon, SB: Sistolik basınç

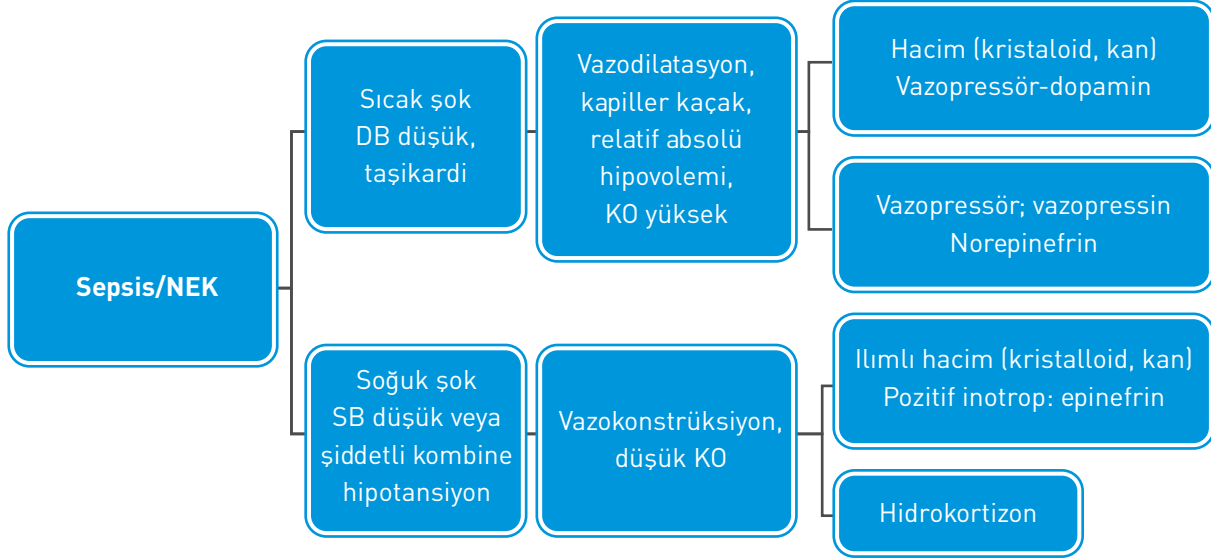
e) Sepsis/ NEK'te bozulmuş hemodinamik dengeye yaklaşım Septik (soğuk) şokta tedaviye yaklaşım:

- Miyokardın sistolik performansını artırmak için dobutamin, epinefrin (önyükü artırabilir)
- Sepsis tedavisi verilmelidir.

Septik (sıcak şokta) tedaviye yaklaşım

- Dolum basıncı/önyük optimize edilmeli, 2 kez 10ml/kg sıvı bolusu verilmelidir.
- Yeterli sıvı hacmi sağlandıktan sonra SVD'yi artıran ilaçlar (dopamin, norepinefrin, vazopressin) tercih edilmelidir (Şekil 15.4).

Şekil 15.4: Sepsis/NEK'te patofizyoloji ve bozulmuş hemodinamik dengeye yaklaşım



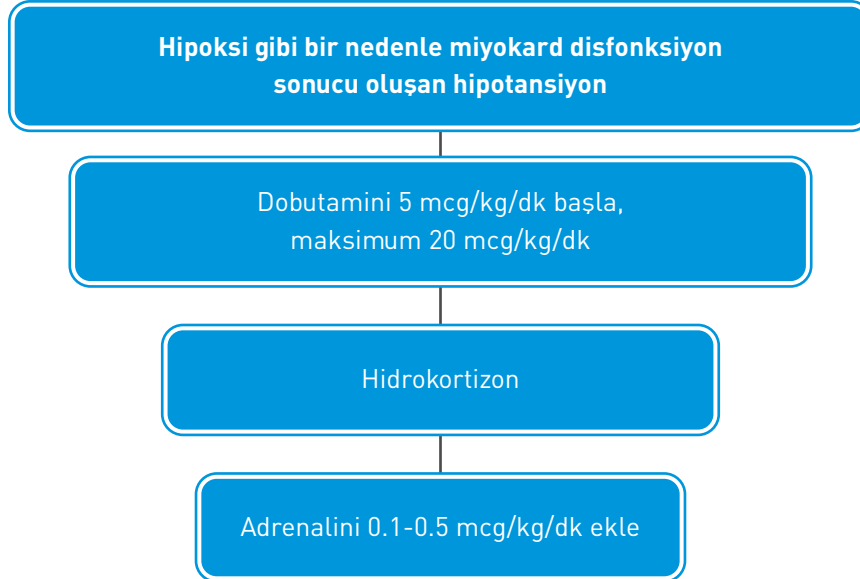
SB: Sistolik basınç, DB: Diyastolik basınç, KO: Kardiyak output (debi)

f) Kardiyojenik şokta bozulmuş hemodinamik dengeye yaklaşım:

- Kardiyak fonksiyonları destekleyen ve ardyükü azaltan ilaçlar (dobutamin ve düşük doz adrenalini) tercih edilmelidir.

- Kalbin ritmi kontrol edilmelidir (aritmiyi dışlayın)
- Miyokardın sistolik performansı artırılmalıdır; dobutamin, epinefrin (Şekil 15.5)

Şekil 15.5: Miyokard disfonksiyonu sonucu gelişen hipotansiyonda genel tedavi yaklaşımı

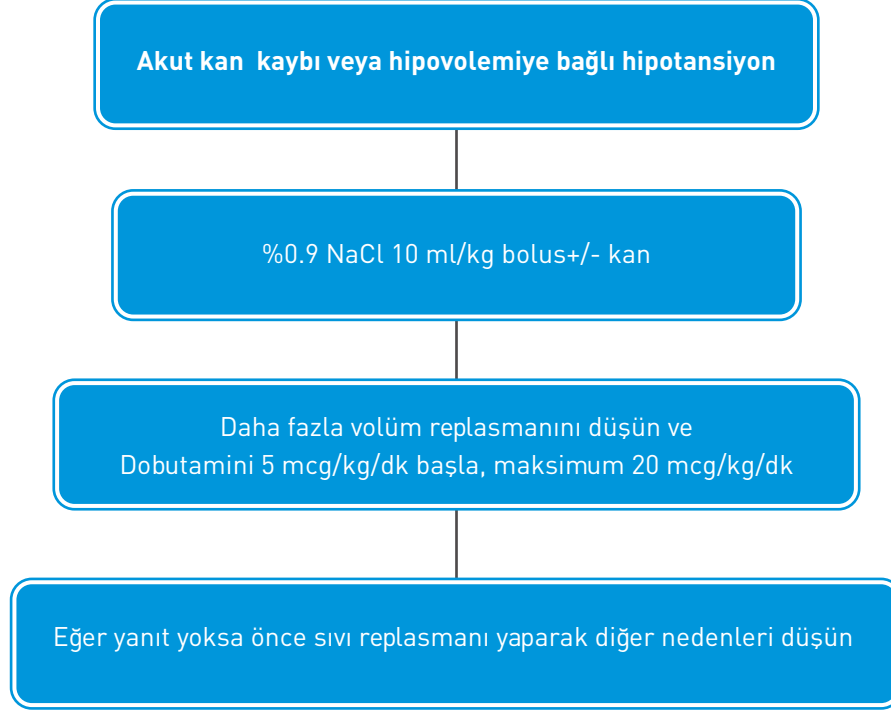


g) Sistemik hipovolemide bozulmuş hemodinamik dengeye yaklaşım:

- Önyük optimize edilmeli (2 kez 10ml/kg sıvı bolusu)

- Yeterli sıvı hacmi sağlandıktan sonra SVD'yi artıran ilaçlar (dopamin, norepinefrin, vazopressin) tercih edilmelidir (Şekil 15.6).

