**T.C.**
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**
**TIP FAKÜLTESİ**

# ERKEN POSTNATAL DÖNEMDE HİPOTANSİYON SAPTANAN ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLI BEBEKLERDE RİSK FAKTÖRLERİ VE KISA DÖNEM SONUÇLARIN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

**Dr. Umut ÖNCÜ**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları**
**Anabilim Dalı**
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR**
**2021**

**T.C.**
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**
**TIP FAKÜLTESİ**

# ERKEN POSTNATAL DÖNEMDE HİPOTANSİYON SAPTANAN ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLI BEBEKLERDE RİSK FAKTÖRLERİ VE KISA DÖNEM SONUÇLARIN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

**Dr. Umut ÖNCÜ**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları**
**Anabilim Dalı**
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**
**Doç. Dr. Özge AYDEMİR**

**ESKİŞEHİR**
**2021**

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Umut ÖNCÜ'ye ait 'Erken Postnatal Dönemde Hipotansiyon Saptanan Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerde Risk Faktörleri ve Kısa Dönem Sonuçların Retrospektif İncelenmesi' adlı çalışma jürimiz tarafından Yenidoğan Bilim Dalı'nda Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:……..

| | |
|---|---|
| Jüri Başkanı | Prof.Dr. Neslihan TEKİN<br>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD |
| Üye | Doç. Dr. Özge AYDEMİR<br>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD |
| Üye | Doç. Dr. İstemi Han ÇELİK<br>Sağlık Bil. Ünv. Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hast. Eğ. Ar. Hast<br>Yenidoğan Kliniği |

Eskişehir Osmangazi Ünivesitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun ...../...../.....
Tarih ve ...../..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ
Dekan

# TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda aldığım uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve deneyimleriyle eğitimimde çok büyük emekleri olan ve tezimin her aşamasında büyük bir sabır ile bana yardımcı olan değerli hocam Doç. Dr. Özge AYDEMİR'e ve istatistiğin yapılmasında yardımcı olan Arş. Gör. Dr. Hülya ÖZEN'e tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

# ÖZET

**Öncü, U. Erken postnatal dönemde hipotansiyon saptanan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde risk faktörleri ve kısa dönem sonuçların retrospektif incelenmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2020.** Sistemik kan basıncı klinik pratikte en sık kullanılan doku perfüzyonu belirtecidir. Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde hipotansiyon yaşamın ilk günlerinde sık görülür. Çalışmamızda ÇDDA bebeklerde yaşamın ilk haftasında görülen hipotansiyonla ilişkili perinatal risk faktörlerini, klinik tanıları, hipotansiyonun morbidite ve mortalite üzerine etkisini incelemeyi amaçladık. Bu kohort çalışmasında 01.01.2014-31.12.2018 tarihlerinde 500-1499 g ağırlığında doğan preterm bebeklerin verileri retrospektif incelendi. Gebelik haftası (GH) 29±3,1 hafta ve doğum ağırlığı 1046±296 g olan 217 bebek çalışmaya alındı. Bebeklerin %47,5'inde yaşamın ilk haftası içinde hipotansiyon saptanırken, GH<26 hafta olması, respiratuvar distress sendromu ve doğum sırasında anneye genel anestezi verilmesi hipotansiyon gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. Hipotansiyonu olan bebeklerin %40'ında akut dönemde hedef organ hasarı geliştiği ve %19,4'ünün öldüğü görüldü. En sık görülen komplikasyon akut böbrek hasarıydı (ABH) (%25,2). Hipotansiyona eşlik eden metabolik asidoz ve vazoaktif inotrop skorunun >15 olması ABH, oligüri ve pulmoner kanama ise mortalite için bağımsız risk faktörleriydi. Hipotansiyona yönelik farmakolojik tedavi alan bebeklerde mekanik ventilatörde kalma ve tam enteral beslenmeye geçiş süreleri daha uzun, intrakraniyal kanama ve mortalite daha yüksekti (p<0,001). Düşük GH, patent duktus arteriozus varlığı ve hipotansiyon yenidoğan yoğun bakım mortalitesi için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlandı. Sonuç olarak, yaşamın ilk haftasında görülen hipotansiyon ÇDDA bebeklerde hedef organ hasarına, morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır. Hipotansiyona eşlik eden klinik bulgular ve tedavi yükü morbidite ve mortalite riskiyle ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Prematürite, hedef organ hasarı, hipotansiyon, mortalite.

## ABSTRACT

**Öncü, U. Retrospective analysis of risk factors and short-term outcome in very low birth weight infants with early postnatal hypotension. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Pediatrics, Eskişehir, 2020.** Systemic blood pressure is the most frequently used marker of tissue perfusion in clinical practice. Hypotension in very low birth weight (VLBW) babies is common in the first days of life. In our study, we aimed to analyse perinatal risk factors and clinical diagnoses associated with hypotension seen in VLBW infants in the first week of life, and to determine the effects of hypotension on morbidity and mortality. In this cohort study we retrospectively analysed the data of babies born between 01.01.2014-31.12.2018 with a birth weight (BW) of 500-1499 g. A total of 217 babies with 29 ± 3.1 weeks gestational age (GA) and 1046 ± 296 g BW were enrolled. Hypotension was present in 47.5% of the babies in the first week of life. Gestational age <26 weeks, respiratory distress syndrome and general anaesthesia during cesarean section were found to be independent risk factors for hypotension. Acutely after hypotension 40% of the infants had target organ damage and 19.4% died. The most common complication was acute kidney injury (AKI) which was present in 25.2% of the hypotensive infants. Metabolic acidosis accompanying hypotension and a vasoactive inotropic score >15 were independent risk factors for AKI, and presence of oliguria and pulmonary hemorrhage were independent risk factors for mortality. Infants who received pharmacological therapy for hypotension had longer duration of mechanical ventilation and time to reach full enteral feedings, and higher rates of intracranial hemorrhage and mortality ($p<0.001$). Lower GA, presence of patent ductus arteriosus, and hypotension were defined as independent risk factors for neonatal intensive care mortality in VLBW infants. In conclusion, hypotension seen in the first week of life causes target organ damage, and increased morbidity and mortality in VLBW infants. Clinical findings related to severity of hypotension and treatment burden were associated with higher morbidity and mortality.

Keywords: Prematurity, target organ damage, hypotension, mortality

# İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI ..... iii
TEŞEKKÜR ..... iv
ÖZET ..... v
ABSTRACT ..... vi
İÇİNDEKİLER ..... vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... x
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... xii
TABLOLAR DİZİNİ ..... xiii
GİRİŞ ..... 1
2. GENEL BİLGİLER ..... 3
2.1.Yenidoğan Dönemi ..... 3
2.1.1.Prematüre Bebek ..... 3
2.1.2.Prematüre Bebeklerin Sınıflandırılması ..... 4
2.1.3.Prematüre Bebeklerde Sık Görülen Sorunlar ..... 5
2.2. Yenidoğanlarda Hemodinami ve Hipotansiyon ..... 6
2.2.1.Kan Basıncı ..... 8
2.2.2.Kardiyak Debi ..... 8
2.2.3.Sistemik Vasküler Direnç (SVD) , Pulmoner Vasküler Direnç (PVD) ..... 8
2.2.4.Önyük ..... 8
2.2.5.Ardyük ..... 9
2.3.Fetal Dolaşım Fizyolojisi ..... 9
2.4.Doğum Sonrası Geçiş Dönemi ..... 10
2.5.Yenidoğanlarda Hemodinaminin Değerlendirilmesi ..... 12
2.5.1. Klinik Değerlendirme ..... 12
2.5.2.Hedefe Yönelik EKO ..... 14
2.5.3.Biyokimyasal Belirteçler ..... 14
2.5.4.Kan ve Doku Oksijenizasyonu ..... 14
2.5.5.İnvaziv Olmayan Kardiyovasküler Sistem Monitorizasyonu ..... 14
2.5.6.İnvaziv Kardiyovasküler Sistem Monitorizasyonu ..... 15

2.6.Yenidoğanlarda Hipotansiyon ..... 16
2.6.1. Sistemik Kan Akımını Bozan Durumlar ..... 18
2.7. Prematüre Bebeklerde Hipotansiyon ..... 19
2.7.1. Miyokardiyal Disfonksiyon ..... 20
2.7.2.Erken Postnatal Geçiş Süreci ..... 21
2.7.3. Perinatal Hipoksi / Asfiksi ..... 21
2.7.4.Pozitif Basınçlı Ventilasyon ..... 21
2.7.5.Sepsis, Nekrotizan Enterokolit ve İnflamatuvar Yanıt ..... 21
2.7.6.Göreceli Adrenal Yetmezlik ..... 22
2.7.7. Hipovolemi ..... 22
2.7.8. Patent Duktus Arteriozus (PDA) ..... 22
2.8. Permisif Hipotansiyon ..... 23
2.9. Hipotansiyonda Tedavi Seçenekleri ..... 24
2.9.1.İnotropik Etkili Ajanlar ..... 24
2.9.2.Vasopressör Etkili Ajanlar ..... 24
2.10. İnotrop Skoru ve Vazoaktif İnotrop Skoru ..... 25
2.11. Hedef Organda Otoregülasyon ..... 27
2.11.1.Hemodinamik Bozulmanın Beyin Üzerine Etkisi ..... 28
2.11.2. Hemodinamik Bozulmanın Böbrek Üzerine Etkisi ..... 29
2.11.3. Hemodinamik Bozulmanın Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkisi ..... 31
2.11.4. Hemodinamik Bozulmanın Karaciğer Üzerine Etkisi ..... 32
2.11.5. Hemodinamik Bozulmanın Akciğerler Üzerine Etkisi ..... 32
2.11.6. Hemodinamik Bozulmanın İskelet Kası ve Cilt Üzerine Etkisi ..... 32
3.GEREÇ VE YÖNTEM ..... 33
3.1. Olgular ..... 33
3.2. Klinik Veriler ve Tanımlar ..... 33
3.3. İstatistiksel Yöntem ..... 36
4. BULGULAR ..... 37
4.1. Hipotansiyon Sırasında Görülen Klinik Bulgular ve Uygulanan Tedaviler ..... 41
4.2.Hipotansiyon Etyolojisinde Yer Alan Tanıların İncelenmesi ..... 46
4.3. Hipotansiyon İlişkili Hedef Organ Hasarı ve Mortalitenin Değerlendirilmesi 49

4.4. Hipotansiyonun Prematüreliğe Bağlı Morbiditeler ve Yoğun Bakım Mortalitesi ile İlişkisi ..... 63
4.5. Hipotansiyona Yönelik Farmakolojik Tedavi Alan Bebeklerde Prematürite İlişkili Sorunlar ve Mortalite Oranları ..... 65
4.6. Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerde Mortalite Üzerine Etkisi Olan Faktörlerin İncelenmesi ..... 67
5. TARTIŞMA ..... 69
6. SONUÇ VE ÖNERİLER ..... 86
KAYNAKLAR…….. 91
EK.1 Veri Toplama Formu

## SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|---|---|
| ABH | Akut böbrek hasarı |
| AGA | Gestasyon yaşına uygun |
| ATP | Adenozin tri-fosfat |
| BNP | Beyin natriüretik peptid |
| BPD | Bronkopulmoner displazi |
| CPR | Kardiyo-pulmoner resüsitasyon |
| ÇDDA | Çok düşük doğum ağırlıklı |
| CI | Güven aralığı |
| DA | Doğum ağırlığı |
| DDA | Düşük doğum ağırlıklı |
| EKO | Ekokardiyografi |
| ET-1 | Endotelin-1 |
| GDM | Gestasyonel diyabet mellitus |
| GH | Gebelik haftası |
| GHT | Gestasyonel hipertansiyon |
| HTA | Hipertransaminazemi |
| INR | Uluslararası düzeltme oranı |
| IGF-1 | İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 |
| İDDDA | İleri derecede düşük doğum ağırlıklı |
| İS | İnotrop skoru |
| İVK | İntraventriküler kanama |
| İKK | İntrakranyal kanama |
| KVS | Kardiyovasküler sistem |
| KDZ | Kapiller dolum zamanı |
| LGA | Gestasyon yaşına göre büyük |
| NEK | Nekrotizan enterokolit |
| NIRS | Yakın Kızılötesi Spektroskopisi |
| NO | Nitrik oksit |
| OAB | Ortalama arter basıncı |
| OR | Odds Oranı |

| | |
|---|---|
| PBV | Pozitif basınçlı ventilasyon |
| PDA | Patent duktus arteriozus |
| PEEP | Ekspirasyon sonu pozitif basınç |
| PR | Prematüre retinopatisi |
| PVD | Pulmoner vasküler direnç |
| PVL | Periventriküler lökomalazi |
| RDS | Respiratuvar distres sendromu |
| SGA | Gestasyon yaşına göre küçük |
| SHB | Sistemik hipoperfüzyon bulguları |
| SNİK | Sensörinöral işitme kaybı |
| SVD | Sistemik vasküler direnç |
| VİS | Vazoaktif İnotrop Skorunu |
| YDİP | Yaygın damar içi pıhtılaşma |

# ŞEKİLLER

sayfa

2.1. Hipotansiyona bağlı hücresel hipoksik hasar oluşum süreci..... 7
2.2. Kardiyovasküler sistem organizasyonu..... 9
2.3. Fetal dolaşım şeması. ..... 10
2.4. Geçiş dönemi dolaşım şeması. ..... 12
4.1. Hipotansiyon sırasında görülen sistemik hipoperfüzyonun klinik ve laboratuvar bulguları……. 43
4.2. Akış çizelgesi. ..... 45
4.3. Hipotansiyon etyolojisinde yer alan tanılar. ..... 47

# TABLOLAR

sayfa

2.1. Hemodinamik dengedeki klinik işaretler.. ..... 13
2.2. Hemodinami değerlendirme tekniklerinin karşılaştırılması.. ..... 15
2.3. Yenidoğanlarda doğum kilosuna göre yaşamın ilk gününe ait normal kan basıncı değerleri.. ..... 17
2.4. Yenidoğanlarda gebelik haftasına göre yaşamın ilk gününe ait normal kan basıncı değerleri.. ..... 17
2.5. Yenidoğanlarda düzeltilmiş gebelik haftasına göre normal kan basıncı değerleri..... 18
2.6. Yenidoğanlarda sistemik kan akımında azalmaya neden olan durumlar. ..... 19
2.7. Prematürelerde hipotansiyona yol açan başlıca etkenler..... 20
2.8. İnotropik ve vasopressör etkili ajanların etkilerinin karşılaştırması. ..... 25
2.9. İnotropik ve vasopressör etkili ajanların etki mekanizmaları. ..... 26
2.10. İnotrop ve Vazoaktif İnotrop Skorunun hesaplanması..... 27
4.1. Gebelik haftası ve doğum ağırlığına göre hipotansif ve normotansif hastaların dağılımı……... ...38
4.2. Perinatal özellikler ve hipotansiyonla ilişkili risk faktörleri. ..... 40
4.3. Hipotansiyon gelişimi açısından risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle incelenmesi. ..... 41
4.4. Hipotansif bebeklerin klinik özellikleri. ..... 42
4.5. Hipotansif bebeklerde uygulanan tedaviler ve özellikleri..... 44
4.6. Hipotansiyon etyolojisinde yer alan tanıların gruplar arasında karşılaştırılması. ..... 48
4.7. Hipotansiyon ilişkili hedef organ hasarı ve mortalite. ..... 49
4.8. Hipotansiyonu takiben akut böbrek hasarı gelişen ve gelişmeyen hastaların karşılaştırılması. ..... 51
4.9. Hipotansif hastalarda akut böbrek hasarı gelişimi açısından risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle incelenmesi. ..... 52
4.10. Hipotansiyonu takiben hipertransaminazemi gelişen ve gelişmeyen hastaların karşılaştırılması. ..... 54
4.11. Hipotansif hastalarda hipertransaminazemi gelişimi açısından risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle incelenmesi. ..... 55
4.12. Hipotansiyonu takiben yaygın damar içi pıhtılaşma (YDİP) gelişen ve gelişmeyen hastaların karşılaştırılması. ..... 57

4.13. Hipotansif hastalarda YDİP gelişimi açısından risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle incelenmesi. ..... 58
4.14. Hipotansiyonu takiben intrakranyal kanama gelişen ve gelişmeyen hastaların karşılaştırılması. ..... 60
4.15. Hipotansif hastalarda İKK gelişimi açısından risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle incelenmesi. ..... 61
4.16. Hipotansiyonu takiben bir hafta içerisinde ölen bebekler ile sağ kalan bebeklerin karşılaştırılması. ..... 62
4.17. Hipotansiyonu takiben bir hafta içerisinde mortalite gelişimi açısından risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle incelenmesi. ..... 63
4.18. Prematürite ilişkili morbiditeler ve mortalite oranlarının karşılaştırılması. ..... 64
4.19. Hipotansiyona yönelik tedavi uygulanmasının yenidoğan morbiditeleri üzerine etkilerinin karşılaştırılması. ..... 65
4.20. Hipotansiyona yönelik tedavi uygulanmasının prematürite ilişkili morbiditeler ve mortalite üzerine etkilerinin karşılaştırılması. ..... 66
4.21. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yenidoğan yoğun bakım mortalitesi üzerine etkisi olabilecek faktörlerin karşılaştırılması. ..... 68
4.22. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yenidoğan yoğun bakım mortalitesi üzerine etkisi olan faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle incelenmesi. ..... 68

# GİRİŞ

Sistemik kan basıncı klinik pratikte en sık kullanılan doku perfüzyonu belirtecidir. Normal kan basıncı yeterli organ perfüzyonunu sağlayan basınç olarak tanımlanabilir (1). Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde hipotansiyon görülme sıklığının %16-52 arasında olduğu ve sıklıkla yaşamın ilk günlerinde görüldüğü bildirilmiştir (2). Prematürelerde hemodinamik bozulma ve hipotansiyon nedenleri arasında erken postnatal geçiş döneminde görülen anormal periferik vazoregülasyon, hemodinamik olarak anlamlı patent duktus arteriozus ve miyokardiyal disfonksiyonunun yanı sıra (3, 4), perinatal asfiksi, sepsis, nekrotizan enterokolit, hipovolemi ve göreceli adrenal yetmezlik de yer almaktadır (1, 5). Yaşamın ilk haftasında sistolik ve diyastolik kan basıncı, doğum ağırlığı ve gebelik haftasından bağımsız olarak progresif olarak artar. Etyolojide yer alan farklı nedenler ve kan basıncında günler içerisinde beklenen yükselme antihipotansif tedavi verme kararını güçleştirmektedir. Fizyolojik değişikliklerle uyumsuz hipotansif değerler gözlendiğinde veya klinik ve laboratuvar olarak kötü perfüzyon belirtileri saptandığında antihipotansif tedavi verilmesi önerilmektedir (6).

Preterm bebeklerde ortalama arteriyel kan basıncının düşük olmasının mortaliteyi artırdığı bilinmektedir (7). Yapılan birçok çalışmada ÇDDA prematürelerde hayatın ilk haftasında hipotansiyon saptananların gestasyonel yaşının daha küçük ve doğum sırasında resusitasyon ihtiyacının daha yüksek olduğu, izlemlerinde mekanik ventilatörde kalma süresinin daha uzun olduğu, yenidoğan nöbetleri, intraventriküler kanama (İVK), periventriküler lökomalazi (PVL), sepsis, bronkopulmoner displazi (BPD), nekrotizan enterokolit (NEK), neonatal cerrahi ve mortalite oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Hayatta kalan bebekler düzeltilmiş yaşları 18 aylık iken değerlendirildiğinde bilişsel, dil ve motor becerilerde geriliğin ilk 1 hafta hipotansiyon saptanan grupta daha yüksek olduğu görülmüştür (8-12).

Bu çalışmada, yaşamın ilk haftası içinde invazif olmayan osilometrik yöntemlerle yapılan kan basıncı ölçümlerine göre hipotansiyon saptanan ÇDDA prematüre bebeklerin verilerinin incelenmesi ve hipotansiyonu olmayan bebeklerin verileriyle karşılaştırılması planlanmaktadır. Çalışmamızın amacı ÇDDA bebeklerde

hipotansiyonla ilişkili perinatal risk faktörlerini ve hipotansiyona yol açan klinik tanıları incelemek, hipotansiyonun mortalite ve İVK, PVL, BPD, Prematüre Retinopatisi (PR), NEK, sensörinöral işitme kaybı (SNİK) gibi kısa dönem sonuçlarla ilişkisini belirlemektir. Aynı zamanda hipotansiyona eşlik eden klinik bulguların, hipotansiyon süresinin ve verilen antihipotansif tedavilerin prognoz ile ilişkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1.Yenidoğan Dönemi

Doğum sonrası intrauterin yaşamdan ekstrauterin yaşama uyumun gerçekleştiği, vücudun hemen hemen tüm sistemlerini içeren çeşitli fizyolojik ve biyokimyasal değişikliklerin olduğu bir geçiş dönemi yaşanır. Doğumdan sonraki bu 4 haftalık uyum süreci yenidoğan dönemi olarak adlandırılır. Yenidoğan bebeklerin birçok vücut işlevinin tam olgunluğa erişmemiş olması ve doğum sonrası yaşama uyum güçlüğü çekmeleri bu dönemde mortalite ve morbiditenin yüksek seyretmesine yol açmaktadır. Yenidoğan dönemi önemlidir; çünkü perinatal risk faktörleri ve yenidoğan döneminde karşılaşılan sorunlar hayat boyu devam edecek sorunlara, nörolojik ve gelişimsel problemlerin oluşumuna yol açmaktadır. Düşük doğum ağırlığı, prematüre doğum, konjenital anomaliler, perinatal asfiksi ve doğumla ilgili komplikasyonlar yenidoğan döneminde yaşanan sorunlara zemin hazırlamaktadır (13, 14). Tüm dünyada neonatal mortalite sebeplerini bildiren Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu (UNICEF) 2014 yılı raporunda, 5 yaş altı çocuk ölümleri içerisinde neonatal mortalite sıklığı %44 olarak belirtilmiş olup neonatal mortalite sebepleri içerisinde prematürite ve komplikasyonları %35, doğumla ilişkili komplikasyonlar %24 ve sepsis %15'lik oranlarla ilk sıraları almaktadır (15).

### 2.1.1.Prematüre Bebek

Dünya sağlık örgütü, 37. gebelik haftasını tamamlamadan ya da son adet tarihinden itibaren 259. günü tamamlamadan önce olan tüm doğumları ‘‘prematüre doğum’’ olarak tanımlamaktadır. Dünyadaki verilere bakıldığında prematüre doğum oranı %11 olup bu oran Avrupa kıtasında %5, Afrika kıtasında ise %18 civarında olduğu görülmüştür. Yüksek mortalite ve morbidite riski nedeniyle prematürelik önemli bir halk sağlığı önceliği olarak görülmektedir. Dünya genelinde her yıl ortalama 15 milyon bebek prematüre doğmakta, yaklaşık 1 milyon bebek prematüreliğe bağlı komplikasyonlar nedeniyle henüz yenidoğan döneminde kaybedilmektedir (16, 17). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması sonuçlarına göre, Türkiye'de ÇDDA bebeklerin oranı ise %11'dir (18).

Ülkemizde de bebek ölümlerinin en sık ve en önemli nedeni, aynı zamanda neonatal dönemdeki ölümlerin de en önemli nedeni prematürelik ve ilişkili

morbiditelerdir. Demirel ve ark (19).'nın yaptıkları çalışmaya göre erken neonatal ölümler arasında prematüre doğum %47,2 oran ile ilk sırada yer alırken, geç neonatal ölüm sebepleri arasında yine prematüre doğum ve komplikasyonları %36,1 oran ile ilk sırada yer almaktadır. Prematüre bebeklerde gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça mortalite ve morbiditeler artar. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir araştırmada ÇDDA bebeklerin mortalite oranı %22 olarak saptandığı ve sağ kalan bebeklerin %48' inde majör yenidoğan morbiditelerinin gözlenmediği bildirilmiştir (20).

### 2.1.2.Prematüre Bebeklerin Sınıflandırılması

Prematüre bebekler gebelik haftaları ya da doğum ağırlıklarına göre sınıflandırılabilirler (21).

Gebelik haftasına göre geç preterm (gebelik haftası 34- 36 6/7 arası olan prematüreler), orta derece preterm (gebelik haftası 32- 33 6/7 arası olan prematüreler), çok preterm (gebelik haftası 32 haftanın altında olan prematüreler) ve ileri derecede preterm (gebelik haftası 25 hafta ve altında doğan prematüreler) olarak sınıflandırılabilir (21).

Doğum ağırlığına göre düşük doğum ağırlıklı (DDA) ( <2500gr doğan bebekler), çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) (<1500gr doğan bebekler), ileri derecede düşük doğum ağırlıklı (İDDDA) (<1000gr doğan bebekler) ve mikroprematüre (<800gr doğan bebekler) olarak sınıflandırılabilir (22).

Doğum ağırlığı ve gebelik haftası birleştirilerek yapılan sınıflama ise gestasyon haftaları ve doğum ağırlığı bilgilerinin standart intrauterin büyüme eğrileri üzerinde işaretlenerek yapılan sınıflamalardır, bu sayede bebeğin gebelik haftasına göre uygun, büyük ya da küçük olduğu belirlenir. Lubchenco eğrileri ile intrauterin büyümesi değerlendirilir (23, 24).

- **Gebelik haftasına göre küçük (SGA) bebekler:** Gebelik haftasına göre ağırlığı 10. persantilin altında olan ya da 2 standart sapma altında olan bebeklerdir.
- **Gebelik haftasına uygun (AGA) bebekler:** Gebelik haftasına göre ağırlığı 10. - 90. persantiller arasında olan bebeklerdir.
- **Gebelik haftasına göre büyük (LGA) bebekler**: Gebelik haftasına göre ağırlığı 90. persantilin üzerinde ya da 2 standart sapmanın üzerinde olan bebeklerdir.

### 2.1.3.Prematüre Bebeklerde Sık Görülen Sorunlar

Yenidoğanlarda mortalite ve morbidite riski doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş ile ters orantılıdır (25, 26). Prematüre bebekler term bebekler ile karşılaştırıldığında birçok dezavantaja sahiptir (27-30).

• Emme refleksinin 28. haftadan itibaren gelişmeye başlaması ve emme ile yutkunma arasındaki koordinasyonu 34-36. gebelik haftasına kadar sağlayamamaları nedeniyle enteral beslenmeleri nazogastrik sonda ile desteklenmelidir. Gag refleksinin immatür olması nedeniyle aspirasyon riskleri yüksektir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde gastrointestinal sistemin immatüritesi nedeniyle beslenme bir süre parenteral yolla desteklenmekte ve enteral beslenme az miktarlarla başlanarak giderek arttırılmaktadır.

• Cilt altı yağ dokusu ve vücut yağ depoları azdır, vücut yüzeyi ağırlıklarına oranla geniştir; bu nedenlerden dolayı ısı kaybı ve gizli sıvı kayıpları fazla olur, hipotermiye yatkındırlar.

• Küçük prematüre bebeklerde yapısal akciğer immatüritesi ve surfaktan eksikliği solunum yetmezliğine yol açabilir. Bu durum respiratuvar distres sendromu olarak adlandırılır. İmmatür solunum kontrolü apne ve bradikardiye yatkınlık yaratmaktadır. Duktus arteriozusun doğumdan sonrada açık kalması (patent duktus arteriozus) soldan sağa şant ile pulmoner kanlanmayı artırmakta ve akciğer ödemine yol açarak pulmoner fizyolojinin bozulmasına yol açmaktadır. Tüm bu sorunlar değişen düzeylerde ve süreyle solunum destek tedavisine ihtiyaç doğurmaktadır. Pulmoner immatürite ile birlikte solunum destek tedavisi sırasında oluşabilen hiperoksi, volütravma ve atelektotravma prematüre bebeklere özgü bir kronik akciğer hastalığı olan bronkopulmoner displaziye yol açabilir.

• Serebral yapıların ve damar yapılanmasının immatür olması bu bebeklerde subependimal ve intraventriküler kanamaya ve periventriküler lökomalaziye yatkınlık yaratmaktadır. Bu komplikasyonlar uzun dönemde nöbetler, serebral palsi, mental motor gelişme geriliği, işitme ve görme kaybı ile sonuçlanabilmektedir.

• Böbrekte tübüler ve glomerüler fonksiyonlardaki immatürite nedeniyle sıvı elektrolit bozuklukları meydana gelme riski yüksektir, ayrıca glomerüler filtrasyon hızları term bebeklerden daha düşüktür. Akut böbrek hasarı riski artmıştır.

• Enfeksiyonlara yatkınlık artmıştır.

• Metabolizmalarının immatür olması nedeniyle glikojen, kalsiyum ve demir depoları azdır; hipoglisemi ve hipokalsemiye yatkınlıkları artmıştır.

• Plasentanın uzaklaştırılmasıyla anne tarafından sağlanan insülin benzeri büyüme faktörü-1'in (IGF-1) kaybolması nedeniyle IGF-1 düzeylerindeki düşme ve artmış retinal metabolizma ve oksijen ihtiyacı sonrası oluşan retinal hipoksinin yol açtığı vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) düzeylerindeki artış yeni oluşmakta olan retinal damarların anormal vasoproliferasyonuna yol açmaktadır. Oluşan neovaskülerizasyon prematüre retinopatisi (PR) olarak adlandırılır. Zamanında tedavi edilmezse PR, retina dekolmanı ve körlükle sonuçlanabilmektedir.

• Mukozal bariyerin, mukozal enzimlerin ve gastrointestinal hormonların immatüritesi, pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar faktörler arasındaki dengesizlik, inflamatuar medyatörlerin aktivasyonunda artış ve platelet aktive edici faktör (PAF) gibi medyatörlerin inaktivasyonunda azalmaya ek olarak prematüre bağırsakta anormal *toll-like reseptör-4* (TLR-4) sinyali ve nükleer faktör kappa B aktivasyonunun artışı, bir dizi zincirleme inflamatuar reaksiyonu tetikleyerek, prematüre bağırsakta mukozal hasara, bağırsak duvarı invazyonuna ve bağırsak perforasyonuna yol açan nekrotizan enterokolit gelişimi riskini artırmaktatır.

Perinatal asfiksi, BPD, RDS, PDA, enfeksiyonlar (sepsis, menenjit v.b), NEK, evre 3-4 İVK gibi durumlar DDA ve ÇDDA bebeklerde mortalite ve uzun dönem sekelleri arttıran durumlardan bazılarıdır (31, 32).

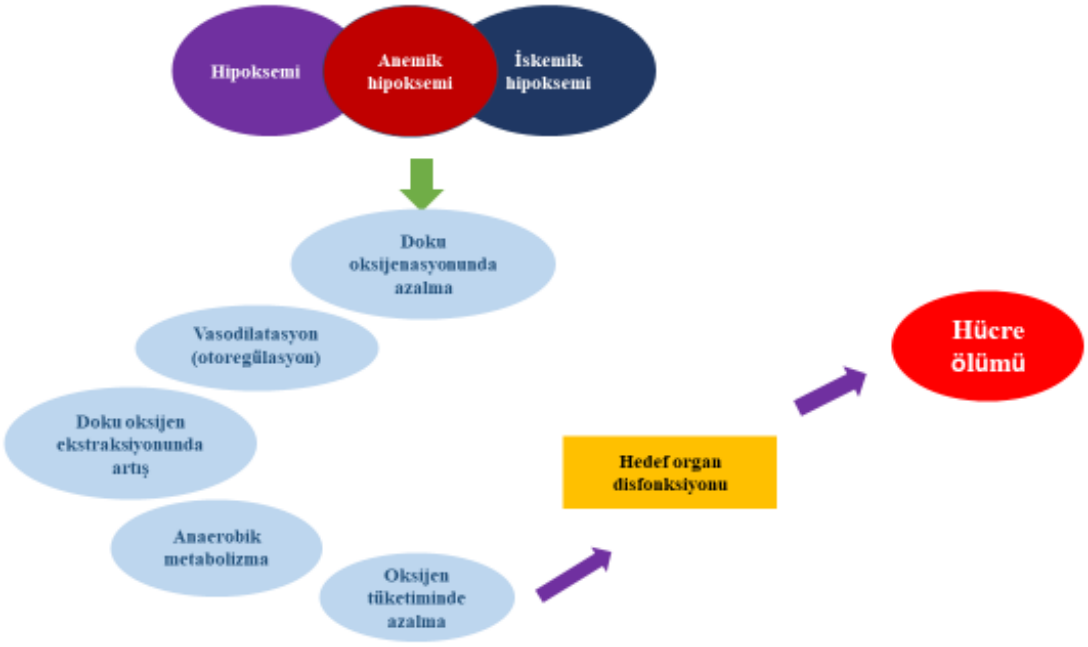
Ülkemizde ÇDDA bebekler ile yapılan çok merkezli bir araştırmada sağ kalan bebekler arasında BPD sıklığı %23.7, NEK sıklığı %9.1, kan kültürü ile kanıtlanmış geç sepsis sıklığı %21.1, İVK sıklığı %5.4, ciddi PR sıklığı %11.1 ve hemodinamik anlamlı PDA sıklığı %24.8 olarak bildirilmiştir (20).

### 2.2. Yenidoğanlarda Hemodinami ve Hipotansiyon

Doku oksijenasyonunun sağlanabilmesi için solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem işlevlerinin ve kanın oksijen taşıma kapasitesinin yeterli olması gereklidir. Bu üç temel sistemin işlevleri bozulduğunda önce otoregülasyon ve kompanzasyon mekanizmaları devreye girer. Sorunun devam etmesi durumunda ise kompanzasyon mekanizmaları bir süre sonra yetersiz kalır ve doku oksijenasyonu sağlanamadığı için anaerobik metabolizma devreye girer. Sonuç olarak laktik asidoz,

hedef organ hasarı ve fonksiyon bozukluğu, doku ölümü gerçekleşir. Şekil 2.1'de hipoksik hasar süreci gösterilmiştir (33).

Son yıllarda yenidoğan bakımındaki gelişmeler sonucunda neonatal mortalitede anlamlı düşüş gözlenmiştir. Ancak kronik organ hasarı ve kötü nörogelişimsel sonuçlar halen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Yenidoğan bebeğin hemodinamisinde doğum sırasında ve onu takip eden günlerde önemli fizyolojik değişiklikler meydana gelir. Hasta term yenidoğanlarda ve prematürelerde geçiş döneminde yaşanan değişikliklere hastalığa bağlı patolojik süreçler de dahil olur. Perinatal dönemde yaşanan hemodinamik bozukluklar uzun dönem nörolojik sekellere yol açan serebrovasküler zedelenme ile yakından ilişkilidir. Özellikle prematüre bebekler serebral kanama ve hipoksik iskemik zedeleme açısından risk altındadır. İstenmeyen sonuçların önlenmesinde doku perfüzyonu ve oksijenasyonunun yakından izlenmesi ve sorunların hızla düzeltilmesi çok önemlidir (8, 9, 34, 35).




Şekil 2.1. Hipotansiyona bağlı hücresel hipoksik hasar oluşum süreci. Elsayed ve ark (36).'dan alınmıştır.

Hemodinami, dokuların canlılığını ve işlevlerini sürdürebilmesi için gerekli oksijenasyonu ve beslenmeyi sağlayabilmek için; kardiyovasküler sistem (KVS), kanın oksijen taşıma kapasitesi ve vasküler otoregülasyonun hep bir arada oluşturduğu

dengedir. Yenidoğan hemodinamisinde kardiyovasküler sistem önemli bir yer tutar (33). Kardiyovasküler sistem birçok bileşenden oluşmaktadır (Şekil 2.2):

### 2.2.1.Kan Basıncı

Kan basıncı; sistemik kan akımı, kardiyak debi ve sistemik vasküler direnç (SVD) gibi birçok bileşene bağlıdır. Bu nedenle kan basıncı, kardiyak debi ve SVD'nin kompansasyon düzeyine bağlı olarak artabilir, azalabilir ya da değişmeden kalabilir (36).

### 2.2.2.Kardiyak Debi

Atım hacmi, bir kalp atışı döngüsünde perifere gönderilebilen kan miktarı, kardiyak debi ise bir dakika içinde kalp tarafından perifere pompalanabilen kan miktarıdır. Kardiyak debi, kalp hızı ve atım hacmi ile doğru orantılıdır. Normal miktarı dakikada 150-350 ml/kg civarıdır (37).

### 2.2.3.Sistemik Vasküler Direnç (SVD) , Pulmoner Vasküler Direnç (PVD)

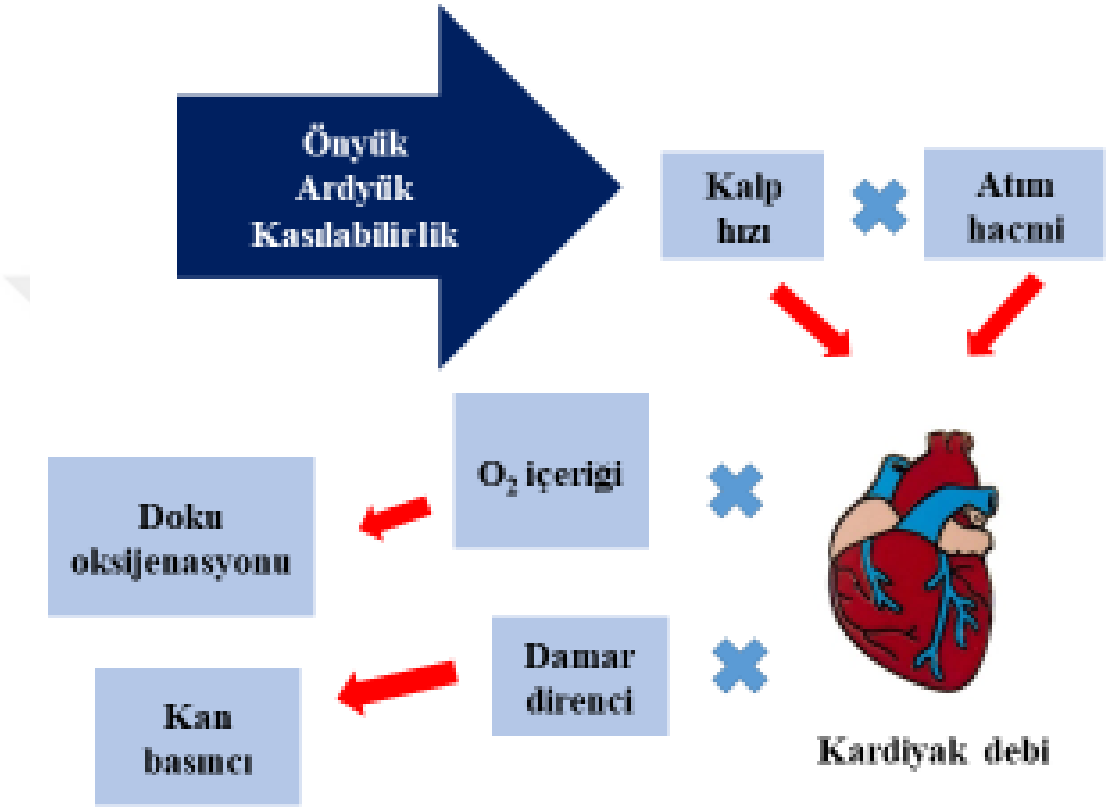
Sistemik vasküler direnç; damarlardaki sistemik kan basıncını oluşturan ve periferik dokulara kan akışını sağlayan basınçtır. Sistemik vasküler direncin esas düzenleyicisi arteriollerdir. Hagen-Poiseuille eşitliğine göre, damar yarı çapının damar direnci üzerinde güçlü bir etkisi bulunmaktadır. Sempatik aktivite artışı gibi vazokonstriksiyona yol açan durumlarda, damar yarı çapının azalması SVD'de artışa neden olur. Vazodilatasyon meydana geldiğinde ise, damar yarı çapının artması SVD 'de azalmaya yol açar. Benzer durum akciğer damar yapısında ve kan dolaşımında geçerlidir ve pulmoner vasküler direnç olarak adlandırılır (38).

### 2.2.4.Önyük

Önyük, diyastol fazının sonunda kalp duvarının gerilme derecesinin ölçümüdür, sol ventrikül diyastol sonu basıncı olarak da adlandırılır. Atım hacmini doğrudan etkileyen faktörlerden birisidir. Venöz tonus ve dolaşan kan hacmindeki değişikliklerden etkilenir, ön yükte oluşan değişiklikler atım hacmini etkileyerek kardiyak debiyi ve tüm kardiyak fonksiyonları etkiler (39).

### 2.2.5.Ardyük

Ardyük, ventriküllerin kanı damar sistemine atmak için üstesinden gelmesi gereken sistemik direnç miktarıdır ve büyük ölçüde arteriyel kan basıncına ve vasküler tonusa bağlıdır (40).



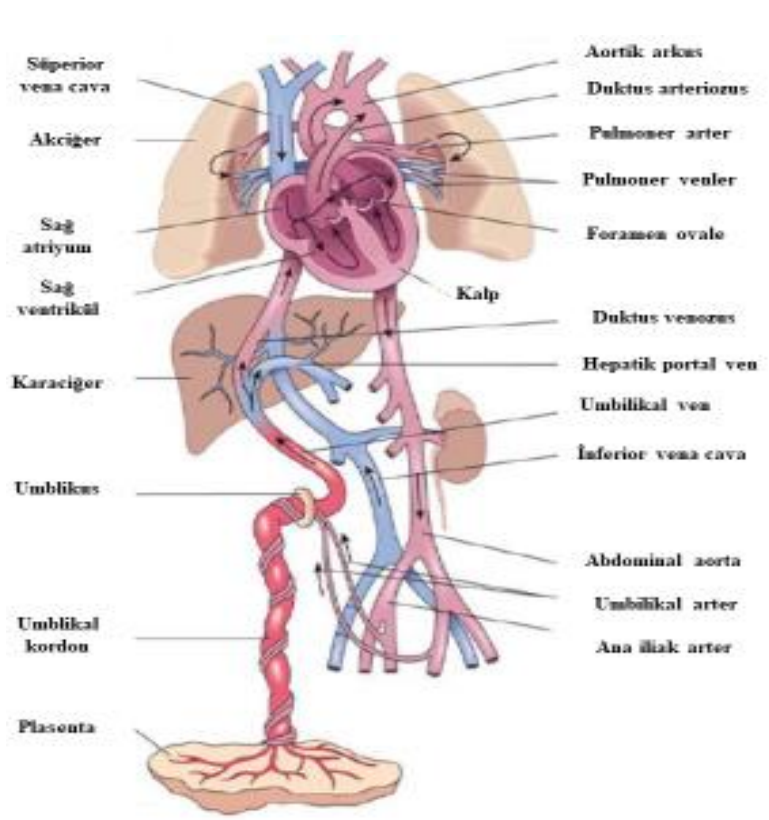

Şekil 2.2. Kardiyovasküler sistem organizasyonu. Dilli ve ark (41).'dan alınmıştır.

## 2.3.Fetal Dolaşım Fizyolojisi

Fetal hayatta gaz değişimi plasentada gerçekleşir. Fetal dolaşım şantların (duktus venozus, duktus arteriozus, foramen ovale) açık olması, hipoksi kaynaklı yüksek basınçlı pulmoner dolaşım ile düşük basınçlı plasental ve sistemik dolaşım varlığı ve plasentanın akciğer, gastrointestinal sistem ve böbrek görevi görmesi ile karakterizedir (42).

Gaz değişimi sonrası, umblikal ven aracılığıyla plasentadan geçerek fetüse ulaşan oksijen bakımından zengin kanın küçük bir kısmı karaciğere ulaşırken, büyük çoğunluğu umblikal ven ve inferior vena cava arasında bağlantı sağlayan duktus

venozusa yönlendirilir. İnferior vena cava'dan gelen oksijenlenmiş kan sağ atriyuma girer ve büyük bir kısmı foramen ovale aracılığıyla sol atriyuma geçer ve sol ventriküle aktarılır. Buradan da çıkan aorta aracılığıyla fetal kalp ve beyin dolaşımına yönlenir. Baş bölgesinden ve üst ekstremitelerden süperior vena cava aracılığıyla sağ atriyuma geri dönen oksijen bakımından fakir kan burada plasentadan gelmiş oksjijen bakımından zengin olan kan ile karışır ve sağ ventriküle geçerek pulmoner artere ulaşır. Pulmoner arterden dolaşıma pompalanan bu kanın %90'ı duktus arteriozus aracılığıyla inen aortaya yönlendirilerek vücudun alt yarısı için oksijenasyon sağlar ve umblikal arterler ile plasentaya ulaştırılır. Kalan %10'luk kısmı ise metabolik ihtiyaçları için akciğer dokusunu besler (43-45). (Şekil 2.3).



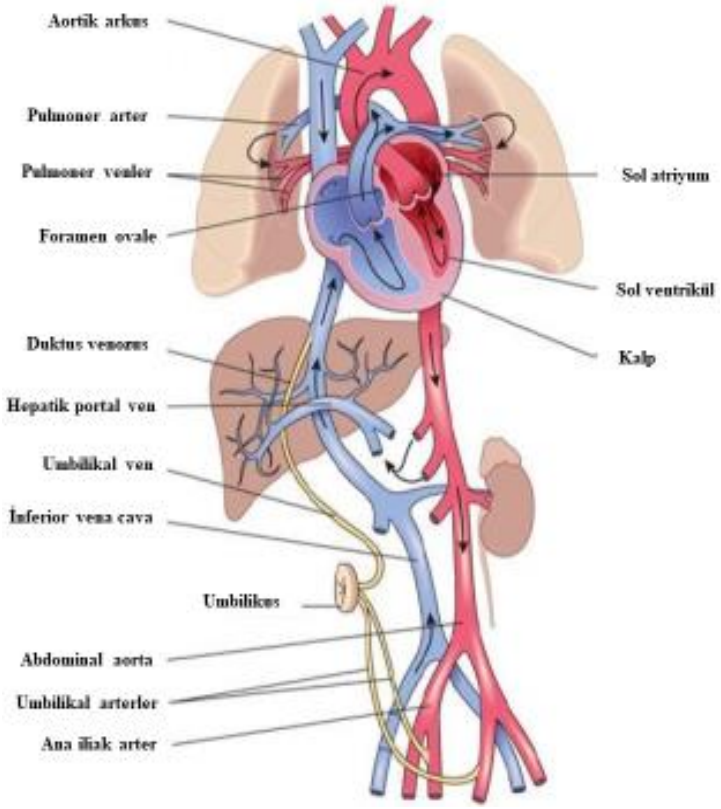

Şekil 2.3. Fetal dolaşım şeması. Dilli ve ark (41).'dan alınmıştır.

## 2.4.Doğum Sonrası Geçiş Dönemi

İntrauterin yaşamdan ekstrauterin hayata geçiş karmaşık bir adaptasyon sürecidir. Plasentanın etkin rolü nedeniyle fetal hayatta gaz değişimi için akciğerlere ihtiyaç yoktur, bu nedenle de kanın büyük bir kısmı pulmoner dolaşıma katılmaz. Fetal

şantlar aracılığıyla oksijenden zengin kanın akciğere uğramadan kalp ve beyin gibi dokulara ulaşması sağlanır (45). Fetüsün akciğerleri ve solunum yolları ise embriyonik gelişim sürecinde distal akciğer epitel hücreleri tarafından salgılanan ve normal akciğer gelişimi için gerekli olan klordan zengin sıvı ile kaplıdır (46, 47).

Doğum ile birlikte geçiş dönemi başlar. İlk nefes ile birlikte akciğer sıvısı temizlenmeye başlar ve alınan hava ekspiryum sonrası akciğerde kalarak fonksiyonel reziduel kapasiteyi oluşturur, ek olarak pulmoner arterlerde dilatasyon meydana gelir. Artmış oksijen seviyesi ve artmış pulmoner kan akımı foramen ovale'nin kapanmasına yol açar. Akciğerlerin havalanması pulmoner vazodilatasyona neden olur ve PVD düşer. Umblikal kordun klemplenmesi ile plasenta sistemik dolaşımdan ayrılır ve SVD artar. Duktus arteriozus, PVD ve SVD'de oluşan bu değişiklikler ve arteryel oksijen basıncındaki artış sonucunda kademeli olarak daralır. Plasentanın dolaşımdan uzaklaştırılması ile azalmış olan prostoglandin seviyeleri de daralmaya katkıda bulunur. Fibröz infiltrasyon ile 1 hafta içinde duktus arteriozusun anatomik kapanması gerçekleşir. Plasentanın uzaklaşması ile artık ihtiyaç kalmaması nedeniyle de duktus venozusun fonksiyonel kapanması gerçekleşir. Kordun klemplenmesi sonrası sistemik venöz kan akımı portal sisteme girerek hepatik sirkülasyona katılır. Takiben umblikal damarlar daralır ve fonksiyonel kapanma gerçekleşir. Fetal şantların kapanması ile oksijenden fakir kan inferior ve süperior vena cava aracılığıyla kalbe döner, sağ atriyumdan sağ ventriküle geçer ve pulmoner arter aracılığıyla pulmoner vasküler yatağa ulaşır. Burada oksijen bakımından zenginleşen kan, pulmoner venler yoluyla sol atriyum ve sol ventriküle ulaşarak aort aracılığıyla sistemik dolaşıma tekrar katılır ve böylece neonatal dolaşım sağlanmış olur (48-53). (Şekil 2.4).




Şekil 2.4. Geçiş dönemi dolaşım şeması. Dilli ve ark (41).'dan alınmıştır.

## 2.5.Yenidoğanlarda Hemodinaminin Değerlendirilmesi

Hemodinaminin değerlendirilmesinde bütüncül yaklaşım doku oksijenasyonunu ve hedef organ performansını gösteren belirteçlerle birlikte tüm sistemlerin entegre bir şekilde değerlendirilmesidir (33).

### 2.5.1. Klinik Değerlendirme

Sistemik dolaşım ve hemodinamide bozulma olduğunda bir takım işaretler meydana gelir. Bu işaretler arasında bebeğin aktivitesinde azalma, cilt renginde bozulma, kalp hızı değişiklikleri, ortalama, sistolik ya da diyastolik kan basıncında azalma, kapiller geri dolum zamanında uzama, santral/periferal sıcaklık farkında artma, santral/periferik siyanoz ve arteriyel oksijen satürasyonunda düşme yer alır. (Tablo 2.1) Ancak vücutta meydana gelen enfeksiyöz ya da metabolik olaylarda da benzer işaretler meydana gelebildiğinden bu durum yanlış değerlendirmelere yol açabilir (33, 54).

İdrar miktarında azalma (12 saatten fazla süreyle idrar çıkışının <1 ml/kg/saat olması), solukluk, kutis marmorata, letarji ya da ajitasyon, hepatomegali ve/veya karaciğer fonksiyonlarında bozulma, sıçrayıcı nabız ve/veya üfürüm varlığı, siyanoz, kardiyak enzimlerin yükselmesi, serum kortizol seviyesinde düşme gibi bulgular hedef organ performansı hakkında bilgi edinmeyi sağlar. Dolaşım bozukluğu durumunda kan gazı ve laktat bakılarak asit baz dengesinin değerlendirilmesi de büyük yarar sağlamaktadır (33, 41, 54).

Hemodinaminin değerlendirilmesinde solunumun değerlendirilmesi de büyük önem taşımaktadır. Akciğer havalanması yeterli olmasına rağmen geçen kan miktarının (perfüzyon) yetersizliği ventilasyon/perfüzyon uygunsuzluğuna bağlı hemodinamik dengede bozulmaya neden olurken, alveol membranının enflamasyon veya kronik hasar sonucu kalınlaşması veya alveollerin iyi havalanmaması da hemodinamiyi ve dokuların oksijenlenmesini etkiler (33, 41).

Tablo 2.1. Hemodinamik dengedeki klinik işaretler. Giesinger ve ark (1).' dan alınmıştır.

| **Belirteç** | **Patofizyoloji** |
|---|---|
| **Taşikardi** | Kardiyak debiyi artırmak için kompansasyon mekanizmasıdır |
| **Sistolik KB düşüklüğü** | Kardiyak debinin azaldığınının göstergesidir |
| **Diyastolik KB düşüklüğü** | Sistemik damar direncinin ve önyükün azaldığının göstergesidir |
| **Kapiller dolum zamanı uzaması** | Periferik vazokonstrüksiyonun göstergesidir |
| **Solukluk/akrosiyanoz** | Periferik vazokonstrüksiyonun göstergesidir |
| **Letarji** | Serebral kan akımının ve perfüzyonun azaldığını gösterir |
| **İdrar miktarında azalma** | Böbrek kan akımının azaldığını işaret eder |
| **Laktat yüksekliği** | Anaerobik metabolizmanın aktive olduğunu gösterir |
| **Metabolik asidoz** | Anaerobik metabolizmanın aktive olduğunu gösterir |

### 2.5.2.Hedefe Yönelik EKO

Ekokardiyografi ile duktal ve atriyal şantların değerlendirilmesi, pulmoner arter basıncı ölçümü, sistemik vasküler direnç ölçümü, pulmoner arter ve çıkan aorta kan akımı ölçümleri ile sağ ve sol ventrikül kardiyak debilerinin hesaplanması, superior vena kava kan akımı ölçümü ile sistemik kan akımı değerlendirmesi ve kardiyak fonksiyonların değerlendirmesi yapılabilir. Ayrıca atriyumlar arası ve ventriküller arası septumun yapısı ve bütünlüğü, kapakların yapı ve fonksiyonları ile ventriküllerin kalınlıkları ve kasılma durumları hakkında bilgi edinilebilir. Pulmoner hipertansiyon, patent duktus arteriozus, aort koarktasyonu, perikardiyal efüzyon ve perikardiyal tamponad gibi durumların tespiti ve değerlendirilmesinde EKO kullanılmaktadır (55-57).

### 2.5.3.Biyokimyasal Belirteçler

Biyokimyasal belirteçler ve klinik değerlendirme bir bütündür. İdrar çıkarımında azalmayı takiben gelişen hiperkalemi, doku oksijenasyonunda bozulmayı takiben gelişen laktik asit seviyesinde yükselme ve kan gazında görülen metabolik asidoz hemodinami değerlendirilmesinde kullanılan belirteçlerdendir. Ek olarak troponin, beyin natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal proBNP 'de kardiyak fonksiyonları değerlendirmede kullanılmaktadır (41, 58).

### 2.5.4.Kan ve Doku Oksijenizasyonu

Yakın kızılötesi spektroskopisi- "Near infrared spectroscopy" (NIRS) yöntemi, oksijene ve deoksijene hemoglobinin soğrulma spektrumundaki farkı kullanarak bölgesel doku oksijenasyonunu ve perfüzyonunu değerlendirmeyi sağlayan invaziv olmayan değerlendirme yöntemidir. 700-1000 nanometre dalga boyundaki ışığı ölçerek, dokulardaki Hb-O 2 satürasyonunu yüzde olarak gösterir ve arter, kapiller ve venöz oksijen satürasyonunu yansıtır. Arteriyel ve venöz saturasyonlar arasındaki fark dokular tarafından tüketilen oksijen miktarını göstermektedir (58-60).

### 2.5.5.İnvaziv Olmayan Kardiyovasküler Sistem Monitorizasyonu

Bu grupta solunum hızı, oksijen satürasyonu, kalp hızı ve kan basıncı ölçümü, transkütanöz veya end-tidal karbondioksit ölçümleri ile impedens kardiyografi ve dinamik manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri yer almaktadır. Amplitüd elektroensefalografi de indirek olarak bu amaçla izlemde kullanılabilir. Osilometrik

monitörizasyon en sık kullanılan invaziv olmayan kan basıncı ölçüm yöntemidir, ancak kaf boyutu ve ölçüm yapılan yer ölçüm sonuçlarını değiştirebilmektedir (41, 60, 61).

### 2.5.6.İnvaziv Kardiyovasküler Sistem Monitorizasyonu

Bu grupta arteriyel/kapiller kan gazı ölçümü, arteriyel kan basıncı ölçümü, tam kan sayımı ve kandan biyokimyasal belirteçler bakılması ile kateterizasyon gerektiren diğer ölçümler yer alır. Kan basıncı ölçümünde altın standart arteriyel kateter yoluyla direk ölçümdür bu nedenle arteriyel ulaşım mümkün olduğunda bu yöntem kullanılmalıdır. Sistolik ve diyastolik kan basıncının çeşitli durumlardan etkilenebilmesi sebebiyle ortalama arter basıncı (OAB) sistemik perfüzyon basıncının en iyi göstergesidir. Ancak arteriyel basınç ölçümü invaziv bir yöntemdir ve preterm bebeklerde bazı dezavantajlara yol açmaktadır; umblikal arter kateterinin çapının küçük olması nedeniyle yanlış sistolik arteriyel kan basıncı ölçümleri vererek daha yüksek frekansların kaybolmasına neden olabilir. Ayrıca arteriyel hatta küçük hava baloncuklarının girmesi hatalı kan basıncı ölçümlerine, daha düşük sistolik ve daha yüksek diyastolik basınç ölçümlerine yol açabilmektedir. Hemodinamik değerlendirme tekniklerinin karşılaştırılması Tablo 2.2'de yapılmıştır (60, 62, 63).

Tablo 2.2. Hemodinami değerlendirme tekniklerinin karşılaştırılması. Escourrou ve ark (60).'dan alınmıştır.

| | **Doğruluk** | **Uygun fiyat** | **Öğrenilebilirlik** | **Ulaşılabilirlik** |
|---|---|---|---|---|
| **Ossilometrik ölçüm** | + | +++ | +++ | +++ |
| **İnvasiv arteryal ölçüm** | +++ | +++ | +++ | + |
| **Kapiller geri dolum zamanı** | + | +++ | +++ | +++ |
| **İdrar çıkarımı** | + | +++ | +++ | ++ |
| **Serum laktat düzeyi** | + | ++ | +++ | ++ |
| **Ekokardiyografi** | +++ | + | + | ++ |
| **NIRS (yakın kızılötesi spektroskopisi)** | ++ | + | ++ | ++ |

## 2.6.Yenidoğanlarda Hipotansiyon

Hipotansiyon yenidoğan döneminde sık saptanan problemlerden biridir ve yenidoğan ünitelerinde kan basıncını artırmak amacıyla çeşitli tedaviler uygulanmaktadır. Tedavideki temel amaç kan basıncını arttırıp yeterli doku perfüzyonunu sağlayarak hücre disfonksiyonu ve doku hasarını engellemektir (64).

Yenidoğanlarda kan basıncı değerlerinin gebelik haftası, post-menstrüel yaş ve doğum ağırlığı ile değişkenlik göstermesi nedeniyle hipotansiyonun standart bir tanımlaması yoktur (65). Zubrow ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kan basıncı ile doğum ağırlığı ve gebelik haftası arasında güçlü bir bağlantı olduğunu göstermişlerdir. Tablo 2.3, Tablo 2.4 ve Tablo 2.5'te %95 güven aralığını gösteren değerler gösterilmiştir (66).

Yenidoğanlarda hipotansiyon için farklı tanımlamlar kullanılmaktadır (65-70):

- Ortalama kan basıncının gebelik haftasının altında olması,
- Ortalama kan basıncının gebelik haftasına göre <3. ya da <10.persentil olması,
- Gebelik haftasına göre sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncının <%95 güven aralığının altında olması,
- Gebelik yaşı 32 haftadan küçük prematürelerde ilk 72 saatte ortalama kan basıncının <30 mm Hg olması,
- Organ kan akımı otoregülasyonunun ve doku perfüzyonunun bozulduğu kan basıncı değeri

Tablo 2.3. Yenidoğanlarda doğum kilosuna göre yaşamın ilk gününe ait normal kan basıncı değerleri. Zubrow ve ark (66).'dan alınmıştır.

| | Sistolik | | | Diastolik | | | Ortalama | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Doğum ağırlığı** | **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 2.4. Yenidoğanlarda gebelik haftasına göre yaşamın ilk gününe ait normal kan basıncı değerleri. Zubrow ve ark (66).'dan alınmıştır.

| | Sistolik | | | Diastolik | | | Ortalama | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Doğum haftası** | **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 2.5. Yenidoğanlarda düzeltilmiş gebelik haftasına göre normal kan basıncı değerleri. Zubrow ve ark (66).'dan alınmıştır.

| | Sistolik | | | Diastolik | | | Ortalama | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Doğum haftası** | **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** | **48** | **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** |

### 2.6.1. Sistemik Kan Akımını Bozan Durumlar

Sistemik kan akımı; miyokardiyumun yapısı ve fonksiyonu, kan damarlarının elastikliği, kan hacmi ve kan vizkositesi gibi çeşitli faktörlerden etkilenmesinin yanı sıra otonom sinir sistemi ve geçiş fazındaki hemodinamik değişikliklerden de etkilenmektedir (71). Önyükte azalma, ardyükte artış ve kasılma fonksiyonarında azalmaya yol açan problemler sistemik dolaşımda bozulmaya yol açarak hipotansiyona neden olur. Ayrıca pulmoner sistemde meydana gelen olaylar da kardiyak debiyi azaltır. Ek olarak hipovolemi, mekanik ventilasyon ayarlarında gereksiz yüksek OAB kullanımı, miyokard ile ilgili problemler ve PDA'nın cerrahi olarak kapatılması gibi durumlarda kalp ani bir adaptasyon problemi içine girer, kardiyak debi azalır, sistemik kan akımı azalır (1, 33, 72). Sistemik kan akımını azaltan ve hipotansiyona neden olan etmenler Tablo 2.6.'da gösterilmiştir.

Tablo 2.6. Yenidoğanlarda sistemik kan akımında azalmaya neden olan durumlar. Giesinger ve ark (1).' dan alınmıştır.

| **ÖNYÜKÜ AZALTANLAR** | |
|---|---|
| **Düşük Pulmoner Kan Akımı** | **Kalbin dolumunun azalması** |
| **Gelen kan az:** Sağ ventrikül disfonksiyonu, uygunsuz basınçlı ventilasyon<br><br>**Giden kan az:** Pulmoner hipertansiyon, pulmoner kapak obstrüksiyonu, uygunsuz basınçlı ventilasyon | **Hipovolemi:** Deriden insensibl sıvı kaybı, sepsis, NEK, karın cerrahisi sonrası kapiller kaçak ve intravasküler hacmi azaltan diğer durumlar<br>**Venöz dönüşün azalması:** Perinatal kaynaklı hemorajiler, uygunsuz yüksek basınç kullanılması, tansiyon pnömotoraks varlığı, perikardiyal efüzyon veya pnömoperikardiyum |
| **ARDYÜKÜ ARTTIRANLAR** | |
| **Adaptasyon problemi** | **Vasokonstrüksüyon** |
| Plasentanın devre dışı kalması<br>Hemodinamik olarak anlamlı PDA cerrahisi sonrası | Sepsis, septik şok<br>Vazopressin tedavisi |
| **AZALMIŞ KONTRAKTİLİTE** | |
| **Yapı/ritm bozukluğu** | **Miyokardiyum hasarı** |
| Konjentinal kalp hastalıkları, Hipertrofik kardiyomiyopati<br>Supraventriküler ve ventriküler taşikardiler | Miyokardiyal iskemi, asfiksi<br><br>kardiyomiyopatiler |

## 2.7. Prematüre Bebeklerde Hipotansiyon

Term bebeklerde doğum sonrası geçiş döneminde birtakım değişiklikler meydana gelir. İlk 24 saatte fetal şantların fonksiyonel olarak kapanması sonrası kardiyak debinin hızlı artışı ile normal organ perfuzyonu sağlanmış olur. Prematüreler, özellikle 30. gebelik haftasından önce doğan bebekler, doğum sonrası geçiş için yetersiz donanıma sahiptirler (1).

Preterm bebeklerde ise şantların kapanması, PVD'nin düşmesi gibi geçiş dönemi değişiklikleri immaturite nedeniyle gecikir. Şantların açık kalması kanın sistemik dolaşımdan pulmoner dolaşıma şant yapmasına neden olur. Bu durum immatür miyokardiyal fonksiyonlarla beraber sistemik kan dolaşımında, kan basıncında ve kritik organların perfüzyonunda azalmaya yol açar. Ayrıca bunlara ek olarak preterm bebeklerde sıklıkla uygulanan pozitif basınçlı ventilasyon ve kullanılan medikasyonlar gibi egzojen faktörlerin de kardiyovasküler sisteme etkisi olmaktadır. Tablo 2.7'de hipotansiyon patofizyolojisinde rol oynayan etkenler özetlenmiştir (34, 73-77).

Tablo 2.7. Prematürelerde hipotansiyona yol açan başlıca etkenler. Giesinger ve ark (1).' dan alınmıştır.

| **Prematürelerde Hipotansiyona Yol Açan Başlıca Etkenler** |
|---|
| • Miyokardiyal disfonksiyon<br>• Erken postnatal geçiş dönemi<br>• Perinatal hipoksi/asfiksi<br>• Pozitif basınçlı ventilasyon<br>• Sepsis ya /ya da Nekrotizan enterokolit<br>• Göreceli adrenal yetmezlik<br>• Hipovolemi<br>• Hemodinamik olarak anlamlı PDA |

### 2.7.1. Miyokardiyal Disfonksiyon

Yenidoğan kardiyak miyositleri, olgun miyositlere göre yapıca daha küçük, daha düzensiz ve sayıca fazla ancak düzensiz mitokondriler içermektedir. Ek olarak, sarkoplazmik retikulum ve T-tübül sistemleri tam gelişmediği için daha az hücre içi kalsiyuma sahiptir ve miyokardiyal kasılma trans-sarkolemmal kalsiyum akışına bağımlıdır (78). Bu nedenle kalp kompliyansının daha az olması ve kasılma gücünün daha zayıf olması nedeniyle prematürelerde kalp debisini artırabilme yeteneği sınırlıdır (79).