Şekil 15.6: Akut kan kaybı veya hipovolemiye bağlı hipotansiyonda genel tedavi yaklaşımı



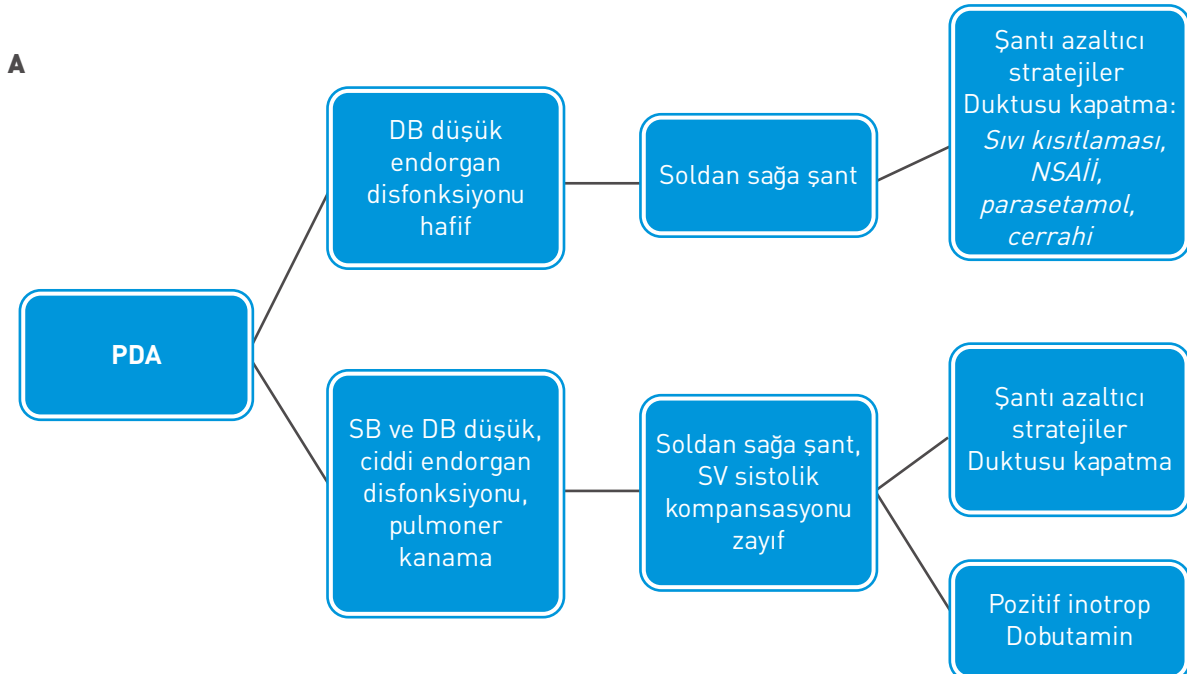
h) PDA'ya bağlı bozulmuş hemodinamik dengeye yaklaşım

- Duktusu kapatma stratejilerini uygulayın (ibuprofen, parasetamol/cerrahi)
- Akımı sınırlayıcı stratejiler uygulayın (permisif

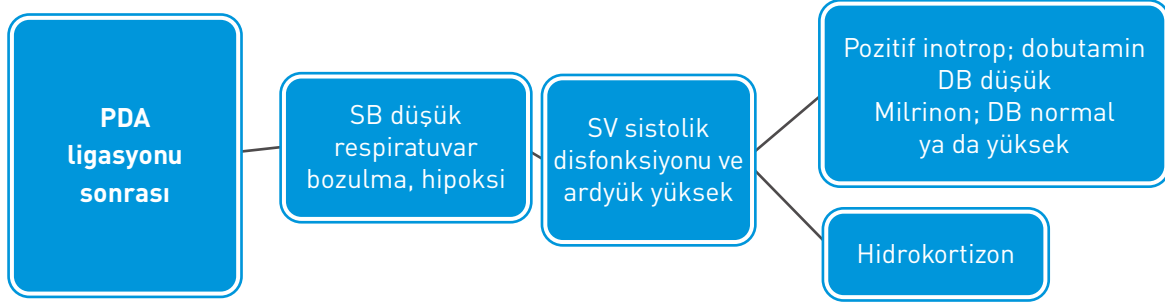
hiperkapni, yüksek PEEP)

- Sol ventrikül sistolik fonksiyonunu artırın (dobutamin)
- İnotropa dirençli şokta AY akla gelmeli
- Anemi varsa eritrosit süspansiyonu ile transfüze edin (Şekil 15.7).