### 2.7.2.Erken Postnatal Geçiş Süreci

Doğumla birlikte düşük damar direncine sahip plasental vasküler yatağın sistemik dolaşımından ayrılması SVD'de artışa yol açar. Erken postnatal geçiş döneminde miyokardiyumun yapısından dolayı, artmış olan SVD'nin üstesinden gelinemez ve bu durum dolaşım yetersizliğine ve sistemik kan akımında azalmaya yol açar. Bu durum prematüre bebeklerde, özellikle 30. gebelik haftasından erken doğanlarda, sıklıkla sistemik kan akımında azalmaya ve düşük kan basıncına yol açmaktadır. Ek olarak, aşırı düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda serebral korteksin damarsal yapısı, oluşan miyokard disfonksiyonuna vazokonstrüksiyon ile yanıt verir ve serebral perfüzyonun bozulmasına yol açar (77, 80-82).

### 2.7.3. Perinatal Hipoksi / Asfiksi

Uterin kasılmalar sırasında oksijen iletiminde aralıklı olarak azalma meydana gelir ve bu durum bazı nöroendokrin değişikliklere yol açar; katekolaminler, renin, anjiyotensin ve vasopressin üretim ve salgılanmasında artış gerçekleşir. Bu durum SVD'nin artışına ve sistemik kan basıncının düşmesine katkıda bulunur. Ek olarak eğer miyokardiyal fonksiyonlar etkilenmişse periferik ve pulmoner vazokonstrükyon gelişebilir, kalp yetmezlik bulguları, laktik asidoz, hipoksemi ve oligüri görülebilir. Perinatal asfiksinin derecesine ve organ etkilenme derecesine göre hipotansiyon erken ve ya geç dönemde görülebilir (77, 83, 84).

### 2.7.4.Pozitif Basınçlı Ventilasyon

Prematüre bebekler sıklıkla solunum desteği olarak pozitif basınçlı ventilasyona ihtiyaç duyarlar. Pozitif basınçlı ventilasyon (sıklıkla uygunsuz PEEP) nedeniyle oluşan artmış intratorasik basınç sonucu venöz dönüş bozulur. Azalmış venöz dönüş sistemik kan akımının azalmasına ve sistemik kan basıncında düşmeye yol açar (9, 85, 86).

### 2.7.5.Sepsis, Nekrotizan Enterokolit ve İnflamatuvar Yanıt

Sepsis, NEK ve koryoamniyonit gibi enfeksiyöz süreçlerde bakteriyel endotoksinler, artmış sitokin ve kemokin üretimi (interlökin-1 ve tümör nekrozis faktör) ve lokal vasodilatör ajanların (nitrik oksit, prostoglandinler ) kontrolsüz şekilde artışı sistemik vazodilatasyona ve kapiller geçirgenliğin artmasına yol açar. Gelişen kapiller kaçak ile birlikte hipovolemi gelişir. Gelişen hipovolemi ile birlikte periferik

vasküler direncin düşmesi dolaşım yetersizliğine yol açarak hipotansiyona neden olur (9, 87, 88).

### 2.7.6.Göreceli Adrenal Yetmezlik

Göreceli adrenal yetmezlik, prematüre yenidoğanlarda artmış strese ya da bir hastalığa karşı vücudun yeterli kortizol üretememesi durumudur, hipotansiyon gelişiminde rol oynar. Prematüre bebekler adrenal bezlerin immatür olmasından dolayı göreceli adrenal yetmezlik riski altındadırlar. Anneden plasenta yoluyla geçen kortizol nedeniyle hipotalamo-hipofizyer aksın baskılanmasına ek olarak kortizol sentezi için gerekli olan 3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz aktvitesi yetersizdir (9, 89).

### 2.7.7. Hipovolemi

Hipovolemi varlığında önyükün azalmasıyla birlikte kardiyak debi düşer ve sistemik kan akımı azalır. Prematüre bebeklerde hipovolemi yapabilecek nedenler şu şekilde sıralanabilir (65, 72, 77):

- Plasental kanama, ablasyo plasenta, plasenta previa
- Feto-maternal kanama
- Doğum travması-subaponevrotik kanama
- İkizden ikize transfüzyon sendromu
- Karaciğer/dalak rüptürü
- Masif pulmoner kanama
- Yaygın damar içi pıhtılaşması
- Üçüncü boşluğa kayıplar

### 2.7.8. Patent Duktus Arteriozus (PDA)

Prematürelerde immatürite, duktus dokusunun oksijen duyarlılığının azalması ve dolaşımdaki artmış prostoglandin E2 seviyelerinden dolayı duktus arteriozusun kapanması gecikir. Geniş duktus, soldan sağa şant gelişmesine neden olarak sismik kan akımında azalmaya yol açar. Sistol ve diyastol süresince açık kalan duktus diyastolik kan basıncını azaltarak böbrek, barsak gibi organlarda kan akışının azalmasına neden olan ‘’çalma fenomeni’’ ne yol açar (90). Oluşan duktal şant, pulmoner kan akışının artmasına neden olur. Bu durum interstisyel ve alveoler pulmoner ödem ve azalmış akciğer kompliyansı ile sonuçlanabilir. Sonuç olarak

yüksek ventilatör ayarlarıyla ve potansiyel olarak yüksek oksijen yükü ile daha uzun süreli ventilatör desteğine yol açar ve BPD riskini artırır (91). Ayrıca mevcut pulmoner hastalığın kötüleşmesiyle ve pulmoner kanamayla ilişkili olduğu görülmüştür (92).

Patent duktus arteriozus, NEK, bozulmuş böbrek fonksiyonu ve inotrop dirençli hipotansiyona yol açabilmektedir (93, 94). Ayrıca, İVK ve PVL riskini artırdığı ve mortalite oranlarını 4-8 kat arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (95-97). Doppler ultrasonografik incelemelerde, bozulmuş serebral kan akımının İVK patogenezinde, duktal çalma sonucu azalmış olan abdominal aorta ve süperior mezenterik arter kan akımının ise NEK patogenezinde rol oynadığını göstermiştir (98).

Prematüre bebeklerde PDA insidansı, tahmini gebelik yaşına bağlı olarak yaşamın üçüncü gününde % 40 ile % 60 arasında değişmektedir. Neonatologlar arasında PDA'nın yönetimi konusunda fikir birliği yoktur. Destek tedavisi ile konservatif yaklaşım, farmakolojik tedavi ve cerrahi ligasyon tedavi seçenekleri arasındadır. Farmakolojik tedavide siklo-oksijenaz inhibitörleri (indometazin ve ibuprofen) ve peroksidaz inhibitörü parasetamol kullanılır. Farmakolojik tedaviye rağmen kapanmayan duktus arteriozusda cerrahi ligasyon uygulanır (99-102).

### 2.8. Permisif Hipotansiyon

Bazı durumlarda düşük kan basıncı değerlerinde doku perfüzyon bozukluğunun klinik ve biyokimyasal belirtileri olmayabilir. Bu durum permisif hipotansiyon olarak adlandırılır (103). Bu durumda tedavi kararı tartışmalıdır, zira sıklıkla postnatal ilk birkaç günde geçici hipotansiyonun görüldüğünü, düşük sistemik kan basıncının sıklıkla 48 saat içerisinde kendiliğinden yükseldiğini, bu nedenle doku perfüzyon bozukluğu bulguları yok ise verilecek tedavinin zararlı olabileceğini savunan görüşler mevcuttur (11, 104, 105). Tüm bunların yanında, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde hayatın ilk üç gününde oluşan hipotansiyonda tedavi ile kısa dönem prognozun permisif hipotansiyon ile kıyaslandığında daha iyi olduğu bildirilmiştir (106, 107).

Antenatal steroid kullanımının feniletanolamin-N-metil transferaz indüksiyonu yoluyla katekolamin reseptörlerinin maturasyonunu artırarak anti-hipotansif tedavi ihtiyacını azalttığı gözlenmiştir (108). Antenatal steroid verilen annelerin bebeklerinde doğum sonrası ilk 24 saatte vazopressör ve hacim genişletici kullanım oranlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir (109, 110).

## 2.9. Hipotansiyonda Tedavi Seçenekleri

Sıvı yüklemesi güvenilirlik konusunda çeşitli endişeler olmasına rağmen hipotansiyon tedavisinde hala ilk sıradaki yerini korumaktadır. En yaygın kullanılan inotropik ilaç dopamin olmasına rağmen dobutamin, epinefrin, noradrenalin, kortikosteroidler, milrinon ve vasopressin hipotansiyon tedavisinde prematüre bebeklerde kullanılan diğer tedavi seçenekleridir (6). İlaçlar etkilerini alfa ve beta adrenerjik reseptörler üzerinden göstermeleri nedeniyle bu reseptörlerin yerleşimleri ve etkileri tedavi ve olası yan etkiler açısından büyük önem taşımaktadır. Alfa-1 reseptörleri hem kalp hem de damar düz kasında bulunan ve hem inotropik hemde vasokonstrüktör etki gösteren reseptörlerdir. Alfa-2 reseptörleri vasokonstrüksiyon etkisini presinaptik zardan salgılanan nörepinefrinin alfa-1 reseptörünü etkilemesiyle alfa-1 aracılı olarak göstermektedirler. Beta-1 reseptörleri miyokardiyumda bulunmakla birlikte inotrop ve kronotrop etki göstermektedirler. Beta-2 reseptörler ise damar düz kasında vazodilatasyonu uyarırlar (111, 112). İnotropik ve vasopressör etkili ajanların atım hacmi, sistemik ve pulmoner vasküler direnç üzerindeki etkilerinin karşılaştırması Tablo 2.8'de gösterilmiştir.

### 2.9.1.İnotropik Etkili Ajanlar

Primer farmakolojik etkisi miyokardiyal kasılmayı artırmak olan maddelerdir. Bu etkilerini miyokardiyum hücrelerinin hücre duvarında bulunan alfa ve beta adrenerjik reseptörleri ve dopaminerjik reseptörleri uyararak gerçekleştirirler. Reseptörlerin uyarılması, siklik AMP bağımlı/ bağımsız hücre içi kalsiyum girişine yol açan bir dizi hücre içi olayı başlatır. Hücre içi kalsiyum artışı ile aktin-miyozin köprü formasyonu artmakta ve kasılma gerçekleşmektedir (113, 114).

### 2.9.2.Vasopressör Etkili Ajanlar

Etkilerini damar tonusunu artırarak gösteren maddelerdir. Damar düz kas tonusu vazodilatatör ve vazokonstrüktör faktörlerin dengesini sağlayan hücresel mekanizmalar ile düzenlenmektedir ve sitozolik kalsiyum bu dengenin sağlanmasında önemli rol oynar. Periferik vazokonstrüksiyon etkilerini alfa-1 adrenerjik ve vasopressin 1a reseptörlerine bağlanıp damar düz kasında bulunan fosfolipaz C enzimini aktive ederek gösterirler. Enzim aktivasyonu sonucu inozitol trifosfat düzeyleri artar, kalsiyumun sarkoplazmik retikulumdan salgılanması artar. İnotropik

ve vasopressör etkili ajanların etki mekanizmaları Tablo 2.9'da gösterilmiştir (113, 115).

Tablo 2.8. İnotropik ve vasopressör etkili ajanların etkilerinin karşılaştırması. Noori ve ark (113).'nın çalışmasından alınmıştır.

| Ajan ismi | Atım Hacmi | Sistemik Vasküler Direnç | Pulmoner Vasküler Direnç |
|---|---|---|---|
| **Dopamin** | ↑ | ↑↑ | ↑↑↑ |
| **Dobutamin** | ↑↑ | **etkisiz** | **etkisiz** |
| **Epinefrin** | ↑↑↑ | ↑↑↑ | ↑↑ |
| **Nörepinefrin** | **↑ / etkisiz** | ↑↑↑ | **↓ / etkisiz** |
| **Vasopressin** | ↓ | ↑↑↑ | ↓ |
| **Milrinon** | ↑↑ | ↓↓ | ↓↓ |

## 2.10. İnotrop Skoru ve Vazoaktif İnotrop Skoru

Wernovsky ve arkadaşları kalp cerrahisi sonrası yenidoğanların toplam inotrop maruziyetini hesaplayabilmek adına inotrop skorunu (İS) tanımlamışlardır. Bu skorlama sisteminin kalp cerrahisi sonrası postoperatif dönemde mortalite ve morbidite tahminlerinde kolaylık sağladığını, ayrıca ilk 48 saatten sonraki inotrop skorunun kötü klinik prognozu (ölüm, kardiyak arrest, uzamış mekanik ventilasyon, renal replasman tedavisi, nörolojik hasar) ön görmeye yardımcı olduğunu saptamışlardır. Ayrıca uzamış hastanede yatış süresi ve negatif sıvı dengesi hakkında da doğru bilgiler verdiği gözlenmiştir (116, 117).

Tablo 2.9. İnotropik ve vasopressör etkili ajanların etki mekanizmaları. Noori ve ark (113). ‘nın çalışmasından alınmıştır.

| İlaç | Farmakoloji | Fizyolojik etkisi | Doz |
|---|---|---|---|
| **Dopamin** | Dopamin-D1, Dopamin-D2, alfa-1, beta-1 | Kontraktilite ve vasküler direnci artırır. Düşük dozlarda vazodilatör, yüksek dozlarda vazokonstrüktör etki | 5-20 µg/kg/dk |
| **Dobutamin** | Alfa-1,beta-1, beta-2 | Vasküler direnci artırmadan kontraktiliteyi artırır. Beta reseptör etkisi güçlü: vazodilatasyon, taşikardi, kronotropik etki | 5-20 µg/kg/dk |
| **Epinefrin** | Alfa-1,alfa-2, beta-1,beta-2 agonist | Beta reseptörler üzerine etkisi alfa etkisinden fazla olduğu için kalp hızı ve kontraktiliteyi artırarak kan basıncını yükseltir. Yüksek dozlarda vasküler direnci artırır. Dopamin ve dobutamin, epinefrin ve norepinefrinden daha az potenttir. Hepsi taşikardi yapabilir. Yüksek dozlarda reseptör duyarsızlığı gelişebilir. | 0.01-0.3 µg/kg/dk |
| **Norepinefrin** | Alfa-1,alfa-2, beta-1 agonist | Alfa reseptörler üzerine etkili, kardiyak debiyi etkilemeden vazokonstrüksiyon ile kan basıncını yükseltir. Pulmoner vazodilatasyon. | Başlangıç: 0.02-0.1µg/kg/dk Maksimum: 1.0 µg/kg/dk |
| **Vazopressin** | Antidiüretik hormon agonisti | Pulmoner vazodilatasyon, sistemik vazokonstrüksiyon. Ciddi hipotansiyonda, bazal vazopressin düzeylerini yükseltebilir | 0.01 - 0.36 Ünite/kg/saat |
| **Terlipressin** | Vazopressin analoğu | 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 |
| **Milrinon** | Fosfodiesteraz III inhibitörü | Miyokard kontraktilitesini artırır, periferik vazodilatasyon yapar. | 75 µg/kg yükleme, 0.3-0.9 µg/kg/dk idame |

Davidson ve arkadaşları yaptıkları çalışmada inotrop skorunu modifiye ederek vazoaktif inotrop skorunu (VİS) oluşturmuşlardır. Bu çalışmada 24, 48. ve 72. saatte İS ve VİS hesaplamaları yapılmış ve sonucunda VİS'in yüksek olması ile hastanede yatış süresi, mekanik ventilasyon süresi ve mortalite arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Araştırmacılar kısa dönem prognoz tahmininde VİS'in İS'den üstün olduğunu gözlemlemişlerdir (117, 118). Yenidoğan ünitelerinde çoklu inotrop kullanımının ve yüksek VİS'in kötü prognoz ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (119, 120). Tablo 2.10'da VİS ve İS skorlaması gösterilmiştir (116, 118).

Tablo 2.10. İnotrop ve Vazoaktif İnotrop Skorunun hesaplanması. Kumar ve Ark (117). 'nın çalışmasından alınmıştır.

| **İnotrop skoru** |
|---|
| Dopamin dozu (µg/kg/dk) +<br>Dobutamine dozu (µg/kg/dk) +<br>100 × epinefrin dozu (µg/kg/dk) |
| **Vasoaktif İnotrop Skoru** |
| İS +<br>10 X Milrinon dozu (µg/kg/dk) +<br>10,000 x Vazopressin dozu (U/kg/dk) +<br>100 × Norepinefrin dozu (µg/kg/dk) |

## 2.11. Hedef Organda Otoregülasyon

Bir organın kanlanması ve perfüzyonu azaldığında, organda hasar gelişmesini önlemek için azalmaya yanıt olarak bazı nöral ve hormonal yanıtlardan ayrı olarak o organa özel otoregülasyon gerçekleşir ve perfüzyon normal düzeylere döner. Beyin gibi hayati organlarda vazodilatasyon gelişirken, periferik organlarda ise vazokonstrüksiyon gerçekleşir. Kandan her zamankinden daha fazla oksijen çekilir. Perfüzyon azlığı uzun sürerse, anaerobik metabolizmanın başlamasıyla birlikte doku oksijen çekemez hale gelir ve organın fonksiyonları olumsuz etkilenir. Vital hücresel

fonksiyonlar bozulduğu zaman nekroz ve akut hücre ölümü meydana gelir, membran potansiyelleri ve bütünlüğü sürdürülemez (33, 121, 122).

### 2.11.1.Hemodinamik Bozulmanın Beyin Üzerine Etkisi

Beyinde otoregülasyon, artmış transmural basınca karşı arterlerin vazokonstrüksiyonu, azalmış basınca karşı ise arterlerin vazodilatasyonu şeklinde gerçekleşmekte olup sınırlı yanıt kapasitesi sebebiyle belirli bir otoregülatuar kan basıncı değer aralığı bulunmaktadır. Prematüre bebeklerde otoregülatuvar kan basıncı aralığının dar olması, organ kan akımı otoregülasyonunun yeteri kadar gelişmemesine yol açmakta ve sistemik kan akımı ve perfüzyon basıncı değişikliklerine karşı adaptasyon yeteneğini sınırlandırmaktadır. Kan basıncında oluşan dalgalanmalar tolere edilemediğinden, bu bebeklerde hasar oluşma riski yükselir (122-125). Yeterli otoregülasyon sağlanamaması İVK ve PVL gelişimine zemin hazırlar (8-12, 123, 126-128).

Yapılan çalışmalarda prematüre bebeklerde hipotansiyonun İVK ve PVL oranlarını artırdığı gözlenmiştir (8-12, 126-128). Periventriküler lökomalazi, beyaz cevherde iskemik alanlar ve kistik kaviteler gelişmesi ile karekterizedir. En çok frontal boynuzların ön bölümlerini, lateral ventriküllerin dış köşelerini ve oksipital boynuzların lateral yüzlerine komşu beyaz cevheri tutar. Spastik dipleji gibi motor fonksiyon kayıplarına ek olarak öğrenme, algılama bozuklukları ve görme ve işitme kusurları da gelişebilmektedir. Prematürite nedenli yetersiz serebrovasküler gelişim ve hipotansiyona sekonder gelişen serebral oto-regülasyon bozukluğu patogenezde rol oynar. Serebral beyaz cevher damar ağının gelişiminin yetersiz olması ve buna bağlı olarak gelişen serebral kan akımının düzenlenmesinde oluşan bozuklukların iskemik hasara yatkınlık yaratması ve periventriküler lökomalazide hasar gören esas hücreler olan oligodendrogliyal öncül hücrelerin maturasyonlarının yetersiz olması, hipotansiyon sonrası gelişen serebral kan akımında azalma ve otoregülasyon bozukluğu sonucu oluşan serbest radikallerin hasar oluşturmasına zemin hazırlamaktadır (129-131).

Intraventriküler kanama prematüre bebeklerde görülen, subependimal germinal matrikste gerçekleşen ve 500-700 gr ağırlığındaki prematürelerin %45'inde gözlenmesi nedeniyle dünya çapında yenidoğan ünitelerinde görülen yaygın sorunlardan biridir (132).

Subependimal germinal matriks, anterior ve orta serebral arterlerden beslenen damarların yoğunlukla bulunduğu damarsal açıdan zengin bir bölgedir. Bu arterler Galen veniyle bağlanan venöz sistemlerle bağlantılı halde bulunan çok sayıda ince duvarlı kılcal damar ağını beslemektedirler (133-135). Germinal matrix kanaması en sık formen monro seviyesinde yer alan kaudat nükleusu çevreleyen terminal, koroidal ve talamostriat venlerin birleşme yerlerinde gözlenir. Parankimal kanamalar ise sıklıkla frontoparietal bölgede gözlenmektedir. Kanamalar sıklıkla tek taraflı gerçekleşir ancak vakaların %30 kadarında asimetrik ve bilateral gözlenmektedir (133, 134, 136).

Germinal matriksin yoğun damarlı yapısına ek olarak, matriks kan damarlarının destekleyici bazal membranlarının olmayışı, artmış fibrinolitik aktivite ve azalmış ekstravasküler doku basıncı kanama için yatkınlık oluşturan sebeplerden bazılarıdır. Bu nedenle RDS, PDA, pnömotoraks, asfiksi, hipotansiyon, hipotermi ve hiperosmolarite gibi tetikleyici faktörler nedeniyle serebral kan akış hızında oluşan dalgalanmalar İVK gelişimine yol açabilmektedirler (134, 137).

İVK gelişen bebekler klinik olarak asemptomatik gözlenebildikleri gibi ani gelişen hipotonisite, koma, letarji, nöbet aktivitesi, deserebre postur ve apne gibi bulgular gözlenebilir. Ek olarak hematokrit seviyesinde ani düşme, hipoglisemi ve hiperkalemiyle birlikte fontanel gerginliği ya da hipotansiyon ve bradikardi, anormal göz ve ekstremite hareketleri gibi durumlar da gözlenebilmektedir. İVK'ların %90'ı ilk 4-5 günde; bunların %30-50'si ise ilk 12 saatte olmaktadır. PVK/İVK tesbit edildikten sonra mutlaka evrelendirmesi yapılmalıdır (130, 133, 134).

### 2.11.2. Hemodinamik Bozulmanın Böbrek Üzerine Etkisi

Yenidoğan döneminde böbrek yetmezliği sık karşılaşılan sorunlardan biri olup etyolojide birçok farklı etmen rol almaktadır. Hipotansiyon, şok ya da hipovoleminin sık karşılaşılan komplikasyonlarından biridir. Hipotansif epizodlar renal perfüzyonda azalmaya yol açarak renal fonksiyonlarda azalmaya ve böylece prerenal akut böbrek yetmezliğine yol açmaktadırlar. Böbreklerde atık madde filtrasyonunun akım bağımlı olması nedeniyle yüksek miktarda kan akımına sahip olması, hipoperfüzyon durumunda böbreklerin hasarlanmaya yatkınlığını artırmaktadır. Normal renal perfüzyonun sağlanmasıyla birlikte renal fonksiyonların normale döndüğü

gözlenmektedir. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede saatlik idrar çıkarımı, fraksiyone sodyum atılımı, serum üre, kreatinin ve eletrolit değerlerinin incelenmesi yer almaktadır. Böbrek yetmezliğinin gelişmesini engellemek amacıyla birçok kompansatuar mekanizma mevcuttur. Böbrek kan akımı azaldığında, afferent arteriyol gevşer ve tonusunu azaltır. Bu sayede renal vasküler direnç azalır ve renal kan akımının devamlılığı sağlanır. Diğer yandan katekolamin salgılanması artarak renin-anjiyotensin sistemi aktifleşir ve prostoglandin düzeyleri yükselir. Vazodilatör prostoglandinlerin (prostosiklin) üretilmesi renal vasküler sistemin vasodilatasyonuna aracılık ederek perfüzyonun sürdürülmesine katkıda bulunur (138-141).

1902 yılında Bayliss tarafından dokuların farklı fonksiyonel ve metabolik ihtiyaçlarına uyum sağlayabilmek için dolaşım sisteminde görülen genel miyojenik yanıtlara ek olarak organa özel damarsal düzenleme mekanizmaları ile kazanılmış otoregülasyon mekanizmalarının varlığı tanımlanmıştır (142). Böbrek kan akımının ve glomeruler filtrasyon hızının otoregülasyonunda birbiriyle sinerjestik çalışan miyojenik mekanizma ve tübüloglomerüler mekanizma görev almaktadır. Miyojenik mekanizma arteryal kan basıncı değişikliklerine bağlı olarak gelişen preglomeruler vasküler tonus değişiklikleri ile karakterizedir. Seçici olmayan katyon kanalları aracılığıyla gerçekleşir. Arter kan basıncı arttığında vazokonstrüksiyon, kan basıncı azaldığında ise vazodilatasyon gerçekleşir (143, 144).

Tübüloglomerüler mekanizma ise Henle kulbunun kalın kolundan çıkan ultrafiltratın hacim ve içeriği makula densa hücreleri tarafından algılanır. Kan basıncındaki düşüş birlikte makula densa hücrelerine ulaşan sodyum ve klor miktarının azalması ve takiben anjiyotensin 2 salgılanmasında artış ile efferent arteriyolde kasılma gerçekleşir. Eş zamanlı olarak afferent arteriyolde ise adenozin/ATP aracılı vazodilatasyon olur (143-145).

Yenidoğanlarda dehidratasyon, hipotansiyon, tuz kaybettiren renal ya da adrenal hastalıklar, santral ya da nefrojenik diyabet insipitus, hissedilmeyen sıvı kayıplarda artış, sespsis ya da kapiller kaçak sendromu gibi 3.boşluğa sıvı kaybına yol açan durumlar sonrası efektif kan hacminde azalma ve hemodinamik bozulma gerçekleşir. Renal perfüzyon bozulur. Renal perfüzyonda bozulma pre-renal akut böbrek yetmezliği gelişmesine neden olur (138, 140).

### 2.11.3. Hemodinamik Bozulmanın Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkisi

Nekrotizan enterokolit birçok nedene ikincil olarak barsak mukoza bütünlüğünün bozulması sonucu beslenme intoleransı, batın distansiyonu ve kanlı dışkılama ile seyreden, kardiyak, solunumsal ve hemodinamik bozulmalara yol açan ve yüksek mortalite ile seyreden patolojik bir durumdur. Mortalite oranı %50'lere varmakla birlikte sağ kalan bebekler arasında büyüme ve gelişme geriliği, kısa barsak sendromu, uzamış hastane yatış süresi, tekrarlayan hastane yatışları ve nörogelişimsel gerilik gibi komplikasyonlar sıklıkla gözlenmektedir (146).

Dolaşım fizyolojisinde en önemli değişkenlerden biri bazal damar direncidir. Bazal damar direnci, vücut uyku halindeyken hedef organın kan akımına karşı olan damar direncidir ve kan akımı ile damar direnci ters orantılı olması nedeniyle hedef organın kanlanmasını düzenleyen faktörlerden biridir (147). Bazal damar direnci, vazokonstiktör ( endotelin-1 (ET-1) ) ve vazodilatör (Nitrik oksit, (NO) ) uyaranlar arasındaki dinamik denge sayesinde sürdürülür ve yenidoğan döneminde bu denge NO bağımlı vazodilatasyon lehine gözlenmekte olup düşük damar direnci sayesinde hızlı gelişen barsaklara yeterli kan akımı sağlanmaktadır. Herhangi bir sebeple barsak endotel hücre fonksiyonunun bozulması ile bu denge ET-1 bağımlı vazokonstriksiyon lehine değişerek barsak iskemisine yol açmaktadır. Hafif ve orta derece hipoksemi vazodilatasyon ve buna ikincil perfüzyon artışı ile seyrederken ciddi hipoksemide vazokonstriksiyon meydana gelir. Hipoksemiyle birlikte gelişen stres nedeniyle NO üretimi azalırken, endotelin-1, nörepinefrin ve anjitotensin gibi maddelerin anormal üretimi nedeniyle otoregülasyon bozulur ve barsak iskemisi ve doku nekrozu meydana gelir (148). Hipotansiyona ikincil gelişen hipoksemi durumunda "dalma refleksi'' olarak adlandırılan mekanizma ile vücut, hayati organların (beyin, kalp, adrenal bezler) fonksiyonlarını sürdürebilmek adına periferik organlara ( gastrointestinal sistem, akciğer, böbrek, karaciğer, dalak, iskelet kası, cilt v.b ) giden kan akımını azaltarak kardiyak debinin büyük çoğunluğunu hayati organlara yönlendirir. Mezenterik kan akımının azalması barsak kanlanmasında ve perfüzyonunda azalmaya yol açarak gastrointestinal mukozada hasar oluşmasına neden olur (149, 150). Hipotansiyonun NEK için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (151).

### 2.11.4. Hemodinamik Bozulmanın Karaciğer Üzerine Etkisi

Karaciğer hepatik ve portal sistem tarafından kan desteği alması nedeniyle hemodinamik bozulmalardan kısmi olarak korunmasına rağmen ani gelişen dolaşım bozukluklarından etkilenmektedir. Sistemik kan akımındaki azalma sonucu hepatik kan akımının azalması perfüzyonun azalmasına ve hepatositlerde hipoksiye yol açmakta, iskemik karaciğer hasarı (iskemik hepatit) olarak adlandırılan tabloya yol açmaktadır. Morfolojik olarak sentriobüler nekroz ile birlikte serum transaminaz, alkalen fosfataz ve laktat dehidrojenaz düzeylerinde artış gözlenir (152-156).

### 2.11.5. Hemodinamik Bozulmanın Akciğerler Üzerine Etkisi

Sistemik dolaşım ile kıyaslandığında pulmoner arterler daha az damar düz kasına sahip olan daha ince damar duvarına sahiptirler ve yüksek miktarda endojen vazodilatör ile düşük miktarda vazokonstriktör salgılamalarından dolayı pulomer damar direnci sistemik damar direncinin yaklaşık onda biri kadardır. Ayrıca pulmoner arterlerin karışık venöz kan taşıması nedeniyle de sistemik dolaşımdan farklıdır. Pulmoner arterlerler ile oksijen içeriği düşük kan, gaz değişiminin büyük kısmının gerçekleştiği alveoler kapiller üniteye gelir ve sonrasında pulmoner venler aracılığıyla sol kalbe geri döner. Akciğerlerin ayrıca sistemik dolaşımdan kan alıp havayollarının ve pulmoner arterler ile venlerin duvarlarını besleyen kendi dolaşım sistemi de bulunmaktadır. Sistemik kan basıncının düşmesi nedeniyle akciğerlere giden kan akımı azaldığında, alveoler ve arteryal oksijen konsantrasyonundaki düşme pulmoner vazokonstriksiyon gerçekleşmesine neden olur. Böylelikle ventilasyon perfüzyon dengesini sağlayabilmek adına kanın ventilasyonun düşük olduğu bölgeden daha iyi ventilasyon gerçekleşen akciğer bölgesine hareketi gerçekleştirilir, sadece iyi ventilasyon gerçekleşen yerlerin kanlanması sağlanır. Ayrıca bunun fetal hayattan kalan bir adaptasyon mekanizması olabileceğini öne süren görüşlerde mevcuttur (157).

### 2.11.6. Hemodinamik Bozulmanın İskelet Kası ve Cilt Üzerine Etkisi

Ciltte ve iskelet kasında kan dolaşımı sempatik sinir sistemi tarafından uyarılmakta olup kan basıncında düşmeye yol açan nedene göre vazokonstriksiyon ya da vazodilatasyon yoluyla otoregülasyon sağlanmakta; kas krampları, kas güçsüzlüğü, cilt sıcaklığı, cilt rengi gibi bulgular meydana gelmektedir (41).

# 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde, 01.01.2014-31.12.2018 tarihleri arasında izlenen, doğum ağırlığı 500-1499 gram aralığında olan prematüre bebeklerin verilerinin incelendiği retrospektif kohort çalışmasıdır. Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.05.2019 tarihli ve 12 sayılı olumlu kararı alındıktan sonra başlandı.

## 3.1. Olgular

Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde doğan ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen, doğum ağırlığı 500-1499 gram aralığında olan preterm bebekler dahil edildi. Yaşamın ilk haftası içinde invaziv olmayan osilometrik yöntemle yapılan kan basıncı ölçümlerine göre hipotansiyon saptanan bebeklerin (hasta grubu) verileri hipotansiyonu olmayan bebeklerin (kontrol grubu) verileriyle karşılaştırıldı.

Doğumda gebelik haftası <23 hafta olanlar, yaşamın ilk gününde kaybedilenler, doğum sonrası başka bir sağlık kuruluşuna sevk edilenler ve majör konjenital anomalisi olan bebekler çalışmaya dahil edilmedi.

## 3.2. Klinik Veriler ve Tanımlar

Hastaların verileri hastane otomasyon sistemi, hasta dosyası ve hemşire gözlemleri incelenerek veri toplama formuna kaydedildi (Ek-1). Çalışmaya alınan bebeklerin demografik, klinik ve laboratuvar verileri ile, perinatal ve postnatal takipleri ayrı ayrı kayıt altına alındı. Demografik veriler olarak; doğum ağırlığı (DA), gebelik haftası (GH) ve cinsiyet bilgileri kaydedildi. Gebelik haftalarına göre doğum ağırlıkları Lubchenko'nun intrauterin büyüme eğrilerine (23) göre değerlendirildi ve gebelik haftasına göre 10. persentilin altında ağırlığı olan bebekler gebelik haftasına göre küçük (SGA), gebelik haftasına göre 10-90. persentiller arasında ağırlığı olan bebekler gebelik haftasına uygun (AGA) olarak kabul edildi.

Hipotansiyon gebelik haftasına göre sistolik, diastolik ve ortalama kan basıncının %95 güven aralığının altında olması olarak tanımlandı (Tablo 2.4 ve Tablo

2.5) (66). Hemşire gözlemlerinde kayıtlı olan kan basıncı değerlerine göre en az iki ardışık ölçümde düşüklük saptanması hipotansiyon kabul edildi.

Hipotansiyon ile ilişkili risk faktörlerinin incelenmesi amacıyla bebeklerin prenatal özellikleri; annede koryoamnionit, preterm erken membran ruptürü, idrar yolu enfeksiyonu, hipertansiyon, preeklampsi, diyabet, antenatal kanama ve antenatal steroid kullanımı varlığı, natal öyküsü; doğum şekli, doğumda anestezi şekli, doğum salonunda canlandırma gereksinimi (Pozitif basınçlı ventilasyon ve entübasyon uygulanması ya da pozitif basınçlı ventilasyon, entübasyon ve göğüs kompresyonu uygulanması), APGAR skoru, umbilikal kord kan gazında metabolik asidoz varlığı (ph<7,20 ve baz defisiti <-12) ve postnatal birinci gün hemoglobin düzeyleri kaydedildi. Veriler gruplar arasında karşılaştırıldı.

Hasta grubunda hipotansiyon etyolojisinde yer alabilecek tanılar PDA, sepsis/septik şok, hemorajik şok (intraventriküler kanama, pulmoner kanama, diğer masif kanamalar), perinatal asfiksi, pnömotoraks, uygunsuz ekspiryum sonu basıncı, görece adrenal yetmezlik kaydedildi. Patent duktus arteriozus klinik ve ekokardiyografik bulgulara göre hemodinamik anlamlı duktal şant varlığı olarak tanımlandı (158).

Hipotansiyonun saptandığı sıradaki postnatal yaş, hipotansif kalma süresi, hipotansiyona eşlik eden sistemik hipoperfüzyon bulguları (SHB) (letarji, oligüri, taşikardi, periferik nabızların zayıf alınması, kutis marmaratus, kapiller dolum zamanının >3 sn olması, metabolik asidoz ve laktat yüksekliği), kullanılan inotrop/vazopressör tedavilerin doz ve süreleri, inotrop skoru ve vazoaktif inotrop skoru hasta grubunda kaydedilerek, kısa dönem sonuçlar ve mortalite ile ilişkisi incelendi. Oligüri idrar çıkarımının 12 saatten uzun süre 1ml/kg/gün'den az olması, laktat yüksekliği ise kan gazında laktat düzeyinin >2,8mmol/L olması olarak tanımlandı (41). Hipotansiyon tedavisi sırasında herhangi bir zamandaki en yüksek inotrop skoru ve vazoaktif inotrop skoru aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplandı (117).

İnotrop skoru = Dopamin dozu (µg/kg/dk) + Dobutamin dozu (µg/kg/dk) +100 × epinefrin dozu (µg/kg/dk)

Vazoaktif inotrop skoru = inotrop skoru + 10 x Milrinon dozu (µg/kg/dk) +10,000 x Vazopressin dozu (U/kg/dk) + 100 × Norepinefrin dozu (µg/kg/dk)

Hipotansiyonu izleyen 3 gün içerisinde ortaya çıkan hedef organ hasarı varlığı; akut böbrek hasarı (ABH), hipertransaminezemi (HTA), akut karaciğer yetmezliği, yaygın damar içi pıhtılaşma (YDİP) ve evre 3-4 intrakranyal kanama (İKK) hasta grubunda kaydedildi. Aynı zamanda hipotansif dönemi takiben bir hafta içerisinde gerçekleşen ölümler de kayıt altına alındı. Hedef organ hasarı gelişimi ve mortalitenin bebeğin antenatal ve natal risk faktörleri, hipotansiyon nedeni, hipotansiyon sırasında gözlenen sistemik hipoperfüzyon bulguları ve tedavilerle ilişkisi incelendi. Akut böbrek hasarı neonatal RIFLE kriterlerine göre belirlendi (159). Karaciğer hasarı hipertransaminezemi ve akut karaciğer yetmezliği olmak üzere iki başlık altında incelendi. Hipertransaminezemi karaciğer transaminazlarında normalin 3 katından fazla artış olması, akut karaciğer yetmezliği ise karaciğer hasarının biyokimyasal bulguları varlığında intravenöz K vitamini uygulamasına yanıt vermeyen INR yüksekliği (>2) olarak tanımlandı (160). Koagülopati, trombositopeni, taze donmuş plazma desteğine rağmen devam eden kanama ve INR yüksekliği yaygın damar içi pıhtılaşma olarak tanımlandı (161). İntraventriküler kanama Volpe sınıflandırmasına göre > evre-2 İVK olması şeklinde tanımlandı. Volpe sınıflamasına göre intrakraniyel kanamalar şu şekilde sınıflandırılmıştır (162):

- **Evre-I**: Germinal matrikse sınırlı kanama ya da parasajital görüntüde ventriküler alanın <%10'undan daha az bir alanı kapsayan germinal matriks kanaması
- **Evre-II:** Parasajital görüntüde ventriküler alanın %10-50'sini içeren kanama
- **Evre-III:** Parasajital görüntüde ventriküler alanın %50'sinden fazlasını içeren ve ventriküler dilatasyona sebep olan kanama
- **Evre-IV:** İntraventriküler ve intraparankimal kanama, periventriküler hemorajik infarkt

Yaşamın ilk haftasında görülen hipotansiyonun prematürelikle ilişkili sorunlar olan PVL, İVK, BPD, PR, beslenme intoleransı, NEK, sensörinöral işitme kaybı (SNİK), mekanik ventilatörde kalış süresi, oksijen alma süresi ve hastanede yatış süresi ve yenidoğan yoğun bakım mortalitesi ile ilişkisi incelendi.

Bronkopulmoner displazi gebelik haftası < 32 hafta olan preterm bebekler için postmenstrüel 36. haftada ve gebelik haftası ≥ 32 hafta olanlar için postnatal 28. günde veya bunlardan daha erken gerçekleşirse taburculuk zamanında devam eden ≥ %21 O2 gereksinimi olarak tanımlandı (163). Düzenli olarak çekilen transfontanel USG'lerde ve kontrol MRI görüntülemelerinde beyaz cevherde iskemik alanlar ve ya kistik kaviteler gözlenmesi periventriküler lökomalazi olarak tanımlandı (131). Nekrotizan enterokolit Modifiye Bell Evrelemesine göre evre 2 ve 3 NEK olarak tanımlandı (164), Prematüre retinopatisi ise *"Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group"* tarafından tanımlanan kriterlere göre tedavi gerektiren PR olarak belirlendi (165). Ağır beyin hasarı radyolojik olarak, kraniyel ultrasonografi ve/veya manyetik rezonans görüntülemede (MRG), grade 3 ve üzeri intrakraniyel kanama, posthemorajik hidrosefali, perivetriküler lökomalazi, serebral/serebellar atrofi bulgularından en az birinin varlığı olarak tanımlandı.

### 3.3. İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizi IBM SPSS 21 programı ile yapıldı. Nicel (nümerik) değişkenlere ait özet değerler ortalama ± standart sapma ya da medyan (Q1-Q3) olarak, nitel (kategorik) değişkenlere ait özet değerler ise frekans ve yüzde ile gösterildi. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan iki grup karşılaştırması T testi ile, dağılmayan iki grup karşılaştırması ise Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Nitel değişkenler arası ilişki ise Ki-Kare analizler ile incelendi. Analiz sonucu $P<0.05$ olarak elde edilen durumlar anlamlı kabul edildi. Hipotansif bebeklerde hipotansiyon, akut böbrek hasarı, hipertransaminazemi, yaygın damar içi pıhtılaşma ve İKK gelişimi açısından ve mortalite açısından risk faktörleri ile ÇDDA bebeklerde mortalite açısından risk faktörlerini belirlemede geriye dönük (backward wald) lojıstık regresyon modeli kullanıldı. Nicel değişkenlerin üç grup arasında karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. anlamlı çıkan sonuçlar için grupların ikili karşılaştırılması Dunn testi ile yapıldı.

# 4. BULGULAR

Çalışmaya gebelik haftası 29±3,1 (23-36) hafta ve doğum ağırlığı 1046±296,4 (500-1490) g olan toplam 217 bebek dahil edildi. Çalışmaya alınan bebeklerin 103'ünde (%47,5) yaşamın ilk haftası içinde hipotansiyon saptandı.

Hipotansiyon gözlenen bebeklerin gebelik haftası 28 (25-30) hafta, normotansif bebeklerin gebelik haftası ise 30 (28-32) haftaydı. Hipotansif bebeklerin gebelik haftası diğer gruba göre daha düşük bulundu (p<0,001). Çalışmaya alınan bebeklerin 33'ünde gebelik haftası <26 hafta, 153'ünde 26-32 hafta aralığında ve 31'inde >32 haftaydı. Gebelik haftası <26 hafta olan bebeklerin 28'inde (%84,8), 26-32 hafta olanların 61'inde (%39,9) ve >32 hafta olanların 14'ünde (%45,2) hipotansiyon mevcuttu. Yaşamın ilk haftasında hipotansiyon sıklığının en yüksek olduğu grup <26 hafta doğan bebeklerdi (p<0,001).

Hipotansiyon gözlenen bebeklerin doğum ağırlığı 920 (710-1230) g, normotansif bebeklerin doğum ağırlığı ise 1193 (960-1365) g saptandı. Hipotansif bebeklerin doğum ağırlığı diğer gruba göre daha düşük bulundu (p<0,001). Çalışmaya alınan bebeklerin 46'sının doğum ağırlığı 500-749 g aralığında, 57'sinin 750-999 g aralığında, 114'ünün ise 1000-1499 g aralığındaydı. Doğum ağırlığı 500-749 g aralığında olan bebeklerin 32'sinde (%69,6), 750-999 g aralığında olan bebeklerin 33'ünde (%57,9), ve 1000-1499g aralığında olanların 38'inde (%33,3) hipotansiyonu olduğu görüldü. Doğum ağırlığı azaldıkça hipotansiyon riskinin arttığı görüldü (p<0,001). Gebelik haftası ve doğum ağırlığına göre hipotansif ve normotansif hasta gruplarının dağılımı Tablo 4.1'de verilmiştir.

Hipotansif bebeklerin 53'ü (%51,5) kız, 50'si (%48,5) erkek; normotansif bebeklerin 56'sı (%49,1) kız, 58'i (%50,9) erkekti. Cinsiyet dağılımı açısından hipotansif ve normotansif bebekler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Hipotansif bebeklerin 71 tanesi (%68,9) AGA, 32 tanesi (%31,1) SGA, normotansif bebeklerin 74 tanesi (%64,9) AGA, 40 tanesi (%35,1) SGA bebekti. Hipotansif ve normotansif bebekler arasında SGA oranı açısından fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 4.1. Gebelik haftası ve doğum ağırlığına göre hipotansif ve normotansif hastaların dağılımı.

| | Hipotansif (n=103) | Normotansif (n=114) | p |
|---|---|---|---|
| Gebelik haftası* (hafta) | 28 (25-30) | 30 (28-32) | <0,001$^{\alpha}$ |
| <26** | 28 (84,8) | 5 (15,2) | <0,001$^{\beta}$ |
| 26-32** | 61 (39,9) | 92 (60,1) | |
| >32** | 14 (45,2) | 17 (54,8) | |
| Doğum ağırlığı* (g) | 920 (710-1230) | 1193 (960-1365) | <0,001$^{\alpha}$ |
| 500-749** | 32 (69,6) | 14 (30,4) | <0,001$^{\beta}$ |
| 750-999** | 33 (57,9) | 24 (42,1) | |
| 1000-1499** | 38 (33,3) | 76 (66,7) | |

*Medyan (Q1-Q3), **Sayı (yüzde). $^{\alpha}$ Mann Whithney testi. $^{\beta}$ Pearson Ki-Kare testi.

Hipotansif bebeklerde; 8 bebeğin (%7,8) vajinal yol ile, 95 bebeğin (%92,2) sezaryenle; normotansif bebeklerde 5 bebeğin (%4,4) vajinal yol ile, 109 bebeğin (%95,6) sezaryenle doğduğu gözlendi. Doğum şekli açısından hipotansif ve normotansif bebekler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,446).

Bebeklerin prenatal özellikleri incelendiğinde; hipotansif bebeklerin annelerinin 8'inde (%7,8) koryoamniyonit, 18'inde (%17,5) preterm erken membran rüptürü, 22'sinde (%21,4) idrar yolu enfeksiyonu, 17'sinde (%16,5) GDM, 44'ünde (%42,7) GHT, 33'ünde (%32) pre-eklampsi, 21'sinde (%20,4) antenatal kanama olduğu görüldü. Normotansif bebeklerin annelerinin ise 1'inde (%0,9) koryoamniyonit, 15'inde (%13,2) preterm erken membran rüptürü, 23'ünde (%20,2) idrar yolu enfeksiyonu, 16'sında (%14) GDM, 52'sinde (%45,6) GHT, 23'ünde (%20,1) pre-eklampsi, 11'inde (%9,6) antenatal kanama olduğu görüldü. Hipotansif bebeklerin anneleri arasında koryoamniyonit ve antenatal kanama daha sık görülmekteydi (p<0,05). Preterm erken membran rüptürü, idrar yolu enfeksiyonu, GDM, GHT ve pre-eklampsi oranları açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Ayrıca hipotansif bebeklerin annelerinin 100'ünde (%97,1), normotansif bebeklerin annelerinin 106'sında (%93) antenatal steroid kürleri tamamlanmış olup her 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,286).

Sezaryen ile doğan bebeklerde uygulanan anestezi yöntemleri incelendiğinde hipotansif bebeklerin 60'ına (%58,2) genel anestezi, 35'ine (%33,9) spinal ya da epidural anestezi uygulanırken; normotansif bebeklerin 52'sine (%45,6) genel anestezi, 57'sine (%50) spinal ya da epidural anestezi uygulandığı görüldü. Hipotansif grupta genel anestezi oranlarının, normotansif grupta ise spinal ya da epidural anestezi oranlarının daha yüksek olduğu saptandı (p=0,047).

Hipotansif bebeklerin 68'ine (%66,1) doğum sonrası canlandırma işlemi uygulandığı, bu bebeklerin tamamına entübasyon işlemi uygulandığı, 12'sine (%11,7) entübasyon ile birlikte göğüs kompresyonu uygulandığı; normotansif bebeklerin 44'üne (%38,6) canlandırma işlemi uygulandığı, bu bebeklerin tamamına entübasyon işlemi uygulanırken sadece 1'ine (%0,9) entübasyon ile birlikte göğüs kompresyonu uygulandığı görüldü. Hipotansif grupta doğum sonrası canlandırma işlemi, endotrakeal entübasyon ve göğüs kompresyonu uygulanma oranlarının daha yüksek olduğu görüldü (p<0,001).

Hipotansif bebeklerin 14'ünde (%13,6), normotansif bebeklerin ise 3'ünde (%2,6) kord kan gazında metabolik asidoz saptandı. Hipotansif grupta normotansif gruba kıyasla kord kan gazında metabolik asidoz görülme oranı daha yüksek saptandı (p=0,006).

Hipotansif bebeklerin 1.dakika APGAR skoru 5 (3-7), 5.dk APGAR skoru 7 (6-9); Normotansif bebeklerin 1.dakika APGAR skoru 7 (6-8), 5.dk APGAR skoru 9 (8-9) idi. APGAR skorlaması karşılaştırıldığında hipotansif bebeklerin skorlarının daha düşük olduğu görüldü (p<0,001).

Doğum sonrası çalışılan hemoglobin değerleri hipotansif bebeklerde 16,5±2,4 g/dL, normotansif bebeklerde 17,4±2,3 g/dL gözlendi. Hipotansif grubun hemoglobin değerlerinin daha düşük olduğu gözlendi (p=0,011).

Doğum sonrası izlemlerinde hipotansif bebeklerin 78'inde (%75,7), normotansif bebeklerin ise 48 'inde (%42,1) RDS geliştiği gözlendi. Hipotansif grupta daha yüksek oranda RDS gelişimi gözlendi (p<0,001). Gruplar arasında perinatal özellikler ve hipotansiyonla ilişkili risk faktörlerinin karşılaştırılması Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Perinatal özellikler ve hipotansiyonla ilişkili risk faktörleri.

| | Hipotansif (n=103) | Normotansif (n=114) | P |
|---|---|---|---|
| Gebelik haftası | 28 (25-30) | 30 (28-32) | <0,001** |
| Doğum ağırlığı (g) | 955 (710-1230) | 1130 (960-1365) | <0,001** |
| Cinsiyet (Kız/Erkek) | 53 /50 | 56 / 58 | 0,731 θ |
| SGA, sayı (%) | 32 (31,1) | 40 (35,1) | 0,530 θ |
| Doğum şekli (sezaryen/vajinal) | 95/ 8 | 109/ 5 | 0,446 α |
| Koryoamnionit, sayı (%) | 8 (7,8) | 1 (0,9) | 0,015*** |
| Erken membran ruptürü, sayı (%) | 18 (17,5) | 15 (13,2) | 0,487α |
| Annede idrar yolu enfeksiyonu, sayı (%) | 22 (21,4) | 23 (20,2) | 0,962α |
| Gestasyonel Diyabetes Mellitus, sayı (%) | 17 (16,5) | 16 (14) | 0,815α |
| Gestasyonel Hipertansiyon, sayı (%) | 44 (42,7) | 52 (45,6) | 0,544θ |
| Annede preeklampsi, sayı (%) | 33 (32) | 23 (20,1) | 0,050θ |
| Antenatal kanama, sayı (%) | 21 (20,4) | 11 (9,6) | 0,042α |
| Antenatal steroid, sayı (%) | 100 (97,1) | 106 (93) | 0,286α |
| Anestezi<br>Genel, sayı (%)<br>Spinal +epidural, sayı (%) | <br>60 (58,2)<br>35 (33,9) | <br>52 (45,6)<br>57 (50) | <br>0,047θ |
| Canlandırma, sayı (%) | 68 (66,1) | 44 (38,6) | <0,001θ |
| PBV+Entübasyon, sayı (%) | 56 (54,4) | 43 (37,7) | <0,001θ |
| PBV+Entübasyon+GK, sayı (%) | 12 (11,7) | 1 (0,9) | <0,001θ |
| Kord kan gazında asidoz, sayı (%) | 14 (13,6) | 3 (2,6) | 0,006 α |
| 1. dakika APGAR | 5 (3-7) | 7 (6-8) | <0,001** |
| 5. dakika APGAR | 7 (6-9) | 9 (8-9) | <0,001** |
| İlk hemoglobin (g/dl) | 16,5±2,4 | 17,4±2,3 | 0,011* |
| Respiratuvar Distress Sendromu sayı (%) | 78 (75,7) | 48 (42,1) | <0,001θ |

Veriler sayı (yüzde), ortalama ± standart sapma ve medyan (Q1-Q3) olarak verilmiştir. *T-testi **Mann Whithney testi..*** Fisher's Exact Test α Yates Ki-Kare testi. θ Pearson Ki-Kare testi. GK, Göğüs kompresyonu. PBV, Pozitif basınçlı ventilasyon.

Tek değişkenli analizde gruplar arasında anlamlı fark saptanan değişkenler; Gebelik haftası, antenatal kanama, anneye genel anestezi verilmesi, göğüs kompresyonu uygulanması, kord kan gazında asidoz , 5. dakika APGAR skoru, ilk hemoglobin ve RDS, ile logistik regersyon analizi yapıldı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde gebelik haftasının 26 haftadan küçük olması, RDS ve doğum sırasında anneye genel anestezi verilmesi ÇDDA bebeklerde yaşamın ilk haftası içinde

hipotansiyon gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hipotansiyon gelişimi açısından risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle incelenmesi.

| | Odds oranı | 95% güven aralığı | p |
|---|---|---|---|
| Genel anestezi | 1,946 | 1,060-3,574 | 0,032 |
| RDS | 2,789 | 1,474-5,276 | 0,002 |
| Gebelik haftası <26 hf | 4,464 | 1,551-12,853 | 0,006 |

### 4.1. Hipotansiyon Sırasında Görülen Klinik Bulgular ve Uygulanan Tedaviler

Çalışmaya alınan ve yaşamın ilk haftası içerisinde hipotansiyon gözlenen 103 bebeğin birinde (% 1) sadece sistolik kan basıncı düşüklüğü, 85'inde (% 82,5) sadece diyastolik kan basıncı düşüklüğü, 17'sinde (%16,5) ise hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı düşüklüğü gözlendi.

Ölçülen en düşük sistolik kan basıncı ortalama değeri 40,4±6,7 mmHg, en düşük diastolik kan basıncı ortalama değeri 14,0±4,1 mmHg, en düşük ortalama kan basıncı değeri 22,4±5,5 mmHg ve en düşük nabız basıncı değeri 24,6±5 mmHg olduğu görüldü. Hipotansiyon sırasında sistolik kan basıncı ortalama değeri 44,3±6,1 mmHg, diastolik kan basıncı ortalama değeri: 16,0±3,8 mmHg, ortalama kan basıncı değeri: 25,5±5,5 mmHg ve ortalama nabız basıncı değeri: 28,2±5,2 mmHg bulundu.

Bebekleri 96'sında (%93,2) hipotansiyonun doğumdan sonraki ilk 72 saat içerisinde saptandığı ve bu bebeklerin 80'inde (%77,7) hipotansiyonun ilk 24 saat içerisinde ortaya çıktığı görüldü. Hipotansiyonun ilk kez saptandığı postnatal yaş ortalama 20 (1-142) saat, hipotansif kalma süresi 5,6 (2-24) saat ve hipotansif tedavi alma süresi 66,2 (0-342) saat bulundu. Hipotansif bebeklerin klinik özellikleri Tablo 4.4'te özetlenmiştir.

Tablo 4.4. Hipotansif bebeklerin klinik özellikleri.

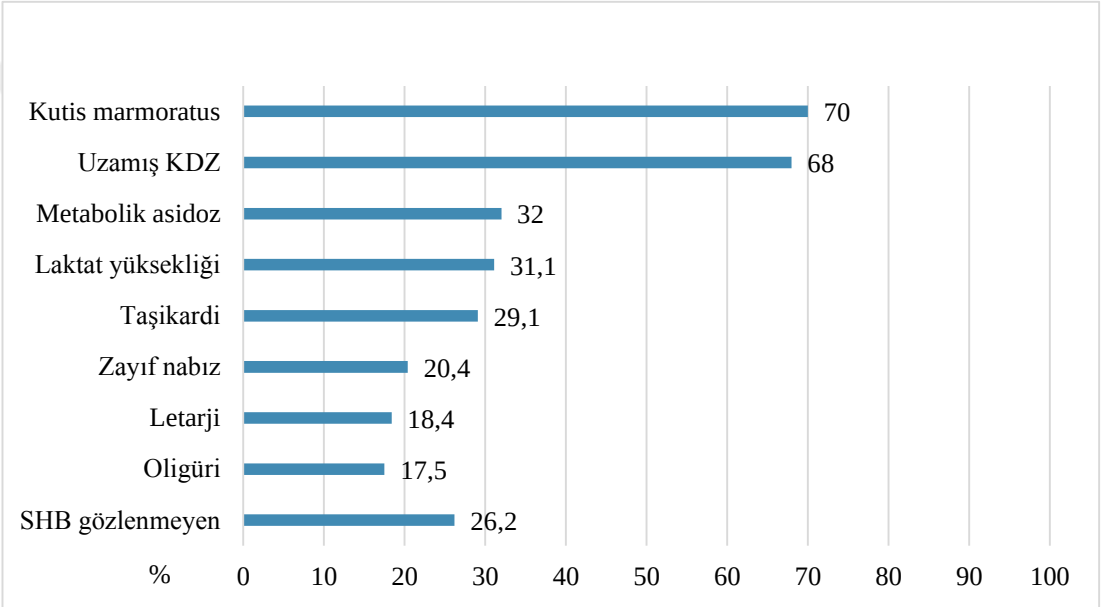
| | |
|---|---|
| Hipotansiyon saptandığı postnatal yaş (st) | 20 (1-142) |
| İlk 24 saat içinde hipotansiyon saptanan bebekler, sayı (%) | 80 (77,7) |
| İlk 3 gün içinde hipotansiyonu saptanan bebekler, sayı (%) | 96 (93,2) |
| Hipotansif kalma süresi (st) | 5,6 (2-24) |
| Tedavi alma süresi (st) | 66,2 (0-342) |
| En düşük sistolik kan basıncı değeri, mmHg | 40,4±6,7 |
| En düşük diastolik kan basıncı değeri, mmHg | 14,0±4,1 |
| En düşük ortalama kan basıncı değeri, mmHg | 22,4±5,5 |
| En düşük nabız basıncı değeri, mmHg | 24,6±5 |
| Sistolik kan basıncı ortalama değeri, mmHg | 44,3±6,1 |
| Diastolik kan basıncı ortalama değeri, mmHg | 16,0±3,8 |
| Ortalama kan basıncı ortalama değeri, mmHg | 25,5±5,5 |
| Ortalama nabız basıncı, mmHg | 28,2±5,2 |

Veriler sayı ve yüzde ve ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Normal dağılıma uymayan veriler medyan (Q1-Q3) olarak verilmiştir.

Hipotansiyon sırasında bebeklerin 76'sında (%73,8) en az bir SHB vardı. En sık rastlanan bulgular hastaların %70'inde görülen kutis marmoratus ve %68'inde görülen kapiller dolum zamanı uzamasıydı. Bu bulguları görülme sıklığına göre sırasıyla taşikardi, nabız zayıflığı, letarji ve oligüri takip etmekteydi. Hipotansiyon anında çalışılan kan gazı analizinde 33 bebekte (%32) metabolik asidoz ve 32 (%31,1) bebekte laktat yüksekliği gözlenirken, ortalama pH değeri 7,29±0,13, ortalama HCO3 değeri 18,6±3,5 mmol/L ve ortalama laktat değeri 2,6±2,6 mmol/L olarak saptandı. Sistemik hipoperfüzyon bulgularının dağılımı Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

Hipotansiyon gözlenen 103 bebeğin 84'üne (%81,5) tedavi verildiği; bunların 6'sının (%5,8) sadece sıvı bolusu (10-20 ml/kg serum fizyolojik), 21'inin (%20,4) sıvı bolusu ile birlikte farmakolojik tedavi ve 57'sinin (%55,3) sadece farmakolojik tedavi aldığı saptandı. Hipotansiyon gözlenen bebeklerin 27'sine (%26,2) SHB'nin eşlik etmediği, hipotansiyona SHB'nin eşlik ettiği tüm bebeklerin tedavi aldığı, 8 bebeğin ise eşlik eden herhangi bir SHB'si olmadığı halde tedavi aldığı görüldü. Tedavi almayan 19 bebeğin hiç birinde hipotansif kan basıncı değerlerine eşlik eden SHB olmadığı, ortalama kan basıncının normal olması veya kullanılan kan basıncı sınırlarının farklı olması nedeniyle hipotansif olarak değerlendirilmediği, izlemde kan basıncının kendiliğinden normal değerlere ulaştığı görüldü. Antihipotansif ilaç

tedavisi alan 37 bebeğe (%36) tek ilaç tedavisi, 26 bebeğe (%25,2) ikili ilaç tedavisi, 15 bebeğe (%14,5) ise ikiden fazla ilaç tedavisi verildiği gözlendi. Tedavi alan bebekler incelendiğinde 27'sine (%26,2) sıvı bolus tedavisi, 36'sına (%35) sadece dopamin, 1'ine (%1) sadece dobutamin, 24'üne (%23,3) dopamin ve dobutamin kombinasyonu, 2'sine (%1,9) dopamin ve adrenalin kombinasyonu, 11'ine (%10,7) dopamin, dobutamin ve adrenalin kombinasyonu, 2'sine (%1,9) dopamin, dobutamin ve nörepinefrin kominasyonu ve 2'sine (%1,9) dopamin, dobutamin, adrenalin ve norepinefrin kombinasyonu tedavisi uygulandığı saptandı.




KDZ, kapiller dolum zamanı. SHB, sistemik hipoperfüzyon bulgusu.

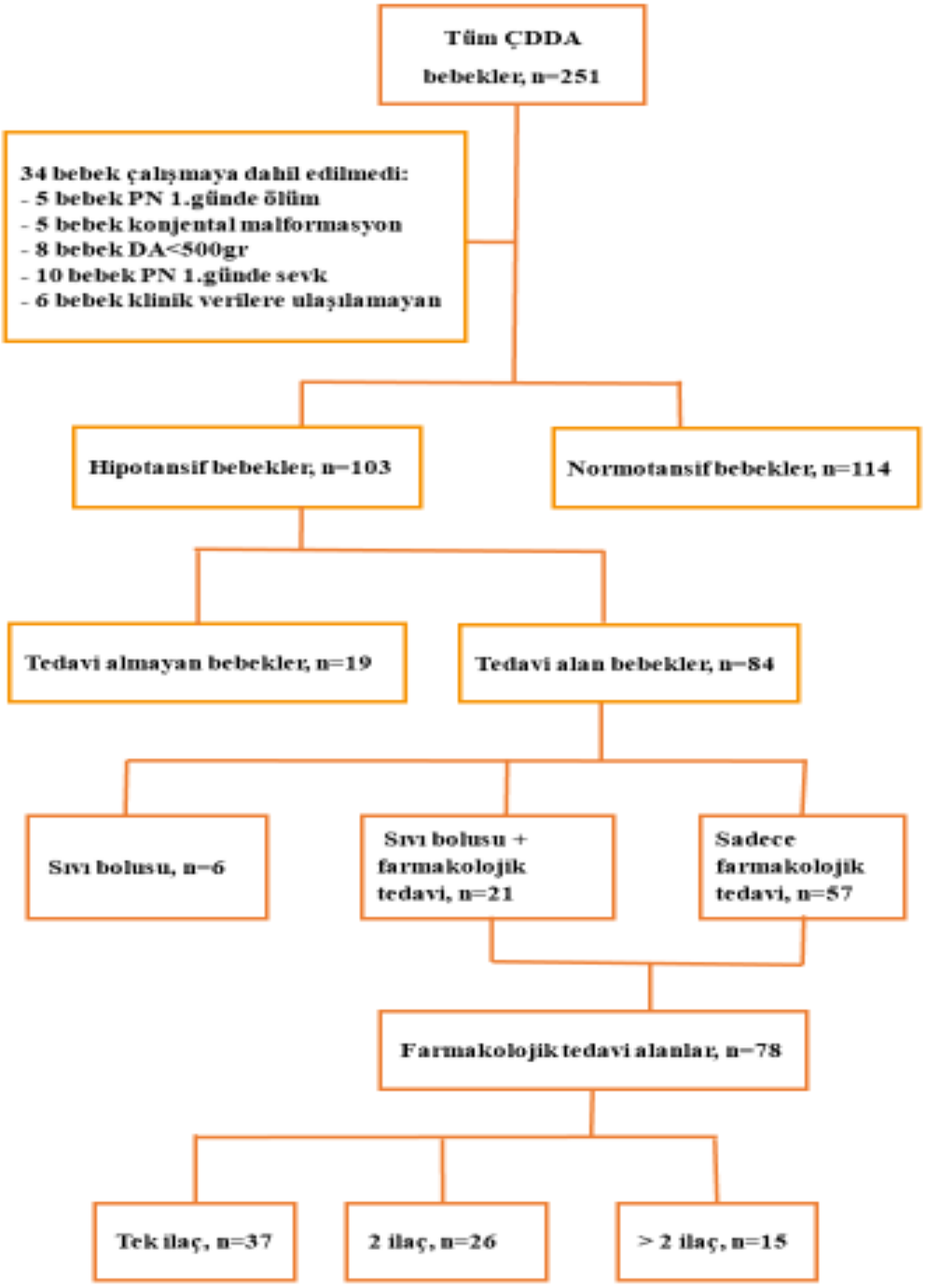
Şekil 4.1. Hipotansiyon sırasında görülen sistemik hipoperfüzyonun klinik ve laboratuvar bulguları.

Bebeklere uygulanan kümülatif dopamin dozu 39,03 (1,2-318,4) mg/kg, kümülatif dobutamin dozu 53,14 (4,75-323) mg/kg, kümülatif adrenalin dozu 0,55 (0,02-2,97) mg/kg ve kümülatif nöradrenalin dozu 1,23 (0,1-3,27) mg/kg olarak hesaplandı. En yüksek İS ortalaması 22,7 (5-140), VİS ortalaması 24,3 (1-160) bulundu. Otuz iki bebeğin (%31,1) VİS'i 15'ten yüksekti. Hipotansif bebeklerde uygulanan tedaviler ve özellikleri Tablo 4.5' te ve Şekil 4.2'de özetlenmiştir.