Şekil 15.7: PDA'da patofizyoloji ve bozulmuş hemodinamik dengeye yaklaşım



B



A: Ligasyon öncesi B: Ligasyon sonrası

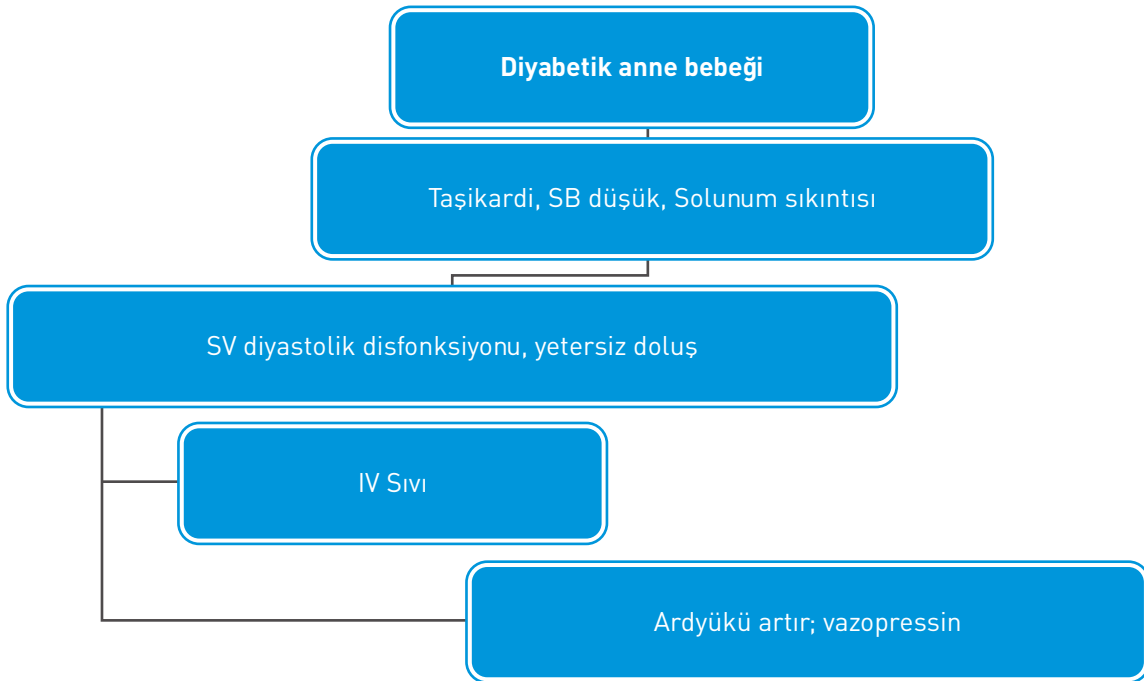
DB: diyastolik basınç, NSAİİ: non-steroid antiinflatuvar, PDA: patent duktus arteriyozus, SB: sistolik basınç, SV: sol ventrikül

i) Diyabetik anne bebeklerinde bozulmuş hemodinamik dengeye yaklaşım:

- Diyabetik anne bebeklerinde septal hipertrofi sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna yol açar.
- Bu yenidoğanlarda sol atriyum basıncı yüksek tutulmalıdır (optimum); pulmoner kan akımının düşmesi tolere edilemez. Pulmoner venöz dönüş bozulursa atım hacmi azalır, kardiyak debiyi artırmak için taşikardi gelişir.

- Ekzojen inotrop verilmesi sol ventrikül doluş süresini kısaltacağı için tabloyu daha da ağırlaştırır; taşikardi yapan ilaçlardan ve pozitif inotroplardan kaçınılmalıdır.
- Sol kalp önyükünü artıran ve sistemik vazokonstriksiyon yapan ilaçlar (vazopressin vb.) tercih edilmelidir (Şekil 15.8).
- Uzun dönem tedavide selektif beta blokerler (esmolol vb.) kullanılabilir.

Şekil 15.8: Diyabetik anne bebeğinde patofizyoloji ve bozulmuş hemodinamik dengeye yaklaşım



IV: İntravenöz, SB: Sistolik basınç, SV: Sol ventrikül

16. İNOTROP/VAZOPRESSÖR TEDAVİ BAŞLANAN HİPOTANSİF HASTANIN İZLEMİ

Tedavinin amacı sadece sayısal olarak normal bir KB elde etmek değil organ perfüzyonunu düzeltmek olmalıdır. Bu nedenle hasta, tedaviye başlama kararımız üzerinde etkili olan klinik parametreler, biyokimyasal belirteçler, doku oksijenizasyonu-NIRS verileri, hedefe yönelik EKO ile tedavi süresince ve tedaviyi sonlandırma aşamasında da periyodik olarak değerlendirilir (Şekil 15.9).

Doku perfüzyonunun izleminde kullanılan klinik ve laboratuvar veriler:

- Kapiller dolum zamanı- >3 sn?
- Periferik dolaşım bozukluğu-kutis marmorata?
- Kalp atımı hızı-taşikardi?
- Saatlik idrar akımı-oligüri?
- Kan laktat düzeyi- >2.8 mmol/L (25 mg/dl)?
- FENa, kreatinin
- Biyobelirteçlerden NT-proBNP ve BNP kardiyak fonksiyonları değerlendirmede yararlı olabilir. Karaciğer enzimleri (ALT, AST, GGT), kardiyak enzimler (troponin, kreatin kinaz) hipoksi sonucu gelişen organ hasarında artar.
- Kardiyovasküler ve oksijen desteğine yanıt vermeyen bebeklerde adrenal fonksiyonlar değerlendirilmelidir.
- Respiratuvar fizyolojinin arteriyel kan gazları, akciğer grafileri, akım-hacim eğrileri, alveolo-arteriyel oksijen dağılımı (AaDO₂) ve oksijenasyon indeksi ile değerlendirilmesi de hemodinamik dengenin bir

parçasıdır. PH değerlendirmesinde ve izleminde hedefe yönelik EKO önemlidir.

NIRS monitorizasyonu yapılan hastalarda tedavi ile DOİ'nin %55-%85 ve FOE'nin %15-33 arasında olup olmadığı izlenmelidir.

- Düşük DOİ ile birlikte, FOE'nin yüksek oluşu her zaman kötüdür.
- DOİ'nin normal olması her zaman "iyi" anlamına gelmez.
- DOİ'nin yüksek oluşu ile düşük FOE genellikle kötüdür.

Hedefe yönelik EKO eğitimi ve yeterli deneyimi olan kişilerce EKO yapıldığında, tedavi öncesi ve sonrası bulgular karşılaştırılarak tedaviye yanıt objektif olarak gözlenebilir. Bu şekilde, patofizyoloji değerlendirilebileceği için ilaç seçimi, doz ayarlaması, tedaviyi sürdürme ya da sonlandırma aşamalarında karar vermek kolaylaşır.