Tablo 4.5. Hipotansif bebeklerde uygulanan tedaviler ve özellikleri.

| | |
|---|---|
| Hipotansiyona yönelik tedavi alanlar, n (%) | 84 (81,5) |
| Tedavi almayanlar, sayı (%) | 19 (18,5) |
| Sadece sıvı bolusu, sayı (%) | 6 (5,8) |
| Sıvı bolusu+ farmakolojik tedavi, sayı (%) | 21 (20,4) |
| Sadece farmakolojik tedavi, sayı (%) | 57 (55,3) |
| Tek ilaç tedavisi, sayı (%) | 37 (36) |
| Sadece Dopamin, sayı (%) | 36 (35) |
| Sadece Dobutamin, sayı (%) | 1 (1) |
| Çoklu ilaç tedavisi, sayı (%) | 41 (39,7) |
| 2 ilaç tedavisi, sayı (%) | 26 (25,2) |
| Dopamin+Dobutamin, sayı (%) | 24 (23,3) |
| Dopamin+Adrenalin, sayı (%) | 2 (1,9) |
| >2 ilaç tedavisi, sayı (%) | 15 (14,5) |
| Dopamin+Dobutamin+Adrenalin, sayı (%) | 11 (10,7) |
| Dopamin+Dobutamin+N.A, sayı (%) | 2 (1,9) |
| Dopamin+Dobutamin+Adrenalin+N.A, sayı (%) | 2 (1,9) |
| İnotrop Skoru | 22,7 (5-140) |
| Vazoaktif İnotrop Skoru | 24,3 (1-160) |
| Vazoaktif İnotrop Skoru >15 olanlar, sayı (%) | 32 (31,1) |
| Kümülatif dopamin dozu (mg/kg) | 39,03 (1,2-318,4) |
| Kümülatif dobutamin dozu (mg/kg) | 53,14 (4,75-323) |
| Kümülatif adrenalin dozu (mg/kg) | 0,55 (0,02-2,97) |
| Kümülatif nöradrenalin dozu (mg/kg) | 1,23 (0,1-3,27) |

Veriler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Normal dağılıma uymayan veriler medyan (Q1-Q3) olarak verilmiştir. N.A, Noradrenalin.




Şekil 4.2. Akış çizelgesi.

### 4.2.Hipotansiyon Etyolojisinde Yer Alan Tanıların İncelenmesi

Yaşamın ilk haftasında ÇDDA'lı preterm bebeklerde hipotansiyon etyolojisinde yer alabilecek klinik tanılar incelendiğinde bebeklerin 64'ünde (%62,1) PDA, 27'sinde (%26,2) pulmoner kanama, 15'inde (%14,6) uygunsuz ekspiryum sonu basıncı, 15'inde (%14,6) perinatal asfiksi, 11'inde (%10,7) sepsis, 9'unda (%8,7) pnömotoraks, 5'inde (%4,8) İKK, 4'ünde (%3,9) göreceli adrenal yetmezlik ve 2'sinde (%1,9) diğer sistem kanaması saptandı.

Hipotansiyon saptanan 103 bebekten 38'inde (%36,9) hipotansiyonu açıklayabilecek tek sebep bulunurken, 41 (%39,8) bebekte birden fazla sebep saptandı. Hastaların 24 (%23,3) tanesinde ise hipotansiyona sebep olabilecek bir neden saptanamadı.

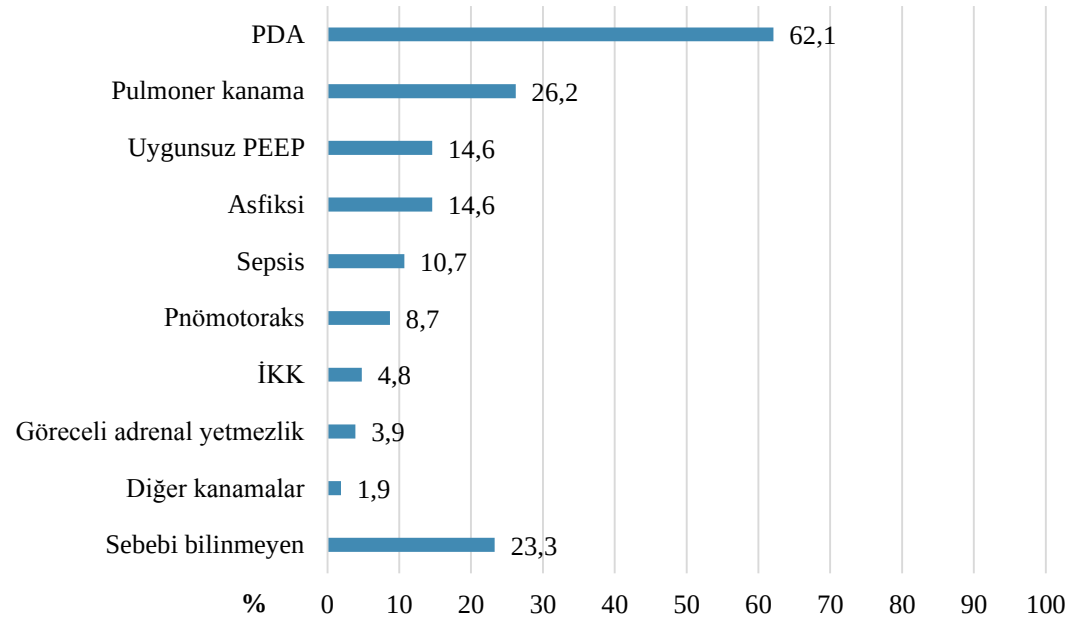
Patent DA tanısı almış 64 bebeğin 28'inde PDA'nın tek neden olduğu; 9'unda pulmoner kanama, 3'ünde perinatal asfiksi, 2'sinde sepsis, 2'sinde İKK, 1'inde uygunsuz PEEP, 1 inde göreceli adrenal yetmezlik; 2'sinde pulmoner kanama ve perinatal asfiksi, 1' inde pulmoner kanama ve sepsis, 1'inde pulmoner kanama ve İKK, 1'inde pnomotoraks ve uygunsuz PEEP, 3'ünde pulmoner kanama ve uygunsuz PEEP, 2'sinde pulmoner kanama ve diğer sistem kanamaları, 1'inde sepsis ve İKK; 2'sinde perinatal asfiksi, uygunsuz PEEP ve pnömotoraks, 1'inde pulmoner kanama, pnomotoraks ve uygunsuz PEEP, 1'inde perinatal asfiksi, uygunsuz PEEP ve pulmoner kanama, 1'inde pulmoner kanama,perinatal asfiksi ve göreceli adrenal yetmezlik, 1'inde sepsis, pulmoner kanama, uygunsuz PEEP ve pnomotoraks ve 1'inde perinatal asfiksi, uygunsuz PEEP, göreceli adrenal yetmezlik ve pnomotoraksın eşlik ettiği saptandı. Etyolojide yer alan tanılar Şekil 4.2'de gösterilmiştir.

Sepsis tanısı almış 11 bebeğin 5'inde sepsis'in tek neden olduğu, 2'sinde PDA; 1'inde PDA ve pulmoner kanama, 1'inde uygunsuz PEEP ve pnomotoraks, 1'inde PDA ve iKK; 1'inde ise PDA, pulmoner kanama, uygunsuz PEEP ve pnomotoraks'ın eşlik ettiği saptandı.

Pulmoner kanama tanısı almış 27 bebeğin 2'sinde pulmoner kanama'nın tek neden olduğu, 9'unda PDA, 1'inde perinatal asfiksi; 2'sinde PDA ve perinatal asfiksi, 1'inde PDA ve sepsis, 1'inde PDA ve İKK, 3'ünde PDA ve uygunsuz PEEP, 2'sinde PDA ve diğer sistem kanaması; 1'inde perinatal asfiksi, uygunsuz PEEP ve pnomotoraks, 1'inde PDA, uygunsuz PEEP ve pnomotoraks, 1'inde göreceli adrenal

yetmezlik, uygunsuz PEEP ve pnomotoraks, 1'inde PDA, perinatal asfiksi ve uygunsuz PEEP, 1'inde PDA, perinatal asfiksi ve göreceli adrenal yetmezlik ve 1'inde ise PDA, sepsis, uygunsuz PEEP ve pnömotoraksın eşlik ettiği saptandı.

Perinatal asfiksi tanısı almış 15 bebeğin 3'ünde perinatal asfiksinin tek neden olduğu, 3'ünde PDA, 1'inde pulmoner kanama; 2'sinde PDA ve pulmoner kanama; 1'inde pulmoner kanama, uygunsuz PEEP ve pnömotoraks, 2'sinde PDA, uygunsuz PEEP ve pnömotoraks, 1 'inde PDA, uygunsuz PEEP ve pulmoner kanama; 1'inde PDA, göreceli adrenal yetmezlik ve pulmoner kanama ve 1'inde ise PDA, uygunsuz PEEP, göreceli adrenal yetmezlik ve pnomotoraks'ın eşlik ettiği görüldü.




İKK, intrakranyal kanama. PDA, patent duktus arteriozus.

Şekil 4.3. Hipotansiyon etyolojisinde yer alan tanılar.

Uygunsuz PEEP tanısı almış 15 bebeğin hiç birisinde uygunsuz PEEP tek neden olarak görülmezken, 1'inde PDA, 1'inde İKK; 1'inde sepsis ve pnömotoraks, 3'ünde PDA ve pulmoner kanama; 1'inde PDA ve pnömotoraks; 1'inde perinatal asfiksi, pulmoner kanama ve pnömotoraks, 1'inde PDA, perinatal asfiksi ve pulmoner kanama, 2'sinde PDA, perinatal asfiksi ve pnömotoraks, 1'inde PDA, pulmoner kanama ve pnömomotoraks, 1'inde pulmoner kanama, göreceli adrenal yetmezlik ve

pnömotoraks, 1'inde PDA, perinatal asfiksi, pnömotoraks ve göreceli adrenal yetmezlik, 1'inde ise PDA, sepsis, pulmoner kanama ve pnömotoraks'ın eşlik ettiği saptandı.

İKK tanısı almış 5 bebeğin hiç birisinde İKK tek neden olarak görülmezken, 2'sinde PDA, 1'inde uygunsuz PEEP; 1'inde PDA ve pulmoner kanama, 1'inde ise PDA ve sepsis'in eşlik ettiği saptandı.

Yaşamın ilk haftasında preterm bebeklerde hipotansiyon etyolojisinde yer alabilecek klinik tanıların varlığı normotansif hasta grubunda da incelendiğinde; normotansif bebeklerin 37'sinde (%32,4) PDA, 69'unda (%60,5) sepsis, 4'ünde (% 3,5) İKK, 9'unda (%7,9) pulmoner kanama, 1'inde (%0,9) diğer sistem kanaması, 4'ünde (%3,5) perinatal asfiksi, 5'inde (%4,4) pnömotoraks, 9'unda (%7,9) uygunsuz ekspiryum sonu basıncı olduğu saptandı. Normotansif bebekler arasında adrenal yetmezlik tanısı alan yoktu. Her iki grup karşılaştırıldığında PDA, pulmoner kanama, göreceli adrenal yetmezlik ve perinatal asfiksi sıklığı hipotansiyon gelişen grupta daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Normotansif grupta sepsis oranı daha yüksek gözlendi ($p<0,05$). Diğer sistem kanaması, İKK, pnomotoraks ve uygunsuz ekspiryum sonu basıncı maruziyeti açısından her 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Her iki grup arasında hipotansiyon etyolojisinde yer alan tanıların karşılaştırılması Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Hipotansiyon etyolojisinde yer alan tanıların gruplar arasında karşılaştırılması.

| Etyolojide Yer Alan Tanılar | Hipotansif (n= 103) | Normotansif (n=114) | p |
|---|---|---|---|
| Patent Duktus Arteriozus [α], sayı (%) | 64 (62,1) | 37 (32,4) | <0,001** |
| Sepsis [α], sayı (%) | 11 (10,7) | 69 (60,5) | <0,001** |
| İntrakraniyel Kanama [α], sayı (%) | 5 (4,8) | 4 ( 3,5) | 0,190* |
| Pulmoner Kanama [α], sayı (%) | 27 (26,2) | 9 (7,9) | 0,001* |
| Kanama diğer [α], sayı (%) | 2 ( 1,9) | 1 (0,9) | 0,605[θ] |
| Perinatal Asfiksi [α], sayı (%) | 15 (14,6) | 4 (3,5) | 0,004* |
| Pnömotoraks [α], sayı (%) | 9 (8,7) | 5 (4,4) | 0,305* |
| Uygunsuz Ekspiryum Sonu Basıncı [α], sayı (%) | 15 (14,6) | 9 (7,9) | 0,178* |
| Göreceli Adrenal Yetmezlik [α], sayı (%) | 4 (3,9) | 0 | 0,049[θ] |

Veriler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. [θ]Fisher's Exact Test. [*]Yates Ki-Kare testi. [**]Pearson Ki-Kare testi. . [α] Bir kişi birden fazla tanı alabilir

### 4.3. Hipotansiyon İlişkili Hedef Organ Hasarı ve Mortalitenin Değerlendirilmesi

Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yaşamın ilk haftasında gözlenen hipotansiyonun akut etkilerini incelemek için takip eden 72 saat içerisinde gelişen hedef organ hasarı kayıt altına alındı. Hipotansif epizod sonrası ilk 72 saatte en sık görülen komplikasyon 26 (%25,2) bebekte ortaya çıkan akut böbrek hasarıydı (ABH). Ek olarak bebeklerin 18'inde (%17,5) hipertransaminezemi, 18'inde (%17,5) yaygın damar içi pıhtılaşma, 10'unda (%9,7) İKK ve 2'sinde (%1,9) akut karaciğer yetmezliği geliştiği görüldü. Ayrıca bebeklerin 20'sinin (%19,4) hipotansiyonu izleyen 1 haftalık dönem içerisinde öldüğü saptandı. Bebeklerin 23'ünde (%22,4) tek hedef organ hasarı, 10'unda (%9,7) iki hedef organ hasarı ve 9'unda ise (%8,7) ikiden fazla hedef organ hasarı gözlendi. Altmış bir (%59,2) bebekte ise hipotansiyona bağlı herhangi bir hedef organ hasarı gözlenmediği görüldü. Hipotansiyona bağlı hedef organ hasarı Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Hipotansiyon ilişkili hedef organ hasarı ve mortalite.

| **Hipotansiyon sonrası ilk 72 saat içinde gelişen komplikasyonlar** | **Sayı (%)** |
|---|---|
| Akut böbrek hasarı | 26 (25,2) |
| Hipertransaminezemi | 18 (17,5) |
| Yaygın damar içi pıhtılaşma | 18 (17,5) |
| İntrakraniyel kanama (>evre 2) | 10 (9,7) |
| Akut karaciğer yetmezliği | 2 (1,9) |
| Ölüm [α] | 20 (19,4) |
| Tek hedef organ hasarı gözlenen | 23 (22,4) |
| 2 hedef organ hasarı gözlenen | 10 (9,7) |
| 2'den fazla hedef organ hasarı gözlenen | 9 (8,7) |
| Hedef organ hasarı gözlenmeyen | 61 (59,2) |

[α]Hipotansiyonu izleyen 1 hafta içerisindeki mortalite verisidir.

Hipotansif dönemi takiben hedef organ hasarı gelişen ve gelişmeyen bebeklerin özellikleri karşılaştırıldı. Bebeklerin 26'sında (%25,2) ABH gelişirken 77'sinde (%74,8) gelişmediği gözlendi. Akut böbrek hasarı gelişen bebeklerin DA ve 5. dakika APGAR skorunun daha düşük olduğu saptandı ($p<0,05$). Her iki grup karşılaştırıldığında sezaryen doğum oranları, GH, cinsiyet, SGA olma,

koryoamniyonit, antenatal kanama ve antenatal steroid kullanım oranları açısından anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0,05).

Hipotansiyon nedenlerine bakıldığında ABH gelişen bebeklerde daha yüksek oranda PDA, İKK, pulmoner kanama, pnömotoraks ve uygunsuz PEEP gözlendi (p<0,05). Sepsis, perinatal asfiksi, diğer sistem kanamaları ve göreceli adrenal yetmezlik görülme oranları açısından her 2 grup arasında anlamlı fark gözlenmedi (p>0,05). Akut böbrek hasarı gelişmeyen bebeklerin 24'ünde (%31,2) hipotansiyona yönelik herhangi bir sebep bulunamadı.

Her iki grup karşılaştırıldığında ABH gelişen bebeklerin %100'ünde (n=26 ) SHB gözlenirken, diğer grupta bebeklerin %64,9'unda (n=50) SHB gözlendi (p<0,05). Akut böbrek hasarı gelişen bebeklerde oligüri, metabolik asidoz ve laktak yüksekliği gibi SHB'lerin daha yüksek oranda görüldüğü bulundu (p<0,05).

Akut böbrek hasarı gelişen bebeklerde en düşük ortalama kan basıncı değerinin daha düşük olduğu, hipotansif kalma ve antihipotansif tedavi alma sürelerinin daha uzun olduğu, 2'li ve daha fazla ilaç tedavisi alma oranlarının daha yüksek olduğu, uygulanan kümülatif dopamin dozunun, İS ve VİS'in daha yüksek olduğu saptandı ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Akut böbrek hasarı gelişmeyen grupta ise tek ilaç tedavisi kullanımı daha yaygındı (p<0,05). Uygulanan kümülatif dobutamin dozu açısından 2 grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. (p=0,435). Hipotansiyon gözlenen hastalarda ABH gelişen ve gelişmeyen grubun karşılaştırılması Tablo 4.8'de özetlenmiştir.

Tek değişkenli analizde gruplar arasında anlamlı fark saptanan değişkenlerden DA, 5.dakika APGAR skoru, PDA, İKK, pulmoner kanama, pnömotoraks, uygunsuz ekspiryum sonu basıncı, oligüri, metabolik asidoz, laktat yüksekliği, SHB, hipotansif kalma süresi, en düşük ortalama kan basıncı, tedavi alma süresi, çoklu antihipotansif ilaç, VIS ve kümülatif dopamin dozu, çok değişkenli regresyon analizine alındı. Oligüri varlığı ABH'nın tanımında kullanıldığı için regresyon analizine alınmadı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde hipotansiyon anında metabolik asidoz görülmesi ve VİS'in yüksek olması hipotansif hastalarda ABH gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Hipotansiyonu takiben akut böbrek hasarı gelişen ve gelişmeyen hastaların karşılaştırılması.

| | ABH (-) (n=77) | ABH (+) (n=26) | P |
|---|---|---|---|
| Gebelik haftası (hf) | 28 (26-30) | 27 (25-29) | 0,071* |
| Doğum ağırlığı (g) | 950 (750-1300) | 753 (680-960) | 0,042* |
| Cinsiyet (kız/erkek) | 36 / 41 | 17/ 9 | 0,157** |
| SGA/AGA, n | 24/53 | 8 /18 | 1$^{\alpha}$ |
| Koryoamnionit (sayı, %) | 5 (6,5) | 3 (11,5) | 0,413$^{\theta}$ |
| Antenatal kanama (sayı, %) | 16 (20,8) | 5 (19,2) | 1$^{\alpha}$ |
| Antenatal steroid (sayı, %) | 75 (97,4) | 25 (96,2) | 1$^{\alpha}$ |
| Sezaryen (sayı, %) | 71 (92,2) | 24 (92,3) | 1$^{\alpha}$ |
| 5.dakika APGAR skoru | 8 (6-9) | 6 (4-7) | 0,019* |
| Patent duktus arteriozus (sayı, %) | 42 (54,5) | 22 (84,6) | 0,012$^{\alpha}$ |
| Sepsis (sayı, %) | 6 (7,8) | 5 (19,2) | 0,140 $^{\theta}$ |
| İntrakraniyel kanama (sayı, %) | 4 (5,2) | 6 (23) | 0,013 $^{\theta}$ |
| Pulmoner kanama (sayı, %) | 13 (16,9) | 14 (53,8) | 0,001** |
| Kanama diğer (sayı, %) | 0 | 2 (7,7) | 0,062 $^{\theta}$ |
| Perinatal asfiksi (sayı, %) | 8 (10,4) | 7 (26,9) | 0,076** |
| Pnömotoraks (sayı, %) | 3 (3,9) | 6 (23,1) | 0,008 $^{\theta}$ |
| Uygunsuz ekspiryum sonu basıncı (sayı, %) | 6 (7,8) | 9 (34,6) | 0,002** |
| Göreceli adrenal yetmezlik (sayı, %) | 2 (2,6) | 2 (7,7) | 0,264 $^{\theta}$ |
| Sebebi bilinmeyen (sayı, %) | 24 (31,2) | 0 | p<0,001** |
| Oligüri (sayı, %) | 2 (2,6) | 16 (61,5) | p<0,001** |
| Metabolik asidoz (sayı, %) | 17 (22) | 16 (61,5) | 0,001** |
| Laktat yüksekliği | 19 (24,7) | 13 (50) | 0,030** |
| SHB (sayı, %) | 50 (64,9) | 26 (100) | 0,009** |
| Hipotansif kalma süresi (st) | 4 (4- 6) | 6 (5-8) | 0,001* |
| En düşük ortalama kan basıncı (mmHg) | 23 (20-26) | 20 (16-22) | p<0,001* |
| Tedavi alma süresi (st) | 36 (0-78) | 80 (44-120) | 0,001* |
| Çoklu antihipotansif ilaç (sayı, %) | 23 (29,9) | 18 (69,3) | 0,007$^{\alpha}$ |
| İnotrop skoru | 10 (5-20) | 20 (10-40) | 0,004* |
| Vazoaktif inotrop skoru | 10 (5-20) | 20 (10-60) | 0,002* |
| VİS >15 (sayı, %) | 17 (22) | 15 (57,7) | 0,061** |
| Kümülatif dopamin dozu (mg/kg) | 19,4 (7,2-44,5) | 30,8 (14,6-6) | 0,042* |
| Kümülatif dobutamin dozu (mg/kg) | 24,5 (18,5-49) | 38,2 (12-95,8) | 0,435* |

Veriler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Normal dağılıma uymayan veriler medyan (Q1-Q3) olarak verilmiştir. *Mann Whithney testi ** Yates Ki-Kare testi $^{\alpha}$ Pearson Ki-Kare testi $^{\theta}$ Fisher's Exact Test. ABH, Akut böbrek hasarı. AGA, gebelik haftasına uygun bebek. SGA, gebelik haftasına göre küçük bebek. SHB, Sistemik hipoperfüzyon bulgusu.

Tablo 4.9. Hipotansif hastalarda akut böbrek hasarı gelişimi açısından risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle incelenmesi.

| | Odds oranı | 95% güven aralığı | p |
|---|---|---|---|
| Metabolik asidoz | 3,105 | 1,108-8,704 | 0,031 |
| Vazoaktif inotrop skoru | 1,020* | 1,002-1,038 | 0,029 |

* Vazoaktif inotrop skorunda her 1 puanlık artış için odds oranı

Hipotansiyonu takiben karaciğer yetmezliği gelişen bebek sayısı çok az olduğu için eşlik eden faktörlere yönelik değerlendirme yapılamadı. Onun yerine hipotansiyona ikincil karaciğer hasarını değerlendirmede karaciğer enzim yüksekliği olan hastaların verileri incelendi.

Hipotansif dönemi takiben bebeklerin 18'inde (%17,5) HTA gözlenirken 85'inde (%82,5) gözlenmedi. Her 2 grup karşılaştırıldığında GH, DA, cinsiyet, sezaryen doğum, SGA olma, koryoamniyonit ve antenatal kanama açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Hipertransaminazemi gelişen gruptaki bebeklerin 5. dk APGAR skoru daha düşüktü ($p=0,046$).

Hipotansiyon nedenlerine bakıldığında HTA gözlenen bebeklerde İKK, pulmoner kanama, perinatal asfiksi ve uygunsuz PEEP oranları daha yüksek gözlendi ($p<0,05$). Her 2 grup arasında PDA, sepsis, pnömotoraks ve göreceli adrenal yetmezlik oranları açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Transaminaz yüksekliği gözlenmeyen bebeklerin 24'ünde (%28,2) ise hipotansiyona yol açan herhangi bir sebep bulunamadı.

Her iki grup karşılaştırıldığında HTA gelişen bebeklerin 15'inde (%83,3) SHB gözlenirken diğer grupta 61 (%71,8) bebekte gözlendi. Gruplar arasında SHB sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,472$). Hipertransaminazemi gelişen grupta laktat yüksekliği ve metabolik asidoz oranları daha yüksek iken diğer grupta oligüri oranı daha fazlaydı ($p<0,05$).

Hipertransaminazemi gelişen grupta hipotansif kalma süresinin daha uzun olduğu gözlendi ($p<0,05$). Her 2 grup karşılaştırıldığında en düşük ortalama kan basıncı, tedavi alma süreleri, tekli ya da çoklu ilaç kullanımı, İS ve VİS, VİS>15 olan kişi sayısı ile uygulanan kümülatif dopamin ve dobutamin dozları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Hipotansiyon gözlenen

hastalarda hipertransaminazemi gelişen ve gelişmeyen bebeklerin özellikleri Tablo 4.10'da ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tek değişkenli analizde gruplar arasında anlamlı fark saptanan değişkenlerden 5.dakika APGAR skoru, intrakranyal kanama, pulmoner kanama, perinatal asfiksi, uygunsuz ekspiryum sonu basıncı, metabolik asidoz, laktat yüksekliği ve hipotansif kalma süresi, çok değişkenli regresyon analizine alındı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde perinatal asfiksi ve hipotansif kalma süresi hipotansif hastalarda hipertransaminazemi gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 4.11'de gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Hipotansiyonu takiben hipertransaminazemi gelişen ve gelişmeyen hastaların karşılaştırılması.

| | HTA (-) (n=85) | HTA (+) (n=18) | P |
|---|---|---|---|
| Gebelik haftası (hf) | 28 (25-30) | 28 (25-31) | 0,903* |
| Doğum ağırlığı (g) | 935 (720-1280) | 833 (690-1070) | 0,314* |
| Cinsiyet (kız/erkek) | 41/44 | 12/6 | 0,245** |
| SGA/AGA, sayı | 27/58 | 5/13 | 0,959 $^{\alpha}$ |
| Koryoamnionit (sayı, %) | 6 (7,1) | 2 (11,1) | 0,626$^{\theta}$ |
| Antenatal kanama (sayı, %) | 19 (22,4) | 2 (11,1) | 0,354 $^{\alpha}$ |
| Antenatal steroid (sayı, %) | 83 (97,6) | 17 (94,4) | 0,442 $^{\alpha}$ |
| Sezaryen (sayı, %) | 78 (91,8) | 17 (94,4) | 1$^{\alpha}$ |
| 5.dakika APGAR skoru | 7 (6-9) | 6 (4-7) | 0,046* |
| Patent duktus arteriozus (sayı, %) | 50 (58,8) | 14 (77,8) | 0,215$^{\alpha}$ |
| Sepsis (sayı, %) | 10 (11,8) | 1 (5,6) | 0,684$^{\theta}$ |
| İntrakraniyel kanama (sayı, %) | 6 (7,1) | 4 (22,2) | p<0,001$^{\theta}$ |
| Pulmoner kanama (sayı, %) | 18 (21,2) | 9 (50) | 0,018** |
| Kanama diğer (sayı, %) | 1 (1,2) | 1 (5,6) | 0,320$^{\theta}$ |
| Perinatal asfiksi (sayı, %) | 7 (8,2) | 8 (44,4) | 0,001** |
| Pnömotoraks (sayı, %) | 6 (7,1) | 3 (16,7) | 0,190$^{\theta}$ |
| Uygunsuz ekspiryum sonu basıncı (sayı, %) | 9 (10,6) | 6 (33,3) | 0,023** |
| Göreceli adrenal yetmezlik (sayı, %) | 3 (3,5) | 1 (5,6) | 0,542$^{\theta}$ |
| Sebebi bilinmeyen (sayı, %) | 24 (28,2) | 0 | 0,011** |
| Oligüri (sayı, %) | 8 (9,4) | 10 (5,6) | p<0,001** |
| Metabolik asidoz (sayı, %) | 22 (25,9) | 11 (61,1) | 0,008** |
| Laktat yüksekliği | 22 (25,9) | 10 (55,6) | 0,028** |
| SHB (sayı, %) | 61 (71,8) | 15 (83,3) | 0,472** |
| Hipotansif kalma süresi (st) | 4 (4-6) | 6 (6-8) | 0,004* |
| En düşük ortalama kan basıncı, (mmHg) | 22 (19-26) | 20 (19-23) | 0,221* |
| Tedavi alma süresi (st) | 38 (0-102) | 52 (41-93) | 0,278* |
| Çoklu antihipotansif ilaç (sayı, %) | 30 (35,2) | 11(61) | 0,347$^{\alpha}$ |
| İnotrop skoru | 10 (5-20) | 18 (10-40) | 0,085* |
| Vazoaktif inotrop skoru | 10 (5-25) | 118 (10-40) | 0,074* |
| VİS >15 (sayı, %) | 24 (28,2) | 8 (44,4) | 0,594** |
| Kümülatif dopamin dozu (mg/kg) | 24 (9,3-51,8) | 30,8 (14,9-46,8) | 0,433* |
| Kümülatif dobutamin dozu (mg/kg) | 28,5 (18,5-65,9) | 19 (9-58) | 0,333* |

Veriler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Normal dağılıma uymayan veriler medyan (Q1-Q3) olarak verilmiştir. *Mann Whithney testi ** Yates Ki-Kare testi $^{\alpha}$ Pearson Ki-Kare testi $^{\theta}$ Fisher's Exact Test. AGA, gebelik haftasına uygun bebek. SGA, gebelik haftasına göre küçük bebek. HTA, Hipertransaminazemi. SHB, Sistemik hipoperfüzyon bulgusu.

Tablo 4.11. Hipotansif hastalarda hipertransaminazemi gelişimi açısından risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle incelenmesi.

| | Odds oranı | 95% güven aralığı | p |
|---|---|---|---|
| Perinatal asfiksi | 7,996 | 2,297-27,837 | 0,001 |
| Hipotansif kalma süresi (st) | 1,181* | 1,010-1,380 | 0,037 |

*Her 1 saat için Odds oranı

Hipotansif dönemi takiben bebeklerin 18'inde (%17,5) yaygın damar içi pıhtılaşma (YDİP) gözlenirken 85'inde (%82,5) gözlenmedi. Yaygın damar içi pıhtılaşma gelişen bebeklerin DA, GH ve 5. dakika APGAR skorunun daha düşük olduğu görüldü ($p<0,05$). Cinsiyet, SGA olma, sezaryen doğum, koryoamniyonit, antenatal kanama ve antenatal steroid kullanımı açısından her 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Hipotansiyon nedenlerine bakıldığında YDİP gelişen bebeklerde PDA, İKK, pulmoner kanama, diğer sistem kanamaları, pnomotoraks, uygunsuz PEEP maruziyeti ve göreceli adrenal yetmezlik oranları daha yüksek gözlendi ($p<0,05$). Sepsis ve perinatal asfiksi açısından her 2 grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Yaygın damar içi pıhtılaşma gözlenmeyen bebeklerin 24 (%28,2) 'ünde hipotansiyona yönelik bir sebep bulunamadı. Her iki grup karşılaştırıldığında YDİP gelişen bebeklerin 17 (%94,4)'sinde SHB gözlenirken diğer grupta 59 (%69,4) bebekte gözlendi ($p<0,05$). Yaygın damar içi pıhtılaşma gelişen grupta metabolik asidoz ve oligüri oranları daha yüksekti ($p<0,05$). Laktat yüksekliği açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,103$). Yaygın damar içi pıhtılaşma gelişen grupta en düşük ortalama kan basıncını daha düşük iken hipotansiyona yönelik tedavi alma süreleri, çoklu ilaç kullanımı oranları, uygulanan kümülatif dopamin dozu, İS ve VİS daha yüksekti ($p<0,05$). Diğer grupta ise tekli ilaç kullanım oranı ve VİS>15 olan kişi sayısı daha yüksek gözlendi ($p<0,05$). Hipotansif kalma süresi ve uygulanan kümülatif dobutamin dozu açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Hipotansiyon

gözlenen hastalarda YDİP gelişen ve gelişmeyen bebeklerin özellikleri Tablo 4.12'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tek değişkenli analizde gruplar arasında anlamlı fark saptanan değişkenlerden gebelik haftası, 5.dakika APGAR skoru, intrakranyal kanama, pulmoner kanama, pnömotoraks, uygunsuz ekspiryum sonu basıncı, göreceli adrenal yetmezlik, oligüri, metabolik asidoz, sistemik hipoperfüzyon bulgusu, en düşük ortalama kan basıncı, tedavi alma süresi, vazoaktif inotrop skoru >15 olma ve kümülatif dopamin dozu çok değişkenli regresyon analizine alındı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde kanama (intrakranyal kanama, pulmoner kanama ve diğer kanamalar) ve uygunsuz ekspiryum sonu basıncı hipotansif hastalarda yaygın damar içi pıhtılaşma gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 4.13'de gösterilmiştir.