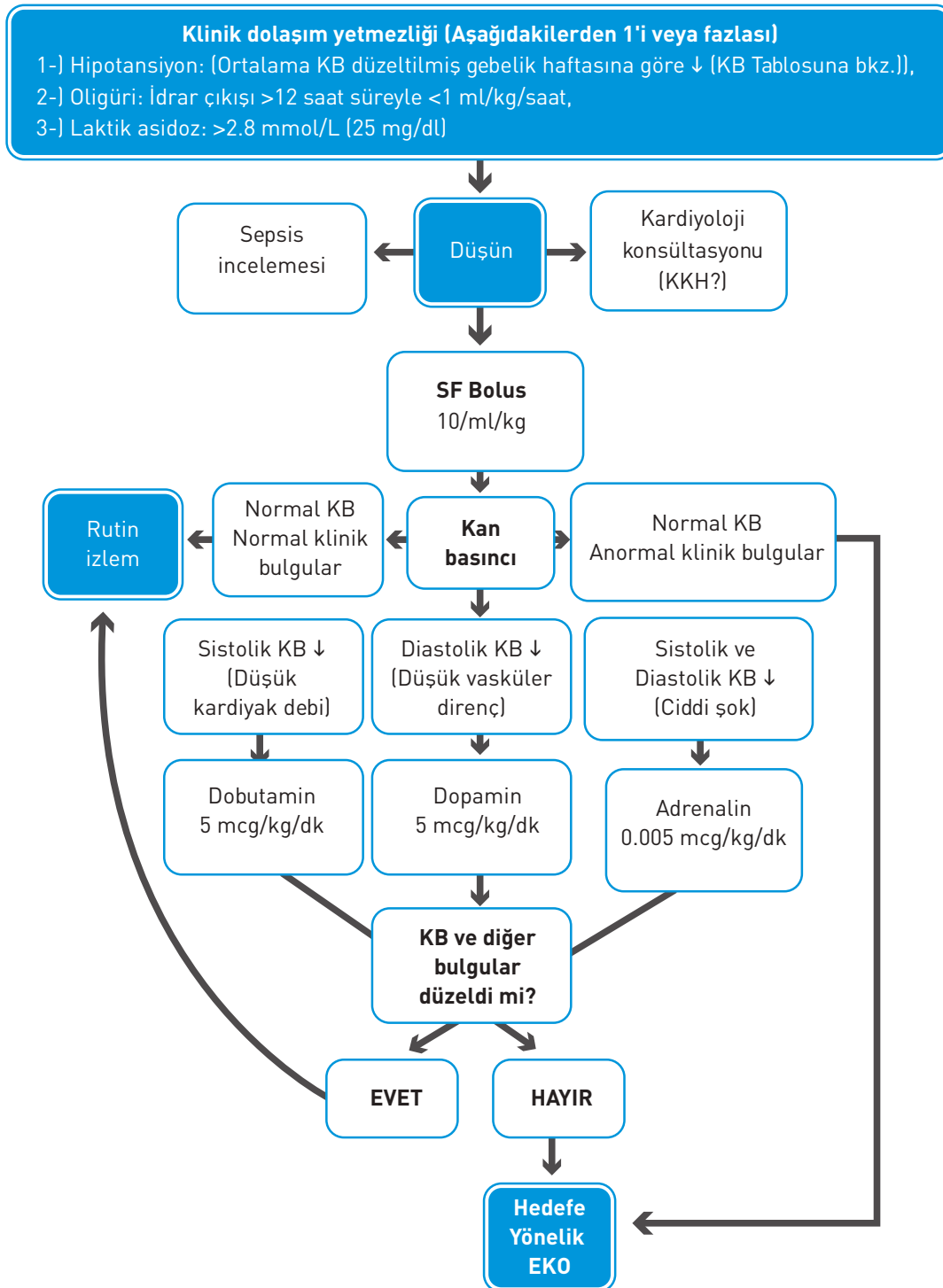
Çoklu tedavi alan (inotrop, vazopressör) alan hastalarda, hemodinamik stabiliteyi sağladıktan sonra ilk olarak hangi ilacın azaltılacağı altta yatan klinik tabloya göre değişir. Sorunun miyokard performansında mı, SVD'de mi yoksa PVD ile mi ilgili olduğu önemlidir. Örnek olarak dopamin, dobutamin almakta olan bir hastada sorun düşük miyokard performansı ise öncelikle dopaminin kesilmesi düşünülür. KB ölçümleri ve doku perfüzyonunun değerlendirilmesi ile hasta değerlendirilir, infüzyon hızı 30 dakikada bir 2 µg/kg/dk azaltılır. Her adımda hastaya ait bulguların, alınan kararların ve yapılan uygulamaların kayıt altına alınması önemlidir.

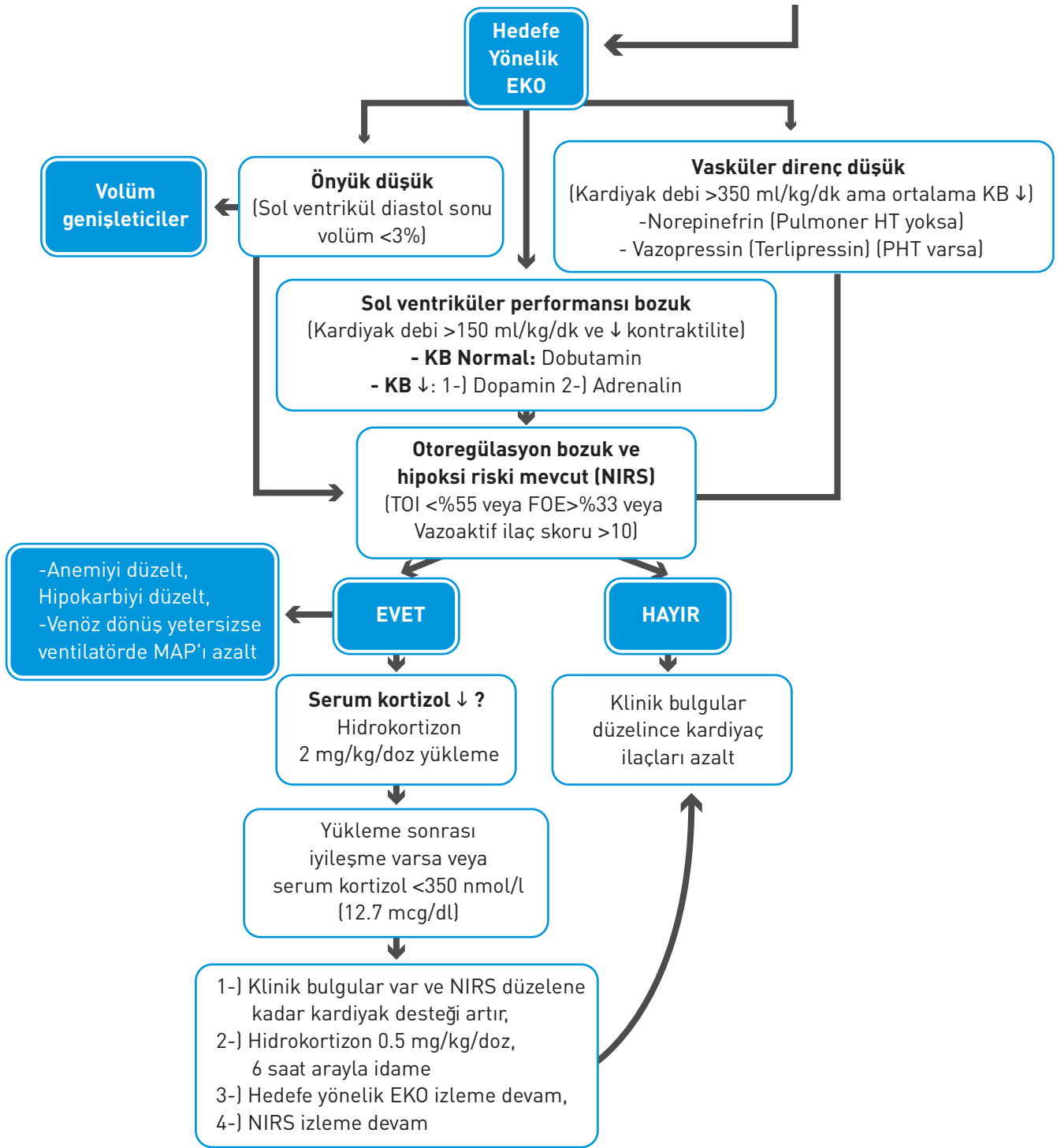
Pratik noktalar:

- KB düşük ve periferik perfüzyon bozursa (soğuk ekstremiteler, akrosiyanoz, kapiller dolun >3 sn ve metabolik asidoz) acilen tedavi başlanmalıdır.
- KB düşük ve periferik perfüzyon iyiysen
 - a. KB ölçümü doğrulanmalıdır,
 - b. Yakın klinik gözlem yapılmalı, saatlik KB ölçümüne devam edilmelidir,

- c. Periferik perfüzyon, idrar çıkışı, asit baz dengesi ve Hb/hematokrit düzeyi takip edilmelidir,
- d. Ortalama KB'de fizyolojik değişikliklerle uyumsuz şekilde devamlı olarak >5 mmHg düşüş varsa hastanın şokun erken evresinde olabileceği düşünülmelidir.
- Her adımda hastaya ait bulguların, alınan kararların ve yapılan uygulamaların kayıt altına alınması önemlidir.

Şekil 15.9: Klinik dolaşım bozukluğu algoritması





Veri kaynağı: Elsayed YN, Fraser D., (Part 2) 2016.

TOI/DOİ: Doku oksijen ekstraksiyonu, FOE: Fraksiyone oksijen ekstraksiyonu, KB: Kan basıncı, KKH: Konjenital kalp hastalığı, MAP: Ortalama hava yolu basıncı, NIRS: Near infrared spektroskopisi, SF: Serum fizyolojik, VIS: Vazoaktif inotrop skoru

İnotrop skoru (IS)=

Dopamin dozu (µg/kg/dk)+Dobutamin dozu (µg/kg/dk)+ 100 x Adrenalin dozu (µg/kg/dk)

Vazoaktif inotrop skoru (VIS)=

IS+10 x Milrinon dozu (µg/kg/dk)+10.000xVazopressin dozu (U/kg/dk)+100xNorepinefrin dozu (µg/kg/dk)

Gaies MG., et al., 2014.

KAYNAKLAR

1. Askin D. Fetal-to-neonatal transition – What is normal and what is not? Part 1: The physiology of transition. *Neonatal Network*, 2009;28(3):e33-e40.
2. Alvaro RE, Rigatto H. Cardiorespiratory adjustments at birth. In: *Avery's neonatology pathophysiology & management of the newborn* (6th ed.), 2005; pp. 285-303. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
3. Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, Kapadia VS, Kattwinkel J, Perlman JM, Simon WM, Weiner GM, Zaichkin JG. Part 13: Neonatal Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015;132(18 Suppl 2):S543-60.
4. Erickson-Owens DA. Placental Transfusion at Birth in Full-Term Infants. Original research presented at the 6th Annual Normal Labor and Birth Conference, Grange-over-Sands, England; 2011.
5. Yao AC, Moinian M, Lind J. Distribution of blood between infant and placenta after birth. *Lancet*. 1969;2(7626):871-873.
6. Blackburn ST. *Maternal, Fetal & Neonatal Physiology*. 4th ed. Maryland Heights, MO: Elsevier Saunders; 2013.
7. Bland RD, Hansen TN, Haberkern CM, et al. Lung fluid balance in lambs before and after birth. *J Appl Physiol*. 1982;53(4):992-1004.
8. American Academy of Pediatrics, American Heart Association. *Textbook of Neonatal Resuscitation*. 6th ed. American Academy of Pediatrics, American Heart Association; 2011.
9. Nageotte MP, Gilstrap LC. Intrapartum fetal surveillance. In: Creasy R, Resnik R, Iams JD, Moore TR, Lockwood CJ, eds. *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Elsevier; 2009.
10. Fineman JR, Clyman R. Fetal cardiovascular physiology. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR, eds. *Creasy & Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009.
11. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, et al. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012.
12. Rozance PJ, Rosenberg AA. The neonate. In: MacDonald MG, Mullett MD, Seshia MMK, eds. *Avery's Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn*. 6th ed. Philadelphia: LippincottWilliams &Wilkins; 2005.
13. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.
14. American Heart Association. 2005 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Part 13: Neonatal Resuscitation guidelines. *Circulation*. 2005;112(24 Suppl):IV 188-IV 195.
15. Kiserud T. Physiology of the fetal circulation. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005;10:493-503.
16. Mielke G, Benda N. Cardiac debi and central distribution of blood flow in the human fetus. *Circulation*. 2001;103:1662-1668.
17. van Vonderen JJ, Roest AA, Siew ML, Walther FJ, Hooper SB, te Pas AB. Measuring physiological changes during the transition to life after birth. *Neonatology*. 2014;105(3):230-242.
18. Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, et al. Part 15: Neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2010;122(18 Suppl 3):S909-S919.
19. Noori S, Wlodaver A, Gottipati V, McCoy M, Schultz D, Escobedo M. Transitional changes in cardiac and cerebral hemodynamics in term neonates at birth. *J Pediatr*. 2012 Jun;160(6):943-948.
20. Davey MG, Moss TJ, McCrabb GJ, Harding R. Prematurity alters hypoxic and hypercapnic ventilatory responses in developing lambs. *Respir Physiol* 1996;105:57-67.
21. Bookatz GB, Mayer CA, Wilson CG, Vento M, Gelfand SL, Haxhiu MA, Martin RJ: Effect of supplemental oxygen on re-initiation of breathing after neonatal resuscitation in rat pups. *Pediatr Res* 2007; 61: 698-702.