Tablo 4.12. Hipotansiyonu takiben yaygın damar içi pıhtılaşma (YDİP) gelişen ve gelişmeyen hastaların karşılaştırılması.

| | YDİP (-) (n=85) | YDİP (+) (n=18) | P değeri |
|---|---|---|---|
| Gebelik haftası (hf) | 28 (25-30) | 27 (25-28) | 0,048* |
| Doğum ağırlığı (g) | 945 (740-1300) | 770 (690-960) | 0,031* |
| Cinsiyet (kız/erkek) | 45/ 40 | 8/10 | 0,692** |
| SGA/AGA, sayı | 26/59 | 6/12 | 1$^{\alpha}$ |
| Koryoamnionit (sayı, %) | 5 (5,9) | 3 (16,7) | 0,142$^{\theta}$ |
| Antenatal kanama (sayı, %) | 16 (18,8) | 5 (27,8) | 0,519$^{\alpha}$ |
| Antenatal steroid (sayı, %) | 82 (96,5) | 18 (100) | 1$^{\alpha}$ |
| Sezaryen (sayı, %) | 77 (90,6) | 18 (100) | 0,345$^{\alpha}$ |
| 5.dakika APGAR skoru | 7 (6-9) | 6 (4-7) | 0,032* |
| Patent duktus arteriozus (sayı, %) | 49 (57,6) | 15 (83,3) | 0,076$^{\alpha}$ |
| Sepsis (sayı, %) | 10 (11,8) | 1 (5,6) | 0,684$^{\theta}$ |
| İntrakraniyel kanama (sayı, %) | 4 (3,7) | 6 (41,2) | 0,002$^{\theta}$ |
| Pulmoner kanama (sayı, %) | 11(12,9) | 16 (88,9) | P<0,001** |
| Kanama diğer (sayı, %) | 0 | 2 (11,9) | 0,029$^{\theta}$ |
| Perinatal asfiksi (sayı, %) | 11 (12,9) | 4 (22,2) | 0,518** |
| Pnömotoraks (sayı, %) | 4 (4,7) | 5 (27,8) | 0,008$^{\theta}$ |
| Uygunsuz ekspiryum sonu basıncı (sayı, %) | 6 (7,1) | 9 (50) | P<0,001** |
| Göreceli adrenal yetmezlik (sayı, %) | 1 (1,2) | 3 (16,7) | 0,016$^{\theta}$ |
| Sebebi bilinmeyen (sayı, %) | 24 (28,2) | 0 | 0,011** |
| Oligüri (sayı, %) | 11 (12,9) | 7 (38,9) | 0,015** |
| Metabolik asidoz (sayı, %) | 22 (25,9) | 11 (61,1) | 0,008** |
| Laktat yüksekliği | 23 (27,1) | 9 (50) | 0,103** |
| SHB (sayı, %) | 59 (69,4) | 17 (94,4) | 0,048** |
| Hipotansif kalma süresi (st) | 4 (4-6) | 6 (4-9) | 0,087* |
| En düşük ortalama kan basıncı,(mmHg) | 23 (20-26) | 19 (16-21) | P<0,001* |
| Tedavi alma süresi (st) | 38 (0-91) | 62 (44-102) | 0,032* |
| Çoklu antihipotansif ilaç (sayı, %) | 24 (28,1) | 15 (83,3) | 0,004$^{\alpha}$ |
| İnotrop skoru | 10 (5-20) | 25 (15-40) | 0,001* |
| Vazoaktif inotrop skoru | 10 (5-20) | 25 (15-65) | 0,032* |
| VİS >15 (sayı, %) | 20 (23,5) | 12 (66,6) | 0,012** |
| Kümülatif dopamin dozu (mg/kg) | 19,8 (9,4-45,6) | 32,6 (19,4-61) | 0,044* |
| Kümülatif dobutamin dozu (mg/kg) | 26,9 (18,5-65,90) | 25 (7-58) | 0,716* |

Veriler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Normal dağılıma uymayan veriler medyan (Q1-Q3) olarak verilmiştir. *Mann Whithney testi ** Yates Ki-Kare testi $^{\alpha}$ Pearson Ki-Kare testi $^{\theta}$ Fisher's Exact Test. AGA, gebelik haftasına uygun bebek. SGA, gebelik haftasına göre küçük bebek. SHB, Sistemik hipoperfüzyon bulgusu. YDİP, yaygın damar içi pıhtılaşma.

Tablo 4.13. Hipotansif hastalarda YDİP gelişimi açısından risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle incelenmesi.

| | Odds oranı | 95% güven aralığı | p |
|---|---|---|---|
| Kanama varlığı | 47,522 | 5,113-441,705 | 0,001 |
| Uygunsuz ekspiryum sonu basıncı | 9,962 | 1,731-57,346 | 0,010 |

Hipotansif dönemi takiben bebeklerin 10'unda (%9,8) İKK gözlenirken 93'ünde (%90,2) gözlenmedi. İntrakranyal kanama gelişen bebeklerin GH ve 5.dakika APGAR skorunun daha düşük olduğu görüldü ($p<0,05$). Doğum ağırlığı, cinsiyet, SGA olma, sezaryen doğum, antenatal kanama, koryoamniyonit ve antenatal steroid kullanımı oranları açısından her 2 grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Hipotansiyon nedenlerine bakıldığında İKK gelişen bebeklerde PDA, pulmoner kanama, perinatal asfiksi, pnomotoraks, uygunsuz ekspiryum sonu basıncı maruziyeti ve göreceli adrenal yetmezlik oranları daha yüksek gözlendi ($p<0,05$). Sepsis ve diğer sistem kanamaları açısından 2 grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). İntrakranyal kanama gelişen bebeklerin 24 (%25,8)'ünde hipotansiyona yönelik bir sebep bulunamadı.

Her iki grup karşılaştırıldığında İKK gelişen bebeklerin 10'unda (%100) sistemik hipoperfüzyon bulguları gözlenirken diğer grupta 63 (%70,8) bebekte gözlendi ($p>0,05$). İntrakranyal kanama gelişen grupta metabolik asidoz ve laktat yüksekliği oranları daha yüksekti ($p<0,05$). Oligüri açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

İntrakranyal kanama gelişen grupta hipotansif tedavi alma oranı, İS ve VİS daha yüksek gözlendi ($p<0,05$). Her 2 grup karşılaştırıldığında en düşük ortalama kan basıncı, hipotansif kalma süresi, tekli ya da çoklu ilaç kullanımı, uygulanan kümülatif dopamin ve dobutamin dozları ve VİS>15 olan kişi sayısı bakımından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Hipotansiyon gözlenen hastalarda İKK gelişen ve gelişmeyen bebeklerin özellikleri Tablo 4.14'te ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tek değişkenli analizde gruplar arasında anlamlı fark saptanan değişkenlerden gebelik haftası, 5.dakika APGAR skoru, pulmoner kanama, perinatal asfiksi,

pnömotoraks, uygunsuz ekspiryum sonu basıncı, göreceli adrenal yetmezlik, metabolik asidoz, laktat yüksekliği, tedavi alma süresi ve vazoaktif inotrop skoru, çok değişkenli regresyon analizine alındı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde metabolik asidoz hipotansif hastalarda İKK gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 4.15'te gösterilmiştir.

Tablo 4.14. Hipotansiyonu takiben intrakranyal kanama gelişen ve gelişmeyen hastaların karşılaştırılması.

| | İKK (-) (n=93) | İKK (+) (n=10) | P değeri |
|---|---|---|---|
| Gebelik haftası (hf) | 28 (25-31) | 26 (24-27) | 0,013* |
| Doğum ağırlığı (g) | 925 (710-1250) | 790 (715-960) | 0,332* |
| Cinsiyet (kız/erkek) | 50/43 | 3/7 | 0,193** |
| SGA/AGA, sayı | 31/62 | 1/9 | 0,167 $^{\alpha}$ |
| Koryoamnionit (sayı, %) | 7 (7,5) | 1 (10) | 0,572$^{\theta}$ |
| Antenatal kanama (sayı, %) | 17 (18,3) | 4 (40) | 0,117 $^{\alpha}$ |
| Antenatal steroid (sayı, %) | 90 (96,8) | 10 (100) | 1 $^{\alpha}$ |
| Sezaryen (sayı, %) | 85 (91,4) | 10 (100) | 1 $^{\alpha}$ |
| 5.dakika APGAR skoru | 7 (6-9) | 5 (4-6) | P<0,001* |
| Patent duktus arteriozus (sayı, %) | 55 (59,1) | 9 (90) | 0,085$^{\alpha}$ |
| Sepsis (sayı, %) | 10 (10,8) | 1 (10) | 1$^{\theta}$ |
| Pulmoner kanama (sayı, %) | 21 (22,6) | 6 (60) | 0,019** |
| Kanama diğer (sayı, %) | 1 (1,1) | 1 (10) | 0,186$^{\theta}$ |
| Perinatal asfiksi (sayı, %) | 8 (9) | 5 (50) | <0,001** |
| Pnömotoraks (sayı, %) | 6 (6,5) | 3 (30) | 0,041$^{\theta}$ |
| Uygunsuz ekspiryum sonu basıncı (sayı, %) | 11 (11,8) | 4 (40) | 0,037** |
| Göreceli adrenal yetmezlik (sayı, %) | 2 (2,2) | 2 (20) | 0,046$^{\theta}$ |
| Sebebi bilinmeyen (sayı, %) | 24 (25,8) | 0 | 0,112** |
| Oligüri (sayı, %) | 15 (16,1) | 3 (30) | 0,374** |
| Metabolik asidoz (sayı, %) | 21 (23,6) | 9 (90) | P<0,001** |
| Laktat yüksekliği | 22 (24,7) | 7 (70) | 0,002** |
| SHB (sayı, %) | 63 (70,8) | 10 (100) | 0,137** |
| Hipotansif kalma süresi (st) | 4 (4-6) | 7 (4-8) | 0,073* |
| En düşük ortalama kan basıncı, (mmHg) | 22 (19-26) | 20 (16-23) | 0,145* |
| Tedavi alma süresi (st) | 43 (0-91) | 89 (37-161) | 0,035* |
| Çoklu anti hipotansif ilaç (sayı, %) | 33 (34,1) | 8(80) | 0,181$^{\alpha}$ |
| İnotrop skoru | 10 (5-20) | 23 (15-40) | 0,030* |
| Vazoaktif inotrop skoru | 10 (5-23) | 23 (15-40) | 0,038* |
| VİS >15 (sayı, %) | 26 (28) | 6 (60) | 0,302** |
| Kümülatif dopamin dozu (mg/kg) | 24 (9,6-46) | 44,25 (17,3-64) | 0,166* |
| Kümülatif dobutamin dozu (mg/kg) | 25 (12,3-50) | 58 (5,5-124) | 0,606* |

Veriler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Normal dağılıma uymayan veriler medyan (Q1-Q3) olarak verilmiştir. *Mann Whithney testi ** Yates Ki-Kare testi $^{\alpha}$ Pearson Ki-Kare testi $^{\theta}$ Fisher's Exact Test. AGA, gebelik haftasına uygun bebek. İKK, intrakranyal kanama. SGA, gebelik haftasına göre küçük bebek. SHB, Sistemik hipoperfüzyon bulgusu.

Tablo 4.15. Hipotansif hastalarda İKK gelişimi açısından risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle incelenmesi.

| | Odds oranı | 95% güven aralığı | p |
|---|---|---|---|
| Metabolik asidoz | 17,609 | 2,101-147,611 | 0,008 |

Hipotansiyon gözlenen 103 bebeğin 20'sinin (%19,4) hipotansif dönemi takiben bir hafta içerisinde öldüğü görüldü. Sağ kalan bebekler ile ölen bebekler karşılaştırıldığında ölen bebeklerin DA, GH ve 5.dakika APGAR skorunun sağ kalan bebeklere kıyasla daha düşük olduğu görüldü ($p<0,05$). Cinsiyet, sezaryen doğum, SGA olma, koryoamniyonit, antenatal kanama ve antenatal steroid kullanımı oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Hipotansiyon nedenlerine bakıldığında ölen bebeklerde pulmoner kanama ve uygunsuz PEEP maruziyeti oranlarının daha yüksek olduğu gözlendi ($p<0,05$). Patent duktus arterious, İKK, perinatal asfiksi, pnömotoraks, göreceli adrenal yetmezlik, sepsis ve diğer sistem kanamaları açısından her 2 grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Yaşayan bebeklerin 24'ünde (%28,9) hipotansiyona yönelik bir sebep bulunamadı.

Hipotansiyon anında ölen bebeklerin %95'inde (n=19) SHB gözlenirken, hayatta kalan bebeklerde de %68,7 oranında (n=57) SHB gözlendi ($p<0,05$). Ölen bebeklerde oligüri, metabolik asidoz ve laktak yüksekliğinin daha sık olduğu görüldü ($p<0,05$).

Ölen bebeklerde en düşük ortalama kan basıncının daha düşük olduğu, 2'li ve 2'den fazla ilaç tedavisi alma oranlarının daha yüksek olduğu, İS ve VİS'in daha yüksek olduğu ve VİS>15 olan hasta sayısının daha yüksek olduğu saptandı ve anlamlı bulundu ($p<0,05$). Hipotansif kalma süresi, hipotansif tedavi alma süresi ve uygulanan kümülatif dopamin ve dobutamin dozları açısından her 2 grup arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$). Hipotansiyon gözlenen hastalarda ölen ve sağ kalan grubun karşılaştırılması Tablo 4.16'da özetlenmiştir.

Tablo 4.16. Hipotansiyonu takiben bir hafta içerisinde ölen bebekler ile sağ kalan bebeklerin karşılaştırılması.

| | Sağ kalanlar (n=83) | Ölenler (n=20) | P değeri |
|---|---|---|---|
| Gebelik haftası (hf) | 28 (26-30) | 25 (24-30) | 0,009* |
| Doğum ağırlığı (g) | 950 (740-1300) | 743 (595-950) | 0,013* |
| Cinsiyet (kız/erkek) | 42/41 | 11/9 | 0,917** |
| SGA/AGA, sayı | 20/63 | 6/14 | 0,562 $^{\alpha}$ |
| Koryoamnionit, sayı (%) | 5 (6) | 3 (15) | 0,183 $^{\theta}$ |
| Antenatal kanama, sayı (%) | 17 (20,5) | 4 (20) | 1 $^{\alpha}$ |
| Antenatal steroid, sayı (%) | 80 (96,4) | 20 (100) | 1 $^{\alpha}$ |
| Sezaryen, sayı (%) | 76 (91,6) | 19 (95) | 1 $^{\alpha}$ |
| 5.dakika APGAR skoru | 7 (6-9) | 6 (4-8) | 0,005* |
| Patent duktus arteriozus, sayı (%) | 49 (59) | 15 (75) | 0,287$^{\alpha}$ |
| Sepsis, sayı (%) | 10 ( 12) | 1 (5) | 0,687 $^{\theta}$ |
| İntrakraniyel kanama, sayı (%) | 7 (8,4) | 3 (15) | 0,404 $^{\theta}$ |
| Pulmoner kanama, sayı (%) | 12 (14,5) | 15 (75) | <0,001** |
| Kanama diğer, sayı (%) | 2 (2,4) | 0 | 1 $^{\theta}$ |
| Perinatal asfiksi, sayı (%) | 9 (10,8) | 6 (30) | 0,07** |
| Pnömotoraks, sayı (%) | 5 (6) | 4 (20) | 0,069 $^{\theta}$ |
| Uygunsuz ekspiryum sonu basıncı, sayı (%) | 7 (8,4) | 8 (40) | 0,001** |
| Rölatif adrenal yetmezlik, sayı (%) | 2 (2,4) | 2 (10) | 0,169 $^{\theta}$ |
| Sebebi bilinmeyen, sayı (%) | 24 (28,9) | 0 | 0,003** |
| Oligüri, sayı (%) | 7 (8.4) | 11 (55) | <0,001** |
| Metabolik asidoz, sayı (%) | 19 (22,9) | 14 (70) | <0,001** |
| Laktat yüksekliği, sayı (%) | 20 (24,1) | 12 (60) | 0,004** |
| SHB, sayı (%) | 57 (68,7) | 19 (95) | 0,034** |
| Hipotansif kalma süresi (st) | 4 (4-6) | 6 (4-6) | 0,293* |
| En düşük ortalama kan basıncı, (mmHg) | 22 (20-26) | 19 (16-20) | <0,001* |
| Tedavi alma süresi (st) | 37 (0-102) | 56 (43-80) | 0,161* |
| Çoklu antihipotansif ilaç | 26 (31,3) | 15 (75) | 0,002 $^{\alpha}$ |
| İnotrop skoru | 10 (5-20) | 30 (10-60) | <0,001* |
| Vazoaktif inotrop skoru | 10 (5-20) | 30 (10-60) | <0,001* |
| VİS>15, sayı (%) | 18 (21,7) | 14 (70) | 0,002** |
| Kümülatif dopamin dozu (mg/kg) | 23,8 (8,8-48) | 31,6 (14,6-55) | 0,237* |
| Kümülatif dobutamin dozu (mg/kg) | 25,95 (12-71) | 31,6 (12,3-58) | 0,876* |

Veriler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Normal dağılıma uymayan veriler medyan (Q1-Q3) olarak verilmiştir. *Mann Whithney testi ** Yates Ki-Kare testi $^{\alpha}$ Pearson Ki-Kare testi $^{\theta}$ Fisher's Exact Test. AGA, gebelik haftasına uygun bebek. SGA, gebelik haftasına göre küçük bebek. . SHB, Sistemik hipoperfüzyon bulgusu.

Tek değişkenli analizde gruplar arasında anlamlı fark saptanan değişkenlerden GH, 5.dakika APGAR skoru, pulmoner kanama, perinatal asfiksi, pnömotoraks, uygunsuz PEEP, göreceli adrenal yetmezlik, metabolik asidoz, laktat yüksekliği, tedavi alma süresi ve VİS, çok değişkenli regresyon analizine alındı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde oligüri ve pulmoner kanama, hipotansiyonu takiben bir hafta içerisinde mortalite gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 4.17'de gösterilmiştir.

Tablo 4.17. Hipotansiyonu takiben bir hafta içerisinde mortalite gelişimi açısından risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle incelenmesi.

| | Odds oranı | 95% güven aralığı | p |
|---|---|---|---|
| Oligüri | 10,176 | 2,258-45,865 | 0,003 |
| Pulmoner kanama | 16,317 | 3,805-69,964 | <0,001 |

## 4.4. Hipotansiyonun Prematüreliğe Bağlı Morbiditeler ve Yoğun Bakım Mortalitesi ile İlişkisi

Yaşamın ilk haftasında görülen hipotansiyonun prematüreliğe bağlı morbiditeler ve mortalite ile ilişkisi incelendi. Hipotansif grupta mekanik ventilatör süresi 6 (2-15) gün, oksijen desteği alma süresi 25 (8-64) gün ve tam enteral beslenmeye geçiş süresi 34 (21-41) gün iken; normotansif grupta mekanik ventilatör desteği alma süresi 1 (0-7) gün, oksijen desteği alma süresi 25 (10-47) gün ve tam enteral beslenmeye geçiş süresi 21 (13-35) gün olarak gözlendi. Hipotansiyon gözlenen bebeklerin daha uzun süre mekanik ventilatörde kaldığı ve tam enteral beslenmeye geçiş sürelerinin daha uzun olduğu saptandı ($p<0,05$). Oksijen tedavisi alma süresi gruplar arasında benzer bulundu ($p=0,996$).

Hipotansif grupta İKK sıklığının daha fazla olduğu gözlendi ($p<0,05$). Her 2 grup arasında PR, BPD, NEK, PVL ve SNİK açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tüm hastaların 58'ine (%26,7) kranial MRG yapıldığı ve her iki grupta MRG yapılma oranlarının benzer olduğu görüldü. Kranial ultrasonografi ve kranial MRG bulguları birlikte değerlendirildiğinde hipotansif gruptaki bebeklerin 26'sında (%25,2)

normotansif bebeklerin ise 26'sında (%22,8) radyolojik görüntülemelerde ağır beyin hasarı saptandı. Gruplar arasında beyin hasarı oranlarında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Hipotansif grupta ölen bebek sayısı 37 (%35,9) ve yatış süresi 42 (11-83) gün iken; normotansif grupta ölen bebek sayısı 10 (%8,8) ve yatış süresi 46 (33-65) gündü. Hipotansif grupta mortalite oranı daha yüksek gözlenirken (p<0,001), yatış süresi açısından her 2 grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,242). Her 2 grupta prematürite ilişkili sorunlar ve mortalite oranlarının karşılaştırılması Tablo 4.18'de özetlenmiştir.

Tablo 4.18. Prematürite ilişkili morbiditeler ve mortalite oranlarının karşılaştırılması.

| | Hipotansif (n=103) | Normotansif (n=114) | P |
|---|---|---|---|
| Mekanik ventilatör süresi (gün) | 6 (2-15) | 1 (0-7) | <0,001 $^{\alpha}$ |
| Oksijen alma süresi (gün) | 25 (8-64) | 25 (10-47) | 0,996 $^{\alpha}$ |
| Tam enteral beslenmeye geçiş süresi (gün) | 34 (21-41) | 21 (13-35) | 0,003 $^{\alpha}$ |
| Nekrotizan enterokolit, sayı (%) | 3 (2,9) | 5 (4,4) | 0,724$^{\theta}$ |
| Bronkopulmoner displazi, sayı (%) | 20 (19,4) | 15 ( 13,2) | 0,286** |
| Prematüre retinopatisi, sayı (%) | 9 (8,7) | 3 (2,6) | 0,095** |
| Periventriküler lökomalazi, sayı (%) | 11 (10,7) | 19 (16,7) | 0,336** |
| Sensörinöral işitme kaybı, sayı (%) | 2 (1,9) | 4 (3,5) | 1 $^{\theta}$ |
| İntrakraniyel kanama, sayı (%) | 17 (16,5) | 4 (3,5) | 0,001* |
| MRG çekilen, sayı (%) | 29 (28,1) | 29 (25,4) | 0,643* |
| Ağır beyin hasarı, sayı (%) | 26 (25,2) | 26 (22,8) | 0,794** |
| Yatış süresi, gün | 42 (11-83) | 46 (33-65) | 0,242 $^{\alpha}$ |
| Ölüm, sayı (%) | 37 (35,9) | 10 (8,8) | <0,001** |

Veriler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Normal dağılıma uymayan veriler medyan (Q1-Q3) olarak verilmiştir. * Pearson Ki-Kare testi ** Yates Ki-Kare testi $^{\alpha}$ Mann Whithney testi $^{\theta}$ Fisher's Exact Test.

### 4.5. Hipotansiyona Yönelik Farmakolojik Tedavi Alan Bebeklerde Prematürite İlişkili Sorunlar ve Mortalite Oranları

Yaşamın ilk haftasında hipotansiyon saptanan bebekler, farmakolojik tedavi alan bebekler (grup I) ve tedavi almayan veya 1 kez sıvı bolusu infüzyonu alan bebekler (grup II) olacak şekilde iki alt gruba ayrıldı. Preterm morbiditeleri ve mortalite oranı bu iki alt grup ve hipotansiyonu olmayan bebekler (grup III) arasında karşılaştırıldı.

Hipotansiyona yönelik farmakolojik tedavi alan grupta mekanik ventilatörde kalma ve tam enteral beslenmeye geçiş süresinin daha uzun olduğu ($p<0,001$), diğer iki grup arasında ise bu açıdan anlamlı bir fark olmadığı gözlendi ($p>0,05$). Oksijen alma süresi ve ortalama yatış süresi açısından her üç grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Her üç grubun karşılaştırması Tablo 4.19'da gösterilmiştir.

Tablo 4.19. Hipotansiyona yönelik tedavi uygulanmasının yenidoğan morbiditeleri üzerine etkilerinin karşılaştırılması.

| | I (n=78) | II (n=25) | III (n=114) | P* | I - II** | I - III** | II - III** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mekanik ventilatör süresi (gün) | 8 (3-20) | 1 (0-4) | 1 (0-7) | p<0,001 | p<0,001 | p<0,001 | p>0,05 |
| Oksijen alma süresi (gün) | 28 (8-70) | 20 (9-45) | 25 (10-47) | 0,655 | | | |
| Tam enteral beslenmeye geçiş süresi (gün) | 37 (25-47) | 25 (10-38) | 21 (13-35) | p<0,001 | 0,019 | p<0,001 | p>0,05 |
| Yatış süresi (gün) | 44 (8-85) | 41 (22-76) | 46 (33-65) | 0,488 | | | |

Normal dağılıma uymayan veriler medyan (Q1-Q3) olarak verilmiştir. *Kruskal-Wallis test. **Dunn testi. I: Antihipotansif tedavi alan. II: Antihipotansif tedavi almayan. III: Normotansif hastalar.

Morbiditeler incelendiğinde tedavi alan grupta İKK oranlarının daha yüksek olduğu (p<0,001), diğer iki grup arasında ise bu açıdan anlamlı bir fark olmadığı saptandı. Bronkopulmoner displazi, NEK, PR, PVL ve SNİK açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Radyolojik görüntülemeler ve ağır beyin hasarı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Mortalite açısından bakıldığında ise tüm gruplar içerisinde farmakolojik tedavi uygulanan grupta ölüm oranları daha yüksek gözlenirken (p<0,001), diğer iki grup arasında ölüm oranları açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Her üç grubun karşılaştırması 4.20'de gösterilmiştir.

Tablo 4.20. Hipotansiyona yönelik tedavi uygulanmasının prematürite ilişkili morbiditeler ve mortalite üzerine etkilerinin karşılaştırılması.

| | Tedavi alan (n=78) | Tedavi almayan (n=25) | Normotansif (n=114) | P |
|---|---|---|---|---|
| Bronkopulmoner displazi, sayı (%) | 17 (21,8) | 3 (12) | 15 (13,2) | 0,233 [α] |
| Nekrotizan enterokolit, sayı (%) | 2 (2,6) | 1 (4) | 5 (4,4) | 0,881 [α] |
| Prematüre retinopatisi, sayı (%) | 7 (9) | 2 (8) | 3 (2,6) | 0,126 [α] |
| Periventriküler lökomalazi, sayı (%) | 9 (11,5) | 2 (8) | 19 (16,7) | 0,298 [α] |
| Sensörinöral işitme kaybı, sayı (%) | 2 (2,6) | 0 | 4 (3,5) | 0,731 [α] |
| İntrakraniyel kanama, sayı (%) | 17 (21,8) | 0 | 4 (3,5) | p<0,001[α] |
| MRG çekilen, sayı (%) | 21 (26,9) | 8 (32) | 29 (25,4) | 0,797 [α] |
| Ağır beyin hasarı, sayı (%) | 23 (29,5) | 3 (12) | 26 (22,8) | 0,187 [α] |
| Ölüm, sayı (%) | 34 (43,6) | 3 (12) | 10 (8,8) | p<0,001[α] |

Veriler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. [α] Pearson Ki-Kare testi

## 4.6. Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerde Mortalite Üzerine Etkisi Olan Faktörlerin İncelenmesi

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yaşamın ilk haftasında yaşanan hipotansiyonun yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatışları sırasında gerçekleşen ölümler ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla mortalite üzerine etkisi olabileceği düşünülen faktörler hayatta kalan ve ölen bebekler arasında karşılaştırılmış (Tablo 4.21) ve sonrasında çoklu regresyon analizi yapılarak bağımsız risk faktörleri belirlenmeye (Tablo 4.22) çalışılmıştır.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlemleri sırasında ölen 47 bebeğin 37'sinde (%78,7) hayatta kalan 170 bebeğin ise 66'sında (% 38,8) yaşamın ilk haftasında hipotansiyon olduğu saptandı. Ölen bebekler arasında hipotansiyon sıklığının daha fazla olduğu görüldü ($p<0,001$). Ölen bebeklerin gebelik haftalarının ortanca 26 (24-29) hafta, doğum ağırlığının ortanca 730 (600-840) gr, 26 (%55,3) bebeğin kız ve 21 (%44,7) bebeğin erkek olduğu saptandı. Hayatta kalan bebeklerin ise gebelik haftalarının ortanca 30 (28-32) hafta, doğum ağırlığının ortanca 1158 (925-1365) gr, 83 (%48,8) bebeğin kız ve 87 (%51,2) bebeğin erkek olduğu görüldü. Ölen bebeklerde SGA oranı %36,1, hayatta kalan bebeklerde %32,3 bulundu. Ölen bebeklerin doğum ağırlıklarının, gebelik haftalarının ve 5.dakika APGAR skorlarının sağ kalan bebeklere kıyasla daha düşük olduğu görüldü ($p<0,05$). Cinsiyet, antenatal steroid kullanımı ve SGA oranı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,533$).

Preterm bebeklerde mortalite ile ilişkili olabilecek diğer risk faktörleri incelendiğinde ölen bebeklerde koryoamnionit, RDS, PDA, pnömotoraks, pulmoner kanama ve İKK gelişme oranları daha yüksekti ($p<0,05$). Hayatta kalan bebeklerde ise sepsis oranlarının daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Nekrotizan enterokolit sıklığı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,375$).

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yenidoğan yoğun bakım mortalitesine etkisi olabilecek faktörlerden tek değişkenli analizde gruplar arasında fark saptanan değişkenler; gebelik haftası, 5. dakika APGAR skoru, hipotansiyon, koryoamnionit, RDS, PDA, pnömotoraks, pulmoner kanama ve İKK, regresyon analizi ile değerlendirildi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde hipotansiyon ve PDA,

ÇDDA bebeklerde mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak saptanırken gebelik haftasındaki her 1 haftalık artışın ölüm olasılığını %22,6 azalttığı saptandı.

Tablo 4.21. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yenidoğan yoğun bakım mortalitesi üzerine etkisi olabilecek faktörlerin karşılaştırılması.

| | Hayatta kalanlar (n=170) | Ölenler (n=47) | P |
|---|---|---|---|
| Gebelik haftası (hf) | 30 (28-32) | 26 (24-29) | <0,001* |
| Doğum ağırlığı (g) | 1158 (925-1365) | 730 (600-840) | <0,001* |
| Cinsiyet (kız/erkek) | 83/87 | 26 /21 | 0,533$^{\alpha}$ |
| SGA/AGA | 55/115 | 17/30 | 0,623** |
| 5.dakika APGAR skoru | 7 (6-9) | 6 (4-8) | 0,005* |
| Hipotansiyon, sayı (%) | 66 (38,8) | 37 (78,7) | <0,001$^{\alpha}$ |
| Koryoamnionit, sayı (%) | 4 (2,4) | 5 (10,6) | 0,025$^{\theta}$ |
| Antenatal steroid, sayı (%) | 159 (93,5) | 47 (100) | 0,073** |
| RDS, sayı (%) | 83 (48,8) | 43 (91,5) | <0,001$^{\alpha}$ |
| PDA, sayı (%) | 61 (35,9) | 40 (85,1) | <0,001$^{\alpha}$ |
| Pnömotoraks, sayı (%) | 6 (3,5) | 8 (17) | 0,003$^{\theta}$ |
| Pulmoner kanama, sayı (%) | 7 (4,1) | 29 (61,7) | <0,001$^{\alpha}$ |
| Nekrotizan Enterokolit, sayı (%) | 5 (2,9) | 3 (6,4) | 0,375 $^{\theta}$ |
| Sepsis, sayı (%) | 71 (41,8) | 9 (19,1) | 0,008$^{\alpha}$ |
| İntrakraniyel Kanama, sayı (%) | 10 (5,9) | 11 (23,4) | 0,001 $^{\theta}$ |

Veriler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Normal dağılıma uymayan veriler medyan (Q1-Q3) olarak verilmiştir. *Mann Whithney testi ** Pearson Ki-Kare testi $^{\alpha}$ Yates Ki-Kare testi $^{\theta}$ Fisher's Exact Test. AGA, gebelik haftasına uygun bebek. PDA, patent duktus arteriozus. RDS, Respiratuvar distres sendromu. SGA, gebelik haftasına göre küçük bebek. VIS, Vazoaktif İnotrop Skoru.