22. Saugstad OD, Rootwelt T, Aalen O. Resuscitation of asphyxiated newborn infants with room air or oxygen: an international controlled trial: the Resair 2 study. *Pediatrics* 1998; 102:e1.
23. Karlberg P, Cherry RB, Escardo FE, Koch G: Respiratory studies in newborn infants. II. Pulmonary ventilation and mechanics of breathing in first minutes of life, including onset of respiration. *Acta Paediatr Scand* 1962; 51: 121-136.
24. Downey CL, Bewley S. Historical perspectives on umbilical cord clamping and neonatal transition. *J R Soc Med*. 2012;105(8):325-329.
25. Mercer JS, Erickson-Owens DA. Rethinking placental transfusion and cord clamping issues. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2012;26(3):202-217; quiz 18-19.
26. Elsayed YN, Fraser D. Integrated evaluation of neonatal hemodynamics program optimizing organ perfusion and performance in critically ill neonates, Part 1: Understanding Physiology of Neonatal Hemodynamics. *Neonatal Netw*. 2016;35(3):143-50. doi: 10.1891/0730-0832.35.3.143.
27. Fanaroff JM, Fanaroff AA. Blood pressure disorders in the neonate: hypotension and hypertension. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006;11:174-181.
28. Zubrow AB, Hulman S, Kushner H, Falkner B. Determinants of blood pressure in infants admitted to neonatal intensive care units: a prospective multicenter study. *Philadelphia Neonatal Blood Pressure Study Group*. *J Perinatol* 1995; 15:470.
29. Nuntnarumit P, Yang W, Bada-Ellzey HS. Blood pressure measurements in the newborn. *Clin Perinatol*. 1999;26:981-996.
30. Seri I. Management of hypotension and low systemic blood flow in the very low birth weight neonate during the first postnatal week. *J Perinatol*. 2006;26(suppl 1):S8-S13.
31. Kent AL, Meskel S, Falk MC, Shadbolt B. Normative blood pressure data in non-ventilated premature neonates from 28-36 weeks gestation. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:141-146.
32. Weindling MA, Subhedar NV. The definition of hypotension in very low-birthweight infants during immediate neonatal period. *NeoReviews*. 2007;8:e32-e437.
33. Jones JE, Jose PA. Neonatal blood pressure regulation. *Semin Perinatol* 2004;28:141e8.
34. Efird MM, Heerens AT, Gordon PV, Bose CL, Young DA. A Randomized-controlled trial of prophylactic hydrocortisone supplementation for the prevention of hypotension in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2004;25:119e24.
35. Ryan JJ, Huston J, Kutty S, Hatton ND, Bowman L, Tian L, Herr JE, Johri AM, Archer SL. Right ventricular adaptation and failure in pulmonary arteriyel hypertension. *Can J Cardiol*. 2015 Apr;31(4):391-406. doi: 10.1016/j.cjca.2015.01.023.
36. Gutgesell HP, Speer ME, Rosenberg HS. Characterization of the cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. *Circulation*. 1980;61(2):441-450.
37. Al-Biltagi M, Tolba OA, Rowisha MA, Ael-S Mahfouz, Elewa MA. Speckle tracking and myocardial tissue imaging in infant of diabetic mother with gestational and pregestational diabetes. *Pediatr Cardiol*. 2015;36(2):445-453.
38. Barrington KJ. Common hemodynamic problems in the neonate. *Neonatology*. 2013;103:335-40. doi: 10.1159/000349933.
39. Anderson PA. Maturation and cardiac contractility. *Cardiol Clin* 1989; 7: 209-225.
40. Lopaschuk GD, Collins-Nakai RL, IDOÏ T: Developmental changes in energy substrate use by the heart. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 1172-1180.
41. Teitel DF, Sidi D, Chin T, Brett C, Heymann MA, Rudolph AM. Developmental changes in myocardial contractile reserve in the lamb. *Pediatr Res* 1985; 19: 948-955.
42. Van Hare GF, Hawkins JA, Schmidt KG, Rudolph MA. The Effects of increasing mean arteriyel pressure on left ventricular debi in newborn lambs. *Circ Res* 1990;67:78-83.
43. Akita T, Joyner RW, Lu C, Kumar R, Hartzell HC: Developmental changes in modulation of calcium currents of rabbit ventricular cells by phosphodiesterase inhibitors. *Circulation* 1994; 90: 469-478.
44. Barrington KJ, Dempsey EM. Cardiovascular support in the preterm: treatments in search of indications. *J Pediatr* 2006;148:289-291.
45. Paradisis M, Evans N, Kluckow M, Osborn D. Randomized trial of milrinone versus placebo for prevention of low systemic blood flow in very preterm infants. *J Pediatr* 2009;154:189-195.
46. Roze JC, Tohier C, Maingueneau C, Lefevre M, Mouzard A: Response to dobutamine and dopamine in the hypotensive very preterm infant. *Arch Dis Child* 1993;69:59-63.
47. Evans N, Kluckow M. Early determinants of right and left ventricular debi in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;74:F88-F94.
48. Barrington KJ, Etches PC, Schulz R, Talbot JA, Graham AJ, Pearson RJ, et al. The hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and