Tablo 4.22. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yenidoğan yoğun bakım mortalitesi üzerine etkisi olan faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle incelenmesi.

| | Odds oranı | 95% güven aralığı | p |
|---|---|---|---|
| Gebelik haftası | 0,774* | 0,659-0,910 | 0,02 |
| Hipotansiyon | 3,056 | 1,262-7,399 | 0,013 |
| PDA | 5,716 | 1,985-16,461 | 0,001 |

PDA, patent duktus arteriozus. *Gebelik haftasında her bir haftalık artış için Odds oranı

# 5. TARTIŞMA

Doğum sonrası alınan ilk nefes ve plasentanın dolaşımdan ayrılmasıyla birlikte intrauterin yaşamdan ekstrauterin yaşama adaptasyonun sağlandığı, vücudun hemen hemen tüm sistemlerini içeren çeşitli fizyolojik ve biyokimyasal değişikliklerin gerçekleştiği bir dönem başlar. Geçiş dönemi olarak adlandırılan bu dönemde ÇDDA bebekler, immatürite kaynaklı birçok vücut işlevinin tam olgunluğa erişmemiş olması nedeniyle, doğum sonrası yaşama uyum güçlüğü çekmektedirler. Bu durum, bu dönemde mortalite ve morbiditenin yüksek seyretmesine yol açmaktadır (13, 14). Ancak son yıllarda antenatal ve neonatal bakımdaki gelişmeler, ÇDDA bebeklerin geçiş dönemi sorunlarında, mortalite ve morbitidelerinde anlamlı düşüşler yaşanmasını sağlamıştır. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi uzun yıllardır üçüncü düzey yenidoğan yoğun bakım hizmeti vermekte olup, yenidoğan yoğun bakım uygulamaları ile ülke düzeyinde yönlendirici merkezlerden birisi konumundadır. Bu çalışma ile 2014-2019 yılları arasındaki beş yıllık dönemde yenidoğan yoğunbakım ünitesinde izlenen 217 ÇDDA bebeğin perinatal özellikleri, mortalite ve morbidite verileri, hastane kayıtları ve hemşire gözlemlerinden öğrenilerek retrospektif olarak incelendi ve yaşamın ilk haftası içinde invaziv olmayan osilometrik yöntemle yapılan kan basıncı ölçümlerine göre hipotansiyon saptanan bebeklerin verileri hipotansiyonu olmayan bebeklerin verileriyle karşılaştırıldı. Çalışmamızda, doğum sonrası geçiş dönemini de içine alan yaşamın ilk 1 haftasında hipotansiyon gelişimine eşlik eden risk faktörleri, etyolojide yer alan tanılar, hipotansif epizod sonrası kısa ve orta dönem sonuçlar, hipotansiyon gelişiminin mortalite ve prematüre bebeklerde sık görülen morbiditeler ile ilişkisi araştırılmak istendi.

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde hipotansiyon prevelansı farklı kohortlarda %20-50 olarak bildirilmiştir(166-168). Bu oran kan basıncının ölçülme yöntemine ve hipotansiyon tanısının hangi kriterlere dayanılarak konulduğuna göre de değişkenlik gösterebilir. Yaşamın ilk günleri hipotansiyon prevelansının en yüksek olduğu dönemdir (2). Çalışmamızda hipotansiyon osilometrik yöntemle ölçülen kan basıncının gebelik haftasına göre %95 güven aralığının altında olması olarak tanımlanmış ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yaşamın ilk haftasında

hipotansiyon sıklığı %47,4 olarak bulunmuştur. Hipotansiyonun bebeklerin %93,2'sinde doğumdan sonraki ilk 72 saat ve %77,7'sinde ilk 24 saat içerisinde ortaya çıktığı görülmüştür. Kim ve ark (8). ÇDDA bebeklerde doğumdan sonraki 1 hafta içerisinde hipotansiyon sıklığını %57,2 olarak bildirmiştir. Kuint ve ark (169). ÇDDA bebeklerde hipotansiyon varlığının neonatal sonuçlarla ilişkisini inceledikleri çalışmalarında ölen bebeklerin %66'sında, taburculuğa kadar hayatta kalan bebeklerin ise %25,7'sinde doğumdan sonraki ilk 24 saat içerisinde hipotansiyon saptamıştır.

Çalışmamızda hipotansiyonu olan bebeklerin gebelik haftası ve doğum ağırlığı hipotansiyonu olmayan bebeklerden daha düşük saptandı. Hipotansiyon sıklığı en fazla olan grup gebelik haftası <26 hafta ve doğum ağırlığı 500-749 gr aralığında olan bebeklerdi. Gebelik haftası ve doğum ağırlığı arttıkça hipotansiyon sıklığının düştüğü gözlendi. Lojistik regresyon analizinde gebelik haftasının 26 haftanın altında olmasının ÇDDA bebeklerde yaşamın ilk haftasında hipotansiyon görülme olasılığını 4,4 kat arttıran bağımsız bir risk faktörü olduğu saptandı. Zubrow ve ark (66). gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile hipotansiyon görülme sıklığının ters orantılı olduğunu ortaya koymuştur. Başka bir çalışmada Pejovic ve ark (170). da gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile hipotansiyon görülme sıklığının ters orantılı olduğunu bildirmiştir. Prematüre bebeklerde hipotansiyona neden olabilecek; anormal periferik vazoregülasyon ve miyokard fonksiyon bozukluğu, hemodinamik olarak anlamlı PDA, perinatal asfiksi, sepsis, NEK, hipovolemi ve göreceli adrenal yetmezlik gibi bir çok durumunun sıklığı gebelik haftası düştükçe artış gösterir (1, 5, 32). Bu nedenle düşük gebelik haftasının yaşamın ilk günlerinde görülen hipotansiyon için en önemli risk faktörü olması beklenen bir bulgudur. Yaşamın ilk haftasında hipotansiyon görülen ve görülmeyen ÇDDA'lı bebekler arasında cinsiyet, gebelik haftasına göre doğum ağırlığı ve doğum şekli açısından fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda yaşamın ilk haftasında hipotansiyon görülen ÇDDA'lı bebeklerde antenatal risk faktörleri incelendiğinde maternal koryoamnionit ve maternal kanamanın daha sık olduğu bulundu. Ayrıca hipotansif gruptaki bebeklerde doğum sonrası ilk gün içinde yapılan tam kan sayımı değerlendirmesinde hemoglobin değerlerinin daha düşük olduğu bulundu. Antenatal kanama ile meydana gelen kan kaybının dolaşımdaki efektif kan volümünün azalmasına ve hemoglobin düşüşüne neden olduğu ve immatürite kaynaklı anormal vazoregülasyonla birlikte hipotansiyona

yol açtığı düşünüldü. Vanhaesebrouck ve ark (171). antenatal kanama sonucu oluşan kan kaybının anemi ve hipovolemik şoka neden olarak solukluk, taşikardi, zayıf nabız ve hipotansiyon bulgularına yol açtığını bildirmiştir. Schwarz ve ark (172). antenatal kanamanın neonatal hipotansiyon ve hipovolemik şok nedenleri arasında yer aldığını bildirmiştir. Koryoamnionit subklinik fetal enfeksiyon ve inflamasyona neden olmaktadır (173). Fetal inflamatuvar yanıt sendromu olarak adlandırılan bu tablonun erken neonatal hipotansiyon ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (174). İnflamasyon sırasında salgılanan mediatörler damar düz kasına etki ederek vazodilatasyona neden olmakta ve hipotansiyon gelişimine zemin hazırlamaktadır (175). Çalışmamızda çok değişkenli analizde maternal koryoamnionit ve antenatal kanama bağımsız risk faktörü olarak bulunmamıştır. Gruplar antenatal steroid alma, erken preterm membran ruptürü, maternal idrar yolu enfeksiyonu ve gestasyonel diyabet gibi diğer antenatal özellikler açısından benzer bulunmuştur. Çalışmamızda maternal preeklampsi hipotansiyon görülen hasta grubunda daha sık olmakla beraber aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Teng ve ark (176). 184 prematüre bebek ile yaptıkları çalışmalarında maternal preeklampsiyi hayatın ilk 24 saatinde hipotansiyon gelişimi için bağımsız bir risk fatörü olarak tanımlamıştır.

Günümüzde sezeryan doğum oranlarının artmasıyla kullanılan anestezi tekniği de önem kazanmıştır. Hem genel hem de spinal ve epidural anestezi tekniklerinin farklı avantaj ve dezavantajları olmakla birlikte genel anestezi uygulanmasının maternal mortalite ve fetal depresyon ile ilişkisi nedeniyle spinal ve epidural anestezi doğum kliniklerinde daha fazla tercih edilen yöntem olmaktadır (177). Kullanılan anestezik ilaçlar bebeği plasental transfer yoluyla doğrudan etkileyebildikleri gibi annede fizyolojik ve biyokimyasal değişikliklere yol açarak dolaylı yoldan da etkileyebilmektedirler (178). Genel anestezi ile karşılaştırıldığında spinal ya da epidural anestezi uygulamasının hem anne hem de bebek için güvenli olduğu gösterilmiştir. Güvenilir olmasının yanında spinal anestezi uygulamasının maternal sempatik sinir sistemini bloke ederek arteryal ve venöz tonusta azalmaya yol açtığı, ön yük ve ard yükte azalmaya yol açarak maternal OAB'yi düşürdüğü ve maternal hipotansiyona yol açtığı, uzamış maternal hipotansiyonun ise uteroplasental perfüzyonda bozulmaya yol açarak fetal asfiksi ve neonatal asidoz gelişimine yol açtığı gözlenmiştir (179, 180). Genel anestezi uygulamasının ise doğum sonrası geçici

olarak solunum depresyonuna yol açtığı, daha düşük APGAR skorlarına ve daha düşük umblikal arter ve venöz pH'ya yol açtığı gözlenmiştir (179, 181). Çalışmamızda hipotansif grupta genel anestezi, diğer grupta ise spinal ya da epidural anestezi alan bebek oranının yüksek olduğu görüldü. Lojistik regresyon analizinde anneye genel anestezi verilmesinin erken neonatal hipotansiyon gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve riski 1,9 kat arttırdığı saptandı.

Çalışmamızda yaşamın ilk haftasında hipotansiyon görülen ÇDDA'lı bebeklerde APGAR skorunun daha düşük, doğum sonrası canlandırma ihtiyacı, endotrakeal entübasyon ve göğüs kompresyonu uygulanma oranının ve kord kan gazında metabolik asidoz sıklığının daha yüksek olduğu saptandı. Prematüre doğumlarda canlandırma ihtiyacı, düşük APGAR skoru ve kord kanında metabolik asidoz term doğumlara göre daha sık görülmektedir (32, 182). Bu durum pulmoner, kardiovasküler ve nörolojik immatürite yanı sıra prenatal hipoksi ile de ilişkilidir. Perinatal dönemde yaşanan hipoksi ve asfiksi anormal vasküler tonus ve miyokard fonksiyon bozukluğuna neden olur (77, 183, 184). Ciddi perinatal depresyonun tek başına veya diğer perinatal faktörlerle birlikte preterm bebeklerde hipotansiyona yol açabildiği bilinmektedir (183, 185). Lou ve ark (186). düşük doğum ağırlığıyla birlikte perinatal depresyonun doğum sonrası dönemde arteryal kan basıncında düşüşe neden olduğunu; bu durumun hipoksi sırasında anaerobik metabolizmaya yönelen miyokardiyumun glikojen depolarının tükenmesi ile ilişkisi olduğunu bildirmişlerdir. Cabal ve ark (187). ciddi perinatal asfiksi ve metabolik asidozun miyokardiyumun kasılma fonksiyonunu bozarak erken postnatal dönemde kalp yetmezliğine ve sistemik hipotansiyona yol açtığını bildirmişlerdir.

Respiratuar distres sendromunda, yetersiz ve immatür surfaktan nedeniyle alveoller ekspirasyon sonunda kollapsa eğilimli hale gelmektedirler. Bu hastalarda akciğerleri havalandırmak için gereken basınç artmakta, akciğer kompliyansı azalmakta, tidal hacim azalmakta, fizyolojik ölü boşluk ve solunum işi artmaktadır. Bu durum gaz değişiminin bozulmasına, oksijenasyonun ve karbondioksit atılımının azalmasına ve sonuç olarak hipoksemi ve respiratuar asidoz gelişmesine neden olmaktadır. Persistan hipoksemi metabolik asidoza, kardiyak debinin azalmasına ve hipotansiyona yol açmaktadır (188, 189). Ayrıca, RDS birçok bebekte mekanik ventilasyon gereksinimi yaratmakta ve ağır vakalarda yüksek ortalama hava yolu

basıncı uygulanması gerekmektedir. Mekanik ventilasyon sırasında oluşan intratorasik basınç artışı, santral venöz dönüşün azalmasına yol açar. Kalbin önyükünün azalması da kalp debisini düşürerek hipotansiya neden olur (190-192). Çalışmamızda yaşamın ilk haftasında hipotansiyon görülen ÇDDA'lı bebeklerde RDS sıklığının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Lojistik regresyon analizi sonuçları RDS varlığının ÇDDA'lı bebeklerde yaşamın ilk haftasında hipotansiyon görülme olasılığını 2,7 kat arttıran bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda yaşamın ilk haftası içerisinde hipotansiyon gözlenen ÇDDA'lı bebeklerde en sık diastolik kan basıncı düşüklüğü (%82,5) saptandı. Olguların geri kalanında ise diastolik ve sistolik kan basıncının birlikte düşük olduğu görüldü. Sadece bir bebekte izole sistolik hipotansiyon vardı. Bu durum prematüre bebeklerde diastolik kan basıncı düşüklüğü ile giden vazodilatasyon ve völüm kayıplarının sık görülmesi ile açıklanabilir (41). Prematüre bebeklerde diastolik hipotansiyonun ön planda olduğu geçiş döneminin anormal periferik vazoregülasyonu, PDA, kanama, sepsis, NEK ve göreceli adrenal yetmezlik hipotansiyonun en önemli nedenleridir (94, 179, 193).

Çalışmamızda yaşamın ilk haftasında ÇDDA'lı preterm bebeklerde hipotansiyon etyolojisinde yer alabilecek klinik tanılar incelendiğinde bebeklerin %37,9'unda hipotansiyonu açıklayabilecek tek sebep bulunurken, %38,8'inde birden fazla sebep saptandı. Yaşamın ilk haftasında ÇDDA'lı preterm bebeklerde hipotansiyonun en sık nedenleri sırasıyla PDA, kan kayıpları (pulmoner kanama, İKK ve diğer kanamalar), uygunsuz PEEP kullanımı, perinatal asfiksi ve sepsis olarak bulundu. Daha nadir olmak üzere pnömotoraks ve göreceli adrenal yetmezlik de hipotansiyon nedenleri arasında yer alan diğer tanılardı. Hastaların %23,3'ünde ise hipotansiyona sebep olabilecek bir neden saptanamadı. Bu hastalarda hipotansiyonun postnatal geçiş döneminde görülen anormal periferik vazoregülasyon ve preterm miyokardının immatüritesine veya dokümente edilememiş göreceli adrenal yetmezliğe bağlı olabileceği düşünüldü (5, 194). Hipotansiyona neden olduğu düşünülen tanıların hipotansiyonu olmayan hasta grubunun da önemli bir bölümünde mevcut olduğu görüldü. Ancak, PDA, kan kayıpları, sepsis, perinatal asfiksi ve göreceli adrenal yetmezlik sıklığı hipotansiyon saptanan grupta istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bazı bebeklerde birkaç nedenin bir arada oluşunun ve diğer risk

faktörlerinin varlığının kardiyovasküler dekompanzasyona ve hipotansiyona yol açmış olabileceği düşünüldü.

Sağlıklı bir kardiyovasküler sistemin görevi metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak düzeyde dokuların perfüzyonunu sağlamaktır. Kan basıncı ölçümünün yanında idrar çıkarımı, kapiller geri dolum zamanı ve serum laktat düzeyi doku perfüzyonu hakkında sağlıklı bir değerlendirme yapmaya yardımcı olur (195). Sepsis ve şok gibi hipotansiyonun geliştiği ve yeterli sistemik perfüzyonun sağlanamadığı durumlarda hücrede yeterli enerji sağlanamadığından enerji bağımlı çalışan hücre zarı iyon kanalları aktivitesini kaybeder, kalsiyum ve elektrolit dengesi bozulur, hücresel enzim aktivitesi bozulur. Enerji gereksinimi için anaerobik metabolizma kurtarıcı olarak devreye girse de enerji yetmezliği ve metabolik artık maddelerin uzaklaştırılamaması nedeniyle hücre ölümü ve hedef organ hasarı gelişir (196, 197). Hipoperfüzyona bağlı olarak, etkilenen organ ve sisteme bağlı olarak bulgular ortaya çıkar. Yetersiz perfüzyondan ilk olarak mitokondriler etkilenir, anaerobik metabolizma sonucu laktat birikimi olur. Artmış serum laktat konsantrasyonu dışında kapiller geri dolum zamanında uzama, periferik nabızlarda zayıflama, soğuk ve alacalı cilt, letarji, oligüri, ve anyon gap asidoz, doku hipoksisine bağlı gelişen diğer sistemik hipoperfüzyon bulguları olarak karşımıza çıkmaktadır (195-200). Çalışmamızda hipotansiyon sırasında bebeklerin %73,8'inde en az bir SHB mevcuttu. En sık rastlanan bulgular kutis marmoratus ve kapiller dolum zamanı uzamasıydı. Ayrıca bebeklerin %32'sinde metabolik asidoz ve %31,1'inde laktat yüksekliğinin hipotansiyona eşlik ettiği görüldü. Hipotansiyona eşlik eden düşük sistemik kan akımının en sık cilt perfüzyon bozukluğu olarak karşımıza çıktığı, bebeklerin yaklaşık üçte birininde ise sistemik kan akımının anaerobik metabolizmanın devreye girmesine yol açacak derecede etkilendiği görüldü. Sistemik hipoperfüzyon bulgularının hiçbiri tek başına hipotansiyonun sistemik kan akımı ile ilişkisini belirlemede yeterli değildir. Birkaç bulgunun birlikte olması ve özellikler anearobik metabolizmanın devreye girdiğini gösteren laktik asidoz ve hedef organ etkilenmesinin göstergesi olan oligüri ve mental durum değişikliği değerli bulgulardır (201). Miletin ve ark. yaşamın ilk gününde düşük sistemik kan akımının tanınmasında uzun kapiller dolum zamanı ile birlikte laktat yüksekliğinin özgüllüğünün, negatif ve pozitif öngörü indeksinin iyi olduğunu bildirmiştir (183). Çalışmamızda hipotansiyonun şiddetinin belirlenmesinde

eşlik eden SHB varlığının yanı sıra en düşük ortalama kan basıncı değeri, hipotansif kalma süresi, tedavi alma süresi ve uygulanan farmakolojik tedavi yükü ölçüt olarak alınmış ve gruplar arası karşılaştırmalarda kullanılmıştır.

Ciddi ve uzamış hipotansiyon term ve preterm bebeklerde öncelikle serebral otoregülasyonun zayıf oluşu nedeniyle santral sinir sistemi başta olmak üzere bir çok organ sisteminin fonksiyonlarında bozulma ve mortalite ile ilişkilidir (64, 126). Hipotansiyona yönelik uygulanan tedaviler ile kan basıncının normalizasyonu, yeterli kardiyak debinin sağlanması ve organ perfüzyonunun iyileştirilmesi böylelikle mortalite ile kısa ve uzun dönemde morbiditelerde azalma hedeflenmektedir (202). Durmayer ve ark (106). tedavi ile kısa dönem prognozda iyileşmeler gözlendiğini bildirmişlerdir. Kuint ve ark (169). ÇDDA bebeklerde yaşamın ilk haftasında anti-hipotansif tedavi oranını %66 olarak, Kim ve ark (8). ise ÇDDA bebeklerde yaşamın ilk haftasında anti-hipotansif tedavi oranını %57,2 olarak bildirmiştir. Çoğu hipotansif hastada sıvı bolusu ve düşük-orta doz dopamin ya da epinefrin tedavisi ile kardiyovasküler ve renal fonksiyonlarda stabilizasyon sağlandığı gösterilmiştir(203). Buna rağmen bazı hipotansif term ve preterm bebek grubunda düşük-orta doz inotrop ve vazopressör tedavisine yanıtsızlık gözlenmektedir. Bu hastalar yeterli kan basıncını sağlayabilmek için daha yüksek dozlarda dopamin desteği ya da tedaviye epinefrin ya da dobutamin eklenmesine ihtiyaç duyarlar. Bazen de tüm tedavilere dirençli hipotansiyon görülebilmektedir (202, 204, 205). Çalışmamızda hipotansiyon gözlenen bebeklerin %81,5'ine tedavi verildiği; bunların %5,8'inin sadece sıvı bolusu, %20,4'ünün sıvı bolusu ile birlikte farmakolojik tedavi ve %55,3'ünün ise sadece farmakolojik tedavi aldığı saptandı. Tedavi kararında SHB varlığının en önemli belirleyici olduğu, hipotansiyona SHB'nin eşlik ettiği tüm bebeklerin tedavi aldığı, tedavi almayan 19 bebeğin hiç birinde hipotansif kan basıncı değerlerine eşlik eden SHB olmadığı görüldü. Sekiz bebeğin ise eşlik eden herhangi bir SHB'si olmadığı halde tedavi aldığı belirlendi. Bebeklerin %36'sına tek ilaç tedavisi, %25,2'sine ikili ilaç tedavisi, %14,5'ine ise ikiden fazla ilaç tedavisi verildiği görüldü. En çok kullanılan ilaç dopamindi. Hastaların %35'inin sadece dopamin, %23,3'ünün dopamin ve dobutamin, yaklaşık %40 kadarının da dopamin ile birlikte çeşitli ilaç kombinasyonlarını aldıkları görüldü. Stranak ve ark (206).'nın 38 farklı ülkeden katılımcı hekimler ile yaptıkları çok merkezli bir çalışmada ÇDDA bebeklerde

hipotansiyona yönelik olarak hekimlerin %85'inin ilk tercih olarak sıvı bolusunu tercih ettikleri, %80'inin inotrop tedavide ilk tercihinin dopamin olduğunu, dopamin tedavi başrısızlığında ise hekimlerin %28'inin ikinci tercih olarak ilk sırada dobutamini tercih ettiklerini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda hipotansiyona yönelik verilen farmakolojik tedavi yükünün belirlenmesinde tedavi alma süresi, çoklu inotrop/vazopressör kullanımı, kullanılan ilaçların kümülatif dozları, İS ve VİS kriter alındı ve gruplar arasında karşılaştırıldı. Farmakolojik tedavi alan hastalarda toplam inotrop maruziyetinin değerlendirilmesinde İS ve VİS objektif kantitatif bir ölçüt sağlamaktadır. Bu skorlamalar çocuklarda kalp cerrahisi sonrası postoperatif dönemde yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilendirilmiştir (117, 207). Dilli ve ark (208). yenidoğanlarda kardiyak cerrahi sonrası ilk 72 saat içerisinde VİS >15,5 olmasının uzamış mekanik ventilasyon ihtiyacı ve mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda farmakolojik tedavi alan bebeklerden %41'inde en yüksek VİS > 15 bulunmuştur.

Yeterli doku perfüzyonu ve oksijenasyonunun sağlanamadığı durumlarda öncelikle kompanzasyon ve otoregülasyon sağlayan mekanizmaları devreye girer. Bu mekanizmalar bir süre daha dokunun canlılığının ve işlevlerinin korunmasını sağlar. Ancak doku oksijenasyonunun uzun süre ve ağır düzeyde etkilendiği durumlarda bu mekanizmalar dekompanse olur ve hedef organ hasarı gelişir (33). Çalışmamızda hipotansiyon saptanan bebeklerin yaklaşık %40'ında akut dönemde hedef organ hasarı bulguları saptandı. Hedef organ hasarı saptanan bebeklerin %45'inde çoklu organ hasarı mevcuttu. Hipotansiyon sonrası ilk 72 saatte en sık görülen komplikasyon bebeklerin yaklaşık dörtte birinde ortaya çıkan akut böbrek hasarıydı. Ek olarak daha az sayıda bebekte hipertransaminezemi, yaygın damar içi pıhtılaşma, İKK ve akut karaciğer yetmezliği geliştiği görüldü. Akciğer hedef organ hasarının belirli bir tanımlaması olmaması, gelişen akciğer hasarının hipotansiyona ya da altta yatan diğer sorunlara bağlı olup olmadığının tam ayırt edilememesi, retrospektif bir çalışma olmasından dolayı kardiyak enzimlerin bakılmaması nedeniyle akciğer ve kalpte oluşan hedef organ hasarı değerlendirilemedi.

Neonatal akut böbrek hasarı sıvı elektrolit dengesinde bozulma ve atık maddelerin birikmesiyle sonuçlanan böbrek fonksiyonlarında ani bozulma olarak tanımlanmakta olup idrar çıkışında azalma ya da serum kreatin değerinde yükselme ile

kendini göstermektedir (209). Yenidoğan ünitelerinde izlenen hasta yenidoğanlarda %40-70 oranında gözlenmekte olup artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (210). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde akut böbrek hasarına yol açan başlıca etkenler arasında renal hipoperfüzyona yol açan hissedilmeyen sıvı kayıpları, bilinen sıvı kayıpları, fazla doz diüretik kullanımı, hipotansiyon, konjestif kalp yetmezliği, kan kayıpları ve non-steroidal anti-inflamatuar ilaç kullanımı yer almaktadır (209). Literatür incelendiğinde Koralkar ve ark (211). ÇDDA bebeklerde ABH için risk faktörlerini düşük doğum ağırlığı, düşük gebelik haftası, düşük APGAR skoru, mekanik ventilatör desteği almak ve inotrop desteği almak olarak tanımlamışlardır. Bolat ve ark (212). 1992 yenidoğan ile yaptıkları çalışmalarında düşük doğum ağırlığı, gestasyonel hipertansiyon, EMR, antenatal steroid kullanımı, entübasyon, sepsis ve PDA kapatmak amacıyla ibuprofen kullanımını ABH gelişimi için risk faktörü olarak bildirmişlerdir. Ayrıca ÇDDA olma, mekanik ventilasyon desteği alma, BPD gelişimi, anürik olma ve diyaliz tedavisi almayı ABH gelişen bebeklerde mortaliteyi arttıran faktörler olarak belirlemişlerdir. Ayrıca farklı serilerde düşük ortalama arteryal kan basıncını, PDA varlığı, düşük 5. dakika APGAR skoru, düşük doğum ağırlığı, erkek cinsiyet, kord kan gazında metabolik asidoz, ve mekanik ventilasyon neonatal ABH için risk faktörleri olarak bildirilmiştir (213-215). Çalışmamızda akut böbrek hasarı nRIFLE kriterleri kullanılarak tanımlanmıştır. Yaşamın ilk haftasında hipotansiyon saptanan ÇDDA bebeklerde akut dönemde ABH gelişimi ile ilişkili risk faktörleri incelenmiştir. Hipotansiyon sonrası ABH gelişen bebeklerde, doğum ağırlığının ve 5. dakika APGAR skorunun daha düşük olduğu, hipotansiyon nedenleri arasında daha yüksek oranda PDA, İKK, pulmoner kanama, pnömotoraks ve uygunsuz PEEP bulunduğu, tümünde hipotansiyona en az bir SHB eşlik ettiği, metabolik asidoz ve laktat yüksekliğinin daha sık olduğu, hipotansif kalma ve tedavi alma sürelerinin daha uzun, kümülatif dopamin dozunun, çoklu ilaç tedavisi ihtiyacının, İS ve VİS skorlarının daha yüksek olduğu görüldü. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde hipotansiyona eşlik eden metabolik asidoz varlığı ve VİS skorunun >15 olması ÇDDA'lı preterm bebeklerde hipotansiyona ikincil ABH gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. Hipotansiyon tedavisinde kullanılan vasopressör etkili ilaçların renal damarlarda vasokonstrüksiyon yaparak renal perfüzyonun daha da azalmasına neden olduğu ve ABH riskini arttırdığı

düşünüldü. Metabolik asidoz hipotansiyon sırasında anaerobik metabolizmanın devreye girdiğini ve doku perfüzyonunun ciddi düzeyde bozulduğunu gösteren laboratuvar bulgusudur (196). Regresyon analizi sonuçlarımız metabolik asidoz varlığının hipotansiyona ikincil ABH olasılığını yaklaşık 3 kat arttırdığını göstermiştir.

Kritik hasta çocuklarda karaciğerin hipoperfüzyonu sırasında, sentrilobüler hepatositlerin yetersiz oksijenasyonuna bağlı nekroz gelişimi ve transaminazların masif ancak geçici olarak yükselmesiyle karakterize iskemik hepatit tablosu gelişebilmektedir (152, 153). Bu olguların en az yarısında iskemik hepatit tanısından yaklaşık 24 saat öncesinde hipotansif bir atak veya kardiyak arrest öyküsü vardır (156). İskemik karaciğer hasarı tanısı klinik ve laboratuvar bulgular ile konulmaktadır. Hepatik iskemi sonrası 24-72 saat içerisinde karaciğer transaminazlarında yükselme ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma görülür. Bulgular 3-10 gün içerisinde geriler. Hipotansiyon ve hipoperfüzyona ek olarak sistemik hipoksi hepatositlerin oksijenasyonunda bozulmaya neden olarak karaciğer hasarına yol açan başlıca etkenlerdir (216).

Çalışmamızda hipotansiyon sonrası ilk 72 saat içerisinde bebeklerin %17,5'inde hipertransaminezemi görüldü. Hipertransaminezemi görülen bebeklerin 5. dakika APGAR skorunun daha düşük, hipotansiyon nedenleri arasında İKK, pulmoner kanama, perinatal asfiksi, uygunsuz ekspiryum sonu basıncının daha sık, hipotansiyona eşlik eden metabolik asidoz ve laktat yüksekliğinin daha fazla, hipotansif kalma süresinin daha uzun olduğu görüldü. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde perinatal asfiksi ve hipotansif kalma süresi ÇDDA'lı preterm bebeklerde HTA gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. Düşük APGAR skoru, perinatal asfiksi ve hipoksik iskemik ensefalopati yenidoğanlarda, karaciğer hasarı ve hipertransaminazemi gelişimi açısından risk faktörü olarak bildirilmiştir (216, 217). Perinatal asfiksi varlığında fetusda vital organların ( beyin, kalp, adrenal bezler) fonksiyonlarını sürdürebilmek adına koruyucu mekanizmalar devreye girmekte (dalma refleksi) ve vital organlara giden kan akımı nispeten korunurken periferik organların perfüzyonunu daha da azalmaktadır (153). Metabolik fonksiyonlar açısından aktif olan karaciğer hipoksik iskemik zedelenmeden en çok etkilenen organlardan biridir (217). Çalışmamızda regresyon analizi sonuçlarımız

perinatal asfiksi varlığında hipotansiyon sonrası hipertransaminezemi olasılığının yaklaşık sekiz kat daha yüksek olduğunu göstermiştir. Perinatal asfiksisi olan bebeklerde, postnatal hayatta gelişen hipotansiyonun zaten hasarlanmış olan karaciğer dokusunda ikinci bir iskemik zedelenme atağına neden olduğu ve hipertransaminezemi riskini arttırdığı düşünülmüştür. Hipotansif kalma süresinin uzun oluşu da doğrudan iskemik zedelenme şiddetini arttırmaktadır. Ayrıca çalışmamızda bebeklerin yaklaşık %2'sinde hipotansiyonu izleyen ilk 72 saat içerisinde karaciğer yetmezliği gelişmiştir. Bu gruptaki hasta sayısının az olması nedeniyle risk faktörlerine yönelik inceleme yapılamamıştır.

Yaygın damar içi pıhtılaşma, prokoagülan aktivasyon, fibrinolitik aktivasyon, ve inhibitör tüketimi ilişkili hedef organ hasarının klinik ve laboratuvar bulguları ile karakterize trombohemorajik bir hastalıktır (218). Neonatal hipoksinin en ciddi komplikasyonlarından biridir. Hipoksi ve hipoperfüzyona sekonder gelişen endotel hasarı, doku tromboplastin salınımı ve asidoz YDİP'taki hemoastatik bozukluğun temelini oluşturmaktadır (219). Preterm bebekler, serum pro-koagulan ve antikoagulan pıhtılaşma faktör rezervlerinin sınırlı olması, mukozal ve cilt bariyerlerinin immatür olması, doğum sonrası intravasküler sıvı kayıplarının fazla olması, hipoksi ve sepsis riskinin fazla olması, kan basıncı ve kardiyak debideki dalgalanmalar ve çok sayıda invazif girişime maruz kalmaları nedeniyle YDİP'e daha yatkındırlar (219). Literatür incelendiğinde Veldman ve ark (219). plasenta dekolmanı, GHT, sepsis, kan basıncı düzensizlikleri, İKK ve perinatal asfiksiyi yenidoğanlarda YDİP gelişimi açısından risk faktörü olarak tanımlamıştır. Go ve ark (161). perinatal asfiksi başta olmak üzere düşük doğum ağırlığı, düşük gebelik haftası, SGA olma, İKK, düşük 1.ve 5.dakika APGAR skorları, hidrops, GHT ve plasental dekolmanı yenidoğan bebeklerde YDİP gelişimi açısından risk faktörü olarak bildirmiştir.