- endogenous nitric oxide synthesis blockade in newborn piglets during infusion of heatkilled group B streptococci. *Crit Care Med* 2000;28:800-808.
49. de Waal K, Evans N: Hemodynamics in preterm infants with late-onset sepsis. *J Pediatr* 2010;156:918-922.
 50. Kermorvant-Duchemin E, Laborie S, Rabilloud M, Lapillonne A, Claris O. Outcome and prognostic factors in neonates with septic shock. *Pediatr Crit Care M*
 51. Gaies MG, Jeffries HE, Niebler RA, Pasquali SK, Donohue JE, Yu S, Gall C, Rice TB, Thiagarajan RR. Vasoactive-inotropic score is associated with outcome after infant cardiac surgery: an analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium and Virtual PICU System Registries. *Pediatr Crit Care Med*. 2014 Jul;15(6):529-537. doi: 10.1097/PCC.000000000000153.
 52. Fanaroff JM, Wilson-Costello DE, Newman NS, Montpetit M, Fanaroff AA. Treated hypotension is associated with Neonatal morbidity and hearing loss in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;117.
 53. Subhedar NV. Treatment of hypotension in newborns. *Semin Neonatol* 2003;8:413-423.
 54. Munro MJ, Walker AM, Barfield CP. Hypotensive extremely low birth weight infants have reduced cerebral blood flow. *Pediatrics* 2004;114:1591-1596.
 55. Laughon M, Bose C, Allred E, O'Shea TM, Marter LJ, Bednarek F, et al. Factors associated with treatment for hypotension in extremely low gestational age newborns during the first postnatal week. *Pediatrics* 2007;119:273-280.
 56. Moin F, Kennedy KA, Moya FR. Risk factors predicting vasopressor use after patent ductus arteriosus ligation. *Am J Perinatol* 2003;20:313-320.
 57. Barrington KJ. Hypotension and shock in the preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2008;13:16-23.
 58. Vesoulis ZA, El Ters NM, Wallendorf M, Mathur AM. Empirical estimation of the normative blood pressure in infants <28 weeks gestation using a massive data approach. *J Perinatol* 2016;36:291
 59. Kent AL, Meskell S, Falk MC, Shadbolt B, Normative blood pressure data in non-ventilated premature neonates from 28-36 weeks gestation. *Pediatric Nephrology* 2009;24:141
 60. Kluckow M, Evans N. Superior vena cava flow in newborn infants: a novel marker of systemic blood flow. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F182-F187.
 61. Noori S, Friedlich P, Seril, Wong P. Changes in myocardial function and hemodynamics after ligation of the ductus arteriosus in preterm infants. *J Pediatr*. 2007;150:597-602.
 62. Young JD. The heart and circulation in severe sepsis. *Br J Anaesth*. 2004;93:114-120.
 63. Osborn D, Evans N, Kluckow M. Clinical detection of upper body blood flow in very premature infants using blood pressure, capillary refill time and central peripheral temperature difference. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;2:F168-173.
 64. Allen MC, Cristofalo EA, Kim C. Outcomes of preterm infants: morbidity replaces mortality. *Clin Perinatol*. 2011;38:441-454.
 65. Ng PC, Lam, CW, Fok, TF et al. Refractory hypotension in preterm infants with adrenocortical insufficiency. *Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition*. 2001;84:F122-F124.
 66. Seri, I. & Evans, J. Controversies in the diagnosis and management of hypotension in the newborn infant. *Current Opinion in Pediatrics*. 2001;13:116-123.
 67. Goldstein RF, Thompson RJ, & Oehler, JM et al. Influence of acidosis, hypoxemia, and hypotension on neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1995;95:238-243.
 68. Evans N, Seri I. Cardiovascular compromise in the newborn infant. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, editors. *Avery's diseases of the newborn*. 8th edition. Philadelphia WB Saunders Co; 2004: pp. 398-409.
 69. Lundstrom K, Pryds O, Greisen G. The hemodynamic effects of dopamine and volume expansion in sick preterm infants. *Early Hum Dev* 2000;57:157-163.
 70. Seri I, Tan R, Evans J. The effect of hydrocortisone on blood pressure in preterm neonates with pressor-resistant hypotension. *Pediatrics* 2001;107:1070-1074.
 71. Noori S, Friedlich P, Ebrahimi M, Wong P, Siassi B, Seri I. Hemodynamic changes in response to hydrocortisone in pressor-treated neonates. Washington, DC Society of Pediatric Research; 2005 *Pediatr Res* [Abstract].
 72. Garland S, Alex CP, Pauly TH, Whitehead VL, Brand J, Winston JF, et al. A three-day course of dexamethasone therapy to prevent chronic lung disease in ventilated neonates: a randomized trial. *Pediatrics* 1999;104:91-99.
 73. Botas CM, Kurlat I, Young SM, Sola A. Disseminated candidal infections and intravenous hydrocortisone in preterm infants. *Pediatrics* 1995;95:883-887.
 74. Barrington KJ. The adverse neurodevelopmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: a systematic review of RCTs. *BMC Pediatr* 2001;1:1-13.
 75. Carcillo JA, Fields AI, American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002;30:1365-1378.
 76. Abdel-Hady H, Nasef N, Shabaan AE, Nour I. Patent ductus arteriosus in preterm infants: do we have the right answers? *Biomed Res Int* 2013; 676192.
 77. Seri I. Cardiovascular, renal, and endocrine actions of dopamine in neonates and children. *J Pediatr* 1995;126:333-344.
 78. Zhang J, Penny DJ, Kim NS et al. Mechanisms of blood pressure increase induced by dopamine in hypotensive preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81:F99-104.
 79. Seri I, Noori S. Diagnosis and treatment of neonatal hypotension outside the transitional period. *Early Hum Dev*. 2005;81(5):405-411.
 80. Seri I, Abbasi S, Wood DC, Gerdes JS. Regional hemodynamic effects of dopamine in the sick preterm neonate. *J Pediatr*. 1998;133:728-734.
 81. Lundstrom K, Pryds O, Greisen G. The haemodynamic effects of dopamine and volume expansion in sick preterm infants. *Early Hum Dev* 2000;57:157-163.
 82. Padbury JF, Agata Y, Baylen BG et al. Pharmacokinetics of dopamine in critically ill newborn infants. *J Pediatr* 1990;117:472-476.
 83. Bhatt-Mehta V, Nahata MC, McClead RE et al. Dopamine pharmacokinetics in critically ill newborn infants. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40:593-597.
 84. Bourchier D, Weston PJ. Randomised trial of dopamine compared with hydrocortisone for the treatment of hypotensive very low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1997;76:F174-F178.
 85. Seri I, Tulassay T, Kizsel J. Cardiovascular response to dopamine in hypotensive preterm neonates with severe hyaline membrane disease. *Eur J Pediatr* 1984;142:3-9.
 86. Seri I, Rudas G, Bors Z et al. Effects of low-dose dopamine infusion on cardiovascular and renal functions, cerebral blood flow, and plasma catecholamine levels in sick preterm neonates. *Pediatr Res* 1993;34:742-749.
 87. Bellomo R, Chapman M, Finfer S et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000; 356:2139-2143.
 88. Bhatt-Mehta V, Nahata MC, McClead RE, Menke JA. Dopamine pharmacokinetics in critically ill newborn infants. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 1991; 40(6): 593-597.
 89. Padbury JF, Agata Y, Baylen BG et al. Dopamine pharmacokinetics in critically ill newborn infants. *J. Pediatr*. 1987;110:293-298.
 90. Filippi L, Pezzati M, Poggi C, Rossi S, Cecchi A, Santoro C. Dopamine versus dobutamine in very low birthweight infants: endocrine effects. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(5), F367-F371.
 91. Gaissmaier RE, Pohlandt F. Single-dose dexamethasone treatment of hypotension in preterm infants. *J. Pediatr*. 1999;134:701-705.
 92. O'Shea TM, Kothadia JM, Klinepeter KL et al. Randomized placebo-controlled trial of a 42 day tapering course of dexamethasone to reduce the duration of ventilator dependency in very low-birth weight infants: outcome of study participants at 1 year adjusted age. *Pediatrics* 1999;104(1 Pt 1):15-21.
 93. Kliegman R, Fanaroff AA. Caution in the use of dopamine in the neonate. *J Pediatr* 1978;93:540-1.
 94. Lang P, Williams RG, Norwood WI et al. The hemodynamic effects of dopamine in infants after corrective cardiac surgery. *J Pediatr* 1980;96:630-634.
 95. Liet JM, Boscher C, Gras-Leguen C et al. Dopamine effects on pulmonary artery pressure in hypotensive preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 2002;140:373-375.

96. Bhatt-Mehta V, Nahata MC. Dopamine and dobutamine in pediatric therapy. *Pharmacotherapy* 1989;9:303-314.
97. Kissoon N. Dobutamine: empirical generalizations vs. age appropriate evidence. *Crit Care Med* 1999;27:466-467.
98. Martinez AM, Padbury JF, Thio S. Dobutamine pharmacokinetics and cardiovascular responses in critically ill neonates. *Pediatrics* 1992;89:47-51.
99. Osborn D, Evans N, Kluckow M. Randomized trial of dobutamine versus dopamine in preterm infants with low systemic blood flow. *J Pediatr* 2002;140:183-191.
100. Subhedar NV, Shaw NJ. Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD001242.
101. Heckmann M, Trotter A, Pohlandt F et al. Epinephrine treatment of hypotension in very low birthweight infants. *Acta Paediatr* 2002;91:566-570.
102. Philipos EZ, Barrington KJ, Robertson MA. Dopamine versus epinephrine for inotropic support in the neonate: a randomized double blinded controlled trial. *Pediatr Res* 1996; 39:238A.
103. Campbell ME, Byrne PJ. Outcome after intravenous epinephrine infusion in infants <750 g birthweight. *Pediatr Res* 1998;43:209A.
104. Derleth DP. Clinical experience with norepinephrine infusions in critically ill newborns. *Pediatr Res* 1997;40:145A.
105. Elsayed YN, Fraser D. Integrated Evaluation of Neonatal Hemodynamics, Part 2: Systematic Bedside Assessment. *Neonatal Netw.* 2016;35(4):192-203.
106. Scott SM, Watterberg KL. Effect of gestational age, postnatal age, and illness on plasma cortisol concentrations in premature infants. *Pediatr Res* 1995;37:112-116.
107. Sasidharan P. Role of corticosteroids in neonatal blood pressure homeostasis. *Clin Perinatol* 1998;25:723-740.
108. Moise AA, Wearden ME, Kozinets CA et al. Antenatal steroids are associated with less need for blood pressure support in extremely premature infants. *Pediatrics* 1995;95:845-850.
109. Kopelman AE, Moise AA, Holbert D et al. A single very early dexamethasone dose improves respiratory and cardiovascular adaptation in preterm infants. *J Pediatr* 1999;135:345-350.
110. Efid M, Heerens A, Gordon P et al. Randomized controlled trial of hydrocortisone for the prevention of hypotension in extremely low birthweight (ELBW) infants. *Pediatr Res* 2003;53:368A.
111. Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, Kulik TJ, Nelson DP, Chang AC, et al. Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac debi syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. *Circulation* 2003;107:996-1002.
112. Farrugia R, Rojas H, Rabe H. Diagnosis and management of hypotension in neonates. *Future Cardiol.* 2013 Sep;9(5):669-679.
113. Turner MA, Baines P. Which inotrope and when in neonatal and paediatric intensive care? *Arch. Dis. Child. Educ. Pr. Ed.* 2011;96:216-222.
114. Shivanna B. Vasopressin and its analogs for the treatment of refractory hypotension in neonates. *Cochrane Database Syst. Rev.* (3), CD009171 (2013).
115. Helbock HJ, Insoft RM, Conte FA. Glucocorticoid-responsive hypotension in extremely low birth weight newborns. *Pediatrics.* 1993;92:715-717.
116. Wolff J, Schwarz W, Merker HJ. Influence of hormones on the ultrastructure of capillaries. *Bibl Anat.* 1967;9:334-337.
117. Wehling M. Specific, nongenomic actions of steroid hormones. *Annu Rev Physiol.* 1997;59:365-393.
118. Ng PC, Lee CH, Bnur FL, et al. A double-blind, randomized, controlled study of a "stress dose" of hydrocortisone for rescue treatment of refractory hypotension in preterm infants. *Pediatrics.* 2006;117(2):367-375
119. El-Khuffash AF, Jain A, Weisz D, Mertens L, McNamara PJ. Assessment and treatment of post patent ductus arteriosus ligation syndrome. *J Pediatr.* 2014;165(1):46-52.
120. Paradisis M, Evans N, Kluckow M, Osborn D. Randomized trial of milrinone versus placebo for prevention of low systemic blood flow in very preterm infants. *J Pediatr.* 2009;154:189-195.
121. Ramamoorthy C, Anderson GD, Williams GD, Lynn AM. Pharmacokinetics and side effects of milrinone in infants and children after open heart surgery. *Anesth Analg.* 1998;86(2):283-289.
122. Hagadorn JI, Brownell EA, Herbst KW, Trzaski JM, Neff S, Campbell BT. Trends in treatment and in-hospital mortality for neonates with congenital diaphragmatic hernia. *J Perinatol.* 2015;35(9):748-754.
123. Higgins S, Friedlich P, Seri I. Hydrocortisone for hypotension and vasopressor dependence in preterm neonates: a meta-analysis. *J Perinatol.* 2010;30(6):373-378.
124. Meyer S, Gottschling S, Baghai A, Wurm D, Gortner L. Arginine-vasopressin in catecholamine-refractory septic versus non-septic shock in extremely low birth weight infants with acute renal injury. *Critical Care* 2006;10(3): R71.
125. Matok I, Vard A, Efrati O, Rubinshtein M, Vishne T, Leibovitch L, Adam M, Barzilay Z, Paret G. Terlipressin as rescue therapy for intractable hypotension due to septic shock in children. *Shock.* 2005;23(4):305-10.
126. Antoniadis C, Tousoulis D, Koumallos N. Levosimendan: Beyond its simple inotropic effect in heart failure *Pharmacology & Therapeutics* 2007;114:184-197.
127. Kivikko M, Antila S, Eha J, et al. Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitizer, levosimendan, and its metabolites during and after an extended infusion in patients with severe heart failure. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 43-51.
128. Vargo L, Seri I. New NANN Practice Guideline: the management of hypotension in the very-low-birth-weight infant. *Adv Neonatal Care.* 2011;11(4):272-278.
129. Greisen G. Autoregulation of vital and nonvital organ blood flow in the preterm and term neonate. In: Kleinman CS, Seri I, eds. *Neonatal Hemodynamics and Cardiology: Neonatology Questions and Controversies.* 2nd ed Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. pp. 29-47.
130. Sharshar T, Annane D. Endocrine effects of vasopressin in critically ill patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2008;22(2):265-73.
131. Ibrahim H, Sinha IP, Subhedar NV. Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(12):CD003662.
132. Ng PC, Lee CH, Bnur FL, Chan IH, Lee AW, Wong E, Chan HB, Lam CW, Lee BS, Fok TF. A double-blind, randomized, controlled study of a "stress dose" of hydrocortisone for rescue treatment of refractory hypotension in preterm infants. *Pediatrics.* 2006;117(2):367-375.
133. Gaies MG, Jeffries HE, Niebler RA, Pasquali SK et al. Vasoactive-Inotropic Score (VIS) is associated with outcome after infant cardiac surgery: an analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium (PC4) and Virtual PICU System Registries. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15(6): 529-537.
134. Giesinger RE, McNamara PJ. Hemodynamic instability in the critically ill neonate: An approach to cardiovascular support based on disease pathophysiology. *Semin Perinatol.* 2016 Apr;40(3):174-88. [Kaynak*]: Afif El Khuffash and Patrick McNamara, *Neonatal Echocardiography Teaching Manual* 2014, kendi izinleriyle.