Çalışmamızda hipotansiyon saptanan bebeklerin %17,5'inde akut dönemde YDİP geliştiği görüldü. Yaygın damar içi pıhtılaşma gelişen bebeklerde DA, GH ve 5.dakika APGAR skoru'nun daha düşük, PDA, İKK, pulmoner kanama, diğer sistem kanamaları, pnömotoraks, uygunsuz ekspiryum sonu basıncı maruziyeti ve göreceli adrenal yetmezlik oranlarının daha yüksek, en düşük ortalama kan basıncını daha düşük iken hipotansiyona yönelik tedavi alma süreleri, çoklu ilaç kullanımı oranları, uygulanan kümülatif dopamin dozu, inotrop skoru ve vazoaktif inotrop skoru daha

yüksek olduğu görüldü. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde hipotansiyon etiyolojisinde kanama varlığı ve uygunsuz ekspiryum sonu basıncı hipotansiyon sonrası YDİP gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. Çalışmamızda kanama; pulmoner, intrakraniyel veya hemoglobin düşüklüğü ile birlikte hipovolemi bulgularının eşlik ettiği diğer kan kayıpları olarak tanımlanmıştı. Regresyon analizinde hipotansiyon etyolojisinde kanama varlığının YDİP gelişme olasılığını yaklaşık 48 kat artırdığı görüldü. Masif kanamanın koagulasyon sisteminde aktivasyona yol açarak; hipotansiyon sırasında oluşan hipoksi ve asidoza ikincil endotel hasarı ve tromboplastin salınımı ile birlikte, YDİP'e yatkınlığı arttırmış olabileceği düşünüldü. Alternatif bir hipotez olarak kanamanın o döneme kadar subklinik kalan YDİP'e ikincil gelişmiş olabileceği ve sonrasında oluşan hemorajik şokla birlikte klinik olarak daha belirgin hale geldiği düşünülebilir. Uygunsuz ekspiryum sonu basıncı ile YDİP arasındaki ilişkiyi ise net olarak yorumlamak güçtür. Ancak mekanik ventilasyon sırasında yüksek basınç gereksiniminin daha ağır pulmoner tutuluma işaret ettiği düşünülebilir. Ağır pulmoner hastalığın hipotansiyona bağlı hipoperfüzyona ek olarak kanda parsiyel oksijen basıncının düşüklüğüne (hipoksemi) ve daha ağır bir doku hipoksisine neden olduğu speküle edilebilir.

Prematüreliğe bağlı beyindeki sınırlı otoregülasyon kapasitesi nedeniyle kan basıncında oluşan dalgalanmalar tolere edilemediğinden, hipotansiyon preterm bebeklerde kolaylıkla İKK ve beyin hasarına yol açmaktadır (130). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde MAP değeri 30 mm Hg' nin altına düştüğünde serebral otoregülasyonun bozulduğu, beyaz cevhere giden kan akımının azaldığı ve bu durumun beyin hasarı gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir (124, 220). Literatüre baktığımızda Martens ve ark. çalışmalarında MAP düşüklüğünün pretermlerde nörolojik disfonksiyona yol açtığını, PVL gibi nörolojik mobiditelerde artışa neden olduğunu bildirmiştir (64). Kim ve ark (8). yaşamın ilk haftasında hipotansiyon gözlenen ÇDDA bebeklerde evre-2 ve üzeri İKK gelişme oranını %38,6; PVL gelişme oranını %54,2 olarak saptamış olup ÇDDA bebeklerde yaşamın ilk haftasında gözlenen hipotansiyonun İKK ve PVL riskini artırdığını ve kötü nörolojik gelişim ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Farklı serilerde düşük doğum ağırlığı, düşük gebelik haftası, uzamış doğum, doğum travması, doğum sonrası canlandırma uygulanması, düşük APGAR skoru, kord kan gazında metabolik asidoz görülmesi, PDA, pulmoner

kanama, pnomotoraks, perinatal asfiksi, uygunsuz PEEP, uzamış parenteral beslenme, uzamış oksijen süresi ve inotrop maruziyeti preterm bebeklerde İKK gelişimi için risk faktörü olarak bildirilmiştir (221-224).

Çalışmamızda hipotansiyon saptanan ÇDDA bebeklerin % 9,7'sinde, öncesinde ve hipotansiyon sırasında İKK saptanmadığı halde, izleyen 72 saat içerisinde İKK geliştiği görülmüştür. İntrakraniyel kanama gelişen bebeklerin GH'sının ve 5. Dakika APGAR skorlarının daha düşük, etiyolojide pulmoner kanama, perinatal asfiksi, pnömotoraks, uygunsuz ekspiryum basıncı ve göreceli adrenal yetmezliğin daha sık, hipotansiyon sırasında metabolik asidoz ve laktat yüksekliğinin daha fazla, farmakolojik tedavi alma sürelerinin daha uzun ve VİS'in daha yüksek olduğu görüldü. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde hipotansiyon sırasında metabolik asidoz varlığı ÇDDA'lı preterm bebeklerde hipotansiyona ikincil İKK gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olarak bulundu. Hipotansiyonuna metabolik asidoz eşlik ettiğinde İKK olasılığının yaklaşık 18 kat arttığı gösterildi. Hipoperfüzyon ve hipoksi durumunda gelişen metabolik asidoz serebrovasküler geçirgenlikte artışa neden olmakta, beyin ödemi ve intrakranyal basınç artışına yol açmaktadır. Bu durum da İKK gelişimine zemin hazırlamaktadır (225).

Hipotansif dönemde beyin, kalp, böbrek gibi organların ve gastrointestinal sistemin perfüzyonunda azalma akut disfonksiyona yol açabilmekte ve kalıcı organ hasarı ile ilişkilendirilmektedir. Sistemik kan basıncı ve sistemik kan dolaşımında azalma preterm bebeklerde serebral hasar ve mortalite riskini arttırmaktadır (226). Kim ve ark (8). yaşamın ilk haftasında görülen hipotansyonun ÇDDA pretermlerde mortaliteyi artırdığını ve bu bebeklerde ölüm oranının %28,4 olduğunu bildirmiştir. Faust ve ark (10). yaşamın ilk 24 saatinde ortalama kan basıncı düşüklüğünün İKK, BPD ve mortalite açısından bağımsız risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda yaşamın ilk haftasında hipotansiyon görülen ÇDDA bebeklerin %19,4'ünün izleyen 1 haftalık dönem içerisinde öldüğü saptanmıştır. Hipotansiyon sonrası erken dönemde mortaliteyi etkileyen faktörler incelendiğinde ölen bebeklerin DA, GH ve 5. Dakika APGAR skorlarının sağ kalan bebeklere kıyasla daha düşük olduğu, hipotansiyon nedenleri arasında pulmoner kanama ve uygunsuz ekspiryum sonu basıncı oranlarının daha yüksek olduğu, oligüri, metabolik asidoz ve laktak yüksekliğinin daha sık eşlik ettiği, ortalama kan basıncının daha düşük olduğu, çoklu ilaç tedavisi alma oranlarının,

İS ve VİS'in daha yüksek olduğu saptandı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde oligüri varlığı ve pulmoner kanama, hipotansiyonu takiben bir hafta içerisinde mortalite gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi. Pulmoner kanama hipoksi, solunumsal kötüleşme, hematokrit seviyelerinde düşme ve anormal akciğer grafisi bulguları ile seyreden ve term ve preterm yenidoğanlarda yüksek mortalite oranına sahip klinik bir durumdur. Sıklıkla doğumu takip eden günler içerisinde gözlenmekte ve ölüm oranları %50'lere ulaşmaktadır (227). Farklı serilerde pulmoner kanamanın ölüm oranları %47 ile %91 arasında bildirilmiştir (228-231). Yenidoğan döneminde gelişen oligüri akut böbrek hasarı bulgusu olup hipotansif yenidoğanlarda yetersiz böbrek perfüzyonunu işaret etmektedir. Akut böbrek hasarı preterm bebeklerde ölüm oranlarını artırmaktadır. Chowdhary ve ark (232). çalışmalarında aşırı düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde farklı ABH evrelerinde mortalite oranlarını %15-60 arasında saptamışlar ve ABH'yı mortalite açısından bağımsız risk faktörü olarak tanımlamışlardır. Koralkar ve ark (211). ABH gelişen ÇDDA bebeklerde ölüm oranını %42 olarak saptamışlardır.

Yaşamın ilk haftasında ÇDDA'lı preterm bebeklerde görülen hipotansiyonun prematüreliğe bağlı morbiditeler ile ilişkisi incelendiğinde hipotansif bebeklerde mekanik ventilatörde kalma ve tam enteral beslenmeye geçiş sürelerinin daha uzun, İKK ve mortalite oranlarının daha yüksek olduğu görüldü. Bu fark hipotansiyona yönelik farmakolojik tedavi alan alt gruptan kaynaklanmaktaydı. Hipotansiyon sırasında tedavi verilmeyen veya sadece bir kez sıvı bolusu verilen bebeklerin sonuçları ise hipotansiyonu olmayan bebeklere benzer bulundu. Gruplar arasında yatış süresi, PR, BPD, NEK, PVL, SNİK ve ağır beyin hasarı açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Barsak kanlanmasında azalma ve iskemi reperfüzyon hasarı sonrası açığa çıkan inflamatuvar mediatörler prematüre bebeklerin immatür bağırsaklarında mukozal hasara eden olmaktadır. Bu durum klinik olarak hafif olgularda beslenme intoleransından ağır olgularda NEK ve bağırsak perforasyonuna uzanan bir yelpazede bulgu verebilir (150, 233). Youn ve ark (151). ÇDDA bebeklerde yaşamın ilk haftasında görülen hipotansiyonu NEK, beslenme intolaransı ve gecikmiş enteral beslenme ile ilişkilendirmiştir. Çalışmamızda NEK sıklığı açısından gruplar arasında fark saptanmazken, yaşamın ilk haftasında hipotansiyon saptanan grupta tam enteral

beslenmeye geçiş süresinin daha uzun olduğu görülmüştür. İskemi reperfüzyon hasarının yanı sıra enteral beslenme, enfeksiyonlar ve intestinal disbiyozis de NEK gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Yaşamın ilk günleri hemodinamik instabilitenin sık olduğu bir dönemdir. Ancak bu dönemde beslenme volümleri ve nazokomiyal enfeksiyon oranları düşüktür. Prematüre bebeklerde NEK sıklıkla enteral beslenmenin arttırıldığı postnatal 14-20. günlerde görülmektedir (29). Çalışmamızda yaşamın ilk haftasında görülen hipotansiyon NEK riskini arttırmamıştır ama beslenme intoleransına neden olarak tam enteral beslenmeye geçişi geciktirmiştir.

Bizim bulgularımıza benzer şekilde Kim ve ark (8). ÇDDA bebeklerde yaşamın ilk haftasında gözlenen hipotansiyonun uzamış mekanik ventilatör süresi, artmış İKK, PVL ve mortalite oranları ile ilişkili olduğunu saptamıştır. Abdul Aziz ve ark. ise yaşamın ilk 3 günü içerisinde inotrop tedavi almanın ≤29 hafta bebeklerde ağır beyin hasarı ve mortalite riskini arttırdığını bildirmişlerdir (234). Prematüre bebeklerde serebral kan akımı otoregülasyonunun immatürlüğü, İKK öncesi görülen iskemi reperfüzyon hasarının en önemli nedenidir. Hipotansiyon ve tedavisi beyin kan akımında ani değişikliklere yol açar ve çoğu kez İKK bu dönemde oluşur (235). Çalışmamızda hipotansiyonu takiben akut dönemde ve herhangi bir zamanda İKK gelişme oranı hipotansif bebeklerde daha yüksek bulunmuştur.

Dünya sağlık örgütünün verilerine göre dünyada her yıl yaklaşık 15 milyon prematüre doğum gerçekleşmekte, 1 milyondan fazla bebek ise prematüreliğe bağlı komplikasyonlar nedeniyle hayatını kaybetmektedir (16). Prematüre bebeklerde ölüm sebepleri arasında asfiksi, sepsis, RDS, İVK, NEK, metabolik bozukluklar, elektrolit bozuklukları, konjenital malformasyonlar ve kardiyovasküler sistem ile ilgili bozukluklar yer almaktadır (32). Çalışmamızda yaşamın ilk haftasında hipotansiyon görülen bebeklerde hem erken dönemde hem de yenidoğan yoğun bakım yatışları süresince gerçekleşen mortalitenin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bunun üzerine mortalite üzerine etkisi olabileceği düşünülen diğer etkenler yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlemleri sırasında ölen ve hayatta kalan bebekler arsında karşılaştırlarak incelenmiş ve bağımsız risk faktörleri belirlenmeye çalışılmıştır. Tek değişkenli analizde ölen bebeklerde yaşamın ilk haftasında görülen hipotansiyon dışında; düşük DA, GH ve 5.dakika APGAR skoru, maternal koryoamnionit, RDS, PDA, pnömotoraks, pulmoner kanama ve İKK mortalite ile ilişkili faktörler olarak

belirlenmiştir. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise düşük GH, hipotansiyon ve PDA, ÇDDA bebeklerde mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır. Yaşamın ilk haftasında görülen hipotansiyon ÇDDA bebeklerin yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlemleri sırasında ölüm olasığını yaklaşık 3 kat arttırmaktadır.

Düşük gebelik haftası ve doğum ağırlığı prematüre bebeklerde mortalitenin en önemli belirleyicisidir. Matthews ve ark (25). 2015 yılında yayınladıkları Amerikan ulusal yaşam istatistikleri raporunda çok preterm bebeklerin mortalite oranını (%16,6) full term bebeklerin mortalite oranlarına (%0,16 ) kıyasla 88 kat daha fazla, 32-33 haftalar arasında doğan bebeklerin mortalite oranını (%1,6) ise full term bebeklere kıyasla 9 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Yine aynı raporda ÇDDA bebeklerin mortalite oranının (%21,9), 2500gr üstü doğan bebeklerin mortalite oranına (%0,2) göre 100 kat daha fazla olduğunu ve doğum ağırlğı ve gebelik haftasının düşük olmasının mortaliteyi artırdığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda ÇÇDA bebeklerde yenidoğan yoğun bakım mortalitesi yaklaşık %20 olarak bulunurken, GH'de her 1 haftalık artışın ölüm olasılığını %22,6 azalttığı saptanmıştır.

Doğum sonrası pulmoner vasküler direncin düşmesiyle birlikte PDA üzerinden soldan sağa şantın artması, pulmoner kan akımının artmasına ve pulmoner kanamaya zemin hazırlamaktadır. Pulmoner kanama, hipotansiyon için risk faktörü olmakla birlikte, hipotansiyon da pulmoner kanamaya neden olabilmektedir. Hipotansiyon gelişen bebeklerde PDA sıklığının yüksek olması, bu bebeklerde pulmoner kanama oranlarını artırmakta, bu durum da mortalitenin artmasına neden olmaktadır (227, 236). Noori ve ark (97). çalışmalarında ÇDDA bebeklerde persistan PDA varlığında ölüm oranını %70 olarak saptamışlar, ve duktusun açık kaldığı bebeklerde kapananlara kıyasla ölüm riskinin 8 kat arttırdığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da ölen bebeklerde PDA oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca çok değişkenli regresyon analizinde mortalite için bağımsız risk faktörü olan PDA'nın ölüm olasılığını 5,7 kat arttığı görülmüştür.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı tek merkeze ait verilerin retrospektif olarak incelenmiş olmasıdır. Diğer bir kısıtlılık ise hipotansiyon tanısının hemşire gözlemleri incelenerek saatlik kaydedilen osilometrik kan basıncı ölçümleri temel alınarak konmuş olmasıdır. Hastalarımıza ait invaziv kan basıncı monitorizasyonu verileri

bulunmamaktadır. Bazı hedef organların hasarlanması ile ilgili net veriler retrospektif bir çalışma olması nedeniyle elde edilememiştir. Ayrıca hemodinamik bozulma sırasında çok önemli veriler sağlayan ve tedavi planını da yönlendirebilecek hedefe yönelik ekokardiyografi değerlendirmesi ve yakın kızılötesi spektroskopisi ile bölgesel doku oksijenasyonu izlemi verilerine hastaların çok az bir kısmında ulaşılabildiği için çalışmamızda verilememiştir.

Sonuç olarak, çalışmamız ÇDDA bebeklerde özellikle de GH<26 hafta olanlarda yaşamın ilk haftasında hipotansiyon insidansının yüksek olduğunu göstermiştir. Hipotansiyon gelişimi için en önemli perinatal risk faktörleri gebelik haftasının 26 haftadan küçük olması, RDS ve doğum sırasında anneye genel anestezi verilmesi olarak belirlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları ÇDDA bebeklerde yaşamın ilk haftasında görülen hipotansiyonun başta ABH olmak üzere hedef organ hasarı ve mortalite ile ilişkili olduğunu ve farklı organ sistemlerinin hasarlanmasında farklı risk faktörlerinin etkili olabileceğini göstermiştir. Yaşamın ilk haftasında hipotansiyon görülen ÇDDA'lı bebeklerde mekanik ventilatörde kalma ve tam enteral beslenmeye geçiş sürelerinin daha uzun, İKK ve mortalite oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu farkın hipotansiyona yönelik farmakolojik tedavi alan bebeklerde anlamlı olduğu, farmakolojik tedavi verilmeyen bebeklerin sonuçlarının ise hipotansiyonu olmayan bebeklere benzer olduğu görülmüştür. Yaşamın ilk haftasında hipotansiyon görülen ÇDDA bebeklerde hem erken dönemde hem de yenidoğan yoğun bakım yatışları süresince mortalite oranının hipotansiyon görülmeyen bebeklere kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yenidoğan yoğun bakım mortalitesi için düşük GH, PDA varlığı ve hipotansiyon bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Hedefe yönelik ekokardiyografi değerlendirmesi ve yakın kızılötesi spektroskopisi ile bölgesel doku oksijenasyonu izleminin de yapılacağı prospektif kohort çalışmaları prematüre bebeklerde hipotansiyon ilişkili hedef organ hasarı, morbidite ve mortalite ile ilgili mevcut literatüre katkı sağlayabilir.

# 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

**1)** Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde, 01.01.2014-31.12.2018 tarihleri arasında izlenen, doğum ağırlığı 500-1499 gram aralığında olan prematüre bebeklerin verilerinin retrospektif incelendiği kohort çalışması yürütüldü.

**2)** Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen ÇDDA'lı bebeklerin %47,5'inde yaşamın ilk haftası içinde hipotansiyon saptandı.

**3)** Yaşamın ilk haftasında hipotansiyon saptanan ÇDDA'lı bebeklerin gebelik haftasının ve doğum ağırlığının daha düşük olduğu görüldü. Gebelik haftası <26 hafta olan bebeklerin %84,8'inde, 26-32 hafta olanların %39,9'unda ve >32 hafta olanların %45,2 hipotansiyon mevcuttu. Yaşamın ilk haftasında hipotansiyon sıklığının en yüksek olduğu grup <26 hafta doğan bebeklerdi. Doğum ağırlığı 500-749 g aralığında olan bebeklerin %69,6'sında, 750-999 g aralığında olan bebeklerin %57,9'unda, ve 1000-1499g aralığında olanların %33,3'ünde hipotansiyonu olduğu görüldü.

**4)** Yaşamın ilk haftasında hipotansiyon görülen ÇDDA'lı bebeklerde perinatal risk faktörleri incelendiğinde maternal koryoamnionit ve maternal kanamanın daha sık olduğu, ilk gün içinde yapılan tam kan sayımı değerlendirmesinde hemoglobin değerlerinin daha düşük olduğu bulundu. Sezaryen ile doğan ÇDDA'lı bebeklerde hipotansif grupta genel anestezi oranlarının, normotansif grupta ise spinal ya da epidural anestezi oranlarının daha yüksek olduğu saptandı. Ayrıca hipotansiyon saptanan bebeklerin APGAR skorlarının daha düşük, doğum sonrası canlandırma ihtiyacı, endotrakeal entübasyon ve göğüs kompresyonu uygulanma oranlarının, kord kan gazında metabolik asidoz ve doğum sonrası RDS sıklığının daha yüksek olduğu bulundu. Yaşamın ilk haftasında hipotansiyon görülen ve görülmeyen ÇDDA'lı bebekler arasında cinsiyet, doğum şekli, SGA, antenatal steroid alma, erken preterm membran ruptürü, maternal idrar yolu enfeksiyonu, gestasyonel diabet ve preeklampsi oranları benzer bulundu.

**5)** Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde gebelik haftasının 26 haftadan küçük olması, RDS ve doğum sırasında anneye genel anestezi verilmesi ÇDDA

bebeklerde yaşamın ilk haftasında hipotansiyon gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

**6)** Yaşamın ilk haftası içerisinde hipotansiyon gözlenen ÇDDA'lı bebeklerin %82,5'inde sadece diyastolik kan basıncı düşüklüğü, %16,5'inde ise hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı düşüklüğü gözlendi. Bebeklerin %93,2'sinde hipotansiyonun doğumdan sonraki ilk 72 saat içerisinde saptandığı ve bu bebeklerin de %77,7'sinde hipotansiyonun ilk 24 saat içerisinde ortaya çıktığı görüldü.

**7)** Hipotansiyon sırasında bebeklerin %73,8'inde en az bir SHB vardı. En sık rastlanan bulgular kutis marmoratus ve kapiller dolum zamanı uzamasıydı. Ayrıca bebeklerin %32'sinde metabolik asidoz ve %31,1'inde laktat yüksekliğinin hipotansiyona eşlik ettiği görüldü.

**8)** Hipotansiyon gözlenen bebeklerin %81,5'ine tedavi verildiği; bunların %5,8'inin sadece sıvı bolusu, %20,4'ünün sıvı bolusu ile birlikte farmakolojik tedavi ve %55,3'ünün ise sadece farmakolojik tedavi aldığı saptandı. Bebeklerin %36'sına tek ilaç tedavisi, %25,2'sine ikili ilaç tedavisi, %14,5'ine ise ikiden fazla ilaç tedavisi verildiği görüldü. Farmakolojik tedavi alan bebeklerden %41'inde VIS skorunun yüksek kabul edilen 15 değerinin üzerindeydi.

**9)** Yaşamın ilk haftasında ÇDDA'lı preterm bebeklerde hipotansiyon etyolojisinde yer alabilecek klinik tanılar incelendiğinde bebeklerin %36,9'unda hipotansiyonu açıklayabilecek tek sebep bulunurken, %39,8'inde birden fazla sebep saptandı. En sık görülen tanı PDA idi. Hastaların %23,3'ünde ise hipotansiyona sebep olabilecek bir neden saptanamadı. Bu hastalarda hipotansiyonun postnatal geçiş döneminde görülen anormal periferik vazoregülasyon ve preterm miyokardının immatüritesine veya dokümente edilememiş göreceli adrenal yetmezliğe bağlı olabileceği düşünüldü.

**10)** Hipotansiyon sonrası ilk 72 saatte en sık görülen komplikasyon bebeklerin %25,2'sinde ortaya çıkan akut böbrek hasarıydı. Ek olarak bebeklerin %17,5'inde hipertransaminezemi, %17,5'inde yaygın damar içi pıhtılaşma, %9,7'sinde İKK ve %1,9'unda akut karaciğer yetmezliği geliştiği görüldü.

Ayrıca bebeklerin %19,4'unun hipotansiyonu izleyen 1 haftalık dönem içerisinde öldüğü saptandı.

**11)** Hipotansiyona ikincil ABH gelişen bebeklerde, doğum ağırlığının ve 5. Dakika APGAR skorunun daha düşük olduğu, hipotansiyon nedenleri arasında daha yüksek oranda PDA, İKK, pulmoner kanama, pnömotoraks ve uygunsuz PEEP bulunduğu, tümünde hipotansiyona en az bir SHB eşlik ettiği, metabolik asidoz ve laktat yüksekliğinin daha sık olduğu, hipotansif kalma ve tedavi alma sürelerinin daha uzun, kümülatif dopamin dozunun, çoklu ilaç tedavisi ihtiyacının, IS ve VIS skorlarının daha yüksek olduğu görüldü. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde hipotansiyona eşlik eden metabolik asidoz varlığı ve VIS skorunun yüksek olması ÇDDA'lı preterm bebeklerde hipotansiyona ikincil ABH gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

**12)** Hipotansiyon sonrası hipertransaminezemi görülen bebeklerde, 5. Dakika APGAR skorunun daha düşük, hipotansiyon nedenleri arasında İKK, pulmoner kanama, perinatal asfiksi, uygunsuz ekspiryum sonu basıncının, hipotansiyona eşlik eden metabolik asidoz ve laktat yüksekliğinin daha sık, hipotansif kalma süresinin daha uzun olduğu görüldü. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde perinatal asfiksi ve hipotansif kalma süresi ÇDDA'lı preterm bebeklerde HTA gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

**13)** Hipotansiyona ikincil YDİP gelişen bebeklerde DA, GH ve 5.dakika APGAR skorunun daha düşük, PDA, İKK, pulmoner kanama, diğer sistem kanamaları, pnömotoraks, uygunsuz ekspiryum sonu basıncı ve göreceli adrenal yetmezlik oranlarının daha yüksek, en düşük ortalama kan basıncının daha düşük, hipotansiyona yönelik tedavi alma süreleri, çoklu ilaç kullanımı oranları, uygulanan kümülatif dopamin dozu, inotrop skoru ve vazoaktif inotrop skorunun daha yüksek olduğu görüldü. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde hipotansiyon etiyolojisinde kanama varlığı ve uygunsuz ekspiryum sonu basıncı hipotansiyon sonrası YDİP gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

**14)** Hipotansiyona ikincil İKK gelişen bebeklerin GH'sının ve 5. Dakika APGAR skorlarının daha düşük, etiyolojide pulmoner kanama, perinatal asfiksi, pnömotoraks, uygunsuz ekspiryum basıncı ve göreceli adrenal yetmezliğin

daha sık, hipotansiyon sırasında metabolik asidoz ve laktat yüksekliğinin daha fazla, farmakolojik tedavi alma sürelerinin daha uzun ve VIS daha yüksek olduğu görüldü. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde metabolik asidoz ÇDDA'lı preterm bebeklerde hipotansiyona ikincil İKK gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

**15)** Hipotansiyonu izleyen bir hafta içerisinde ölen bebeklerin DA, GH ve 5. Dakika APGAR skorlarının sağ kalan bebeklere kıyasla daha düşük olduğu, hipotansiyon nedenleri arasında pulmoner kanama ve uygunsuz ekspiryum sonu basıncı oranlarının daha yüksek olduğu, oligüri, metabolik asidoz ve laktak yüksekliğinin daha sık eşlik ettiği, ortalama kan basıncının daha düşük olduğu, çoklu ilaç tedavisi alma oranlarının, İS ve VİS daha yüksek olduğu saptandı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde oligüri ve pulmoner kanama, hipotansiyonu takiben bir hafta içerisinde mortalite gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi.

**16)** Yaşamın ilk haftasında ÇDDA'lı preterm bebeklerde görülen hipotansiyonun prematüreliğe bağlı morbiditeler ile ilişkisi incelendiğinde hipotansif bebeklerde mekanik ventilatörde kalma ve tam enteral beslenmeye geçiş sürelerinin daha uzun, İKK ve mortalite oranlarının daha yüksek olduğu görüldü. Alt grup analizinde bu farkın hipotansiyona yönelik farmakolojik tedavi alan alt gruptan kaynaklandığı, hipotansiyon sırasında tedavi verilmeyen veya sadece bir kez sıvı bolusu verilen bebeklerin sonuçlarının ise hipotansiyonu olmayan bebeklere benzer olduğu saptandı. Gruplar arasında yatış süresi, PR, BPD, NEK, PVL, SNİK ve ağır beyin hasarı açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

**17)** Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yenidoğan yoğun bakım mortalitesi üzerine etkisi olan faktörler incelendi. Ölen bebekler arasında hipotansiyon sıklığının daha fazla olduğu (%78,7'ye karşılık %38,8) görüldü. Mortalite üzerine etkisi olabileceği düşünülen diğer faktörler hayatta kalan ve ölen bebekler arasında karşılaştırdı. Ölen bebeklerin doğum ağırlıklarının, gebelik haftalarının ve 5.dakika APGAR skorlarının sağ kalan bebeklere kıyasla daha düşük, maternal koryoamnionit, RDS, PDA, pnömotoraks, pulmoner kanama ve İKK gelişme oranlarının ise daha yüksek olduğu görüldü. Çok değişkenli

lojistik regresyon analizinde düşük gebelik haftası, hipotansiyon ve PDA, ÇDDA bebeklerde mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak saptandı.

**18)** Sonuç olarak, yaşamın ilk haftasında görülen hipotansiyon ÇDDA bebeklerde hedef organ hasarına, morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır. Hipotansiyona eşlik eden klinik bulguların şiddeti ve verilen tedavi yükü morbidite ve mortalite riskiyle ilişkilidir.

## KAYNAKLAR

1.Giesinger RE, McNamara PJ. Hemodynamic instability in the critically ill neonate: An approach to cardiovascular support based on disease pathophysiology. Semin Perinatol. 2016;40(3):174-88.

2.Dasgupta SJ, Gill AB. Hypotension in the very low birthweight infant: the old, the new, and the uncertain. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003;88(6):450-4.

3.Evans N, Moorcraft J. Effect of patency of the ductus arteriosus on blood pressure in very preterm infants. Archives of disease in childhood. 1992;67(10 Spec No):1169-73.

4.Bauer K, Linderkamp O, Versmold HT. Systolic blood pressure and blood volume in preterm infants. Arch Dis Child. 1993;69(5 Spec No):521-2.

5.Ng PC, Lee CH, Lam CW, Ma KC, Fok TF, Chan IH, et al. Transient adrenocortical insufficiency of prematurity and systemic hypotension in very low birthweight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004;89(2):119-26.

6.Dempsey E. What Should We Do about Low Blood Pressure in Preterm Infants. Neonatology. 2017;111:402-7.

7.Al-Aweel I, Pursley DM, Rubin LP, Shah B, Weisberger S, Richardson DK. Variations in prevalence of hypotension, hypertension, and vasopressor use in NICUs. Journal of Perinatology. 2001;21(5):272-8.

8.Kim T-H, Moon C-J, Sung IK, Youn YA. Hypotension within 1 week of life associated with poor short- and long-term outcomes in very low birth weight infants. Cardiology in the Young. 2018;28(8):1037-41.

9.Fanaroff AA, Fanaroff JM. Short- and long-term consequences of hypotension in ELBW infants. Semin Perinatol. 2006;30(3):151-5.

10.Faust K, Hartel C, Preuss M, Rabe H, Roll C, Emeis M, et al. Short-term outcome of very-low-birthweight infants with arterial hypotension in the first 24 h of life. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2015;100(5):388-92.

11.Batton B, Batton D, Riggs T. Blood pressure during the first 7 days in premature infants born at postmenstrual age 23 to 25 weeks. Am J Perinatol. 2007;24(2):107-15.

12.Martens SE, Rijken M, Stoelhorst GMSJ, Zwieten P, Zwinderman AH, Wit J, et al. Is hypotension a major risk factor for neurological morbidity at term age in very preterm infants? Early human development. 2003;75:79-89.

13.Can G. Yenidoğanın Değerlendirilmesi. In: Neyzi O, Ertuğrul T, editors. Pediyatri. 4th ed: Nobel Tıp Kitbevleri; 2010. p. 349-50.

14.Carlo WA. The newborn infant. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JWS, Schor NF, Behrman RE, editors. Nelson textbook of pediatrics. 19th ed. USA: Elsevier Health Sciences; 2011. p. 532-40.

15.UNICEF. Committing to Child Survival: A Promise Renewed: Progress Report 2014. eSocialSciences; 2014.

16.WHO. Born too soon: the global action report on preterm birth. 2012.

17.Mandy GT. Incidence and mortality of the preterm infant. Massachusetts: UpToDate. 2017.

18.Eras Z, Bingöler Pekcici EB, Atay G. Prematüre bebeklerin mortalite ve morbidite sonuçları. Bakırköy Tıp Dergisi. 2011;7(3).

19.Demirel G, Tezel B, Ozbas S, Oguz SS, Erdeve O, Uras N, et al. Rapid decrease of neonatal mortality in Turkey. Maternal and child health journal. 2013;17(7):1215-21.

20.Koc E, Demirel N, Bas AY, Isik DU, Hirfanoglu IM, Tunc T, et al. Early neonatal outcomes of very-low-birth-weight infants in Turkey: A prospective multicenter study of the Turkish Neonatal Society. PloS one. 2019;14(12).

21.Özdil M, Perk, Y. Prematürite, gebelik yaşına göre küçük ve ileri derecede düşük doğum ağırlıklı bebekler. In: Yurdakök M, editor. Yurdakök Pediatri. 1: Güneş Tıp Kitabevleri; 2017. p. 923-7.

22.Gomella TL, Cunningham D, Eyal FG. Gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı sınıflaması. Lange Neonatoloji: Tedavi, Girişimler, Sık Karşılaşılan Sorunlar, Hastalıklar ve İlaçlar: McGraw-Hill Education Medical; 2013. p. 29-42.

23.Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. İntrauterıne growth as estımated from lıveborn bırth-weıght data at 24 to 42 weeks of gestatıon. Pediatrics. 1963;32:793-800.

24.Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. J Pediatr. 1967;71(2):159-63.

25.Matthews TJ, MacDorman MF, Thoma ME. Infant Mortality Statistics From the 2013 Period Linked Birth/Infant Death Data Set. Natl Vital Stat Rep. 2015;64(9):1-30.

26.Watkins W, Kotecha S, Kotecha S. All-Cause Mortality of Low Birthweight Infants in Infancy, Childhood, and Adolescence: Population Study of England and Wales. PLoS medicine. 2016;13:1-19.

27.Can G, İnce Z. Yenidoğan Ve Hastalıkları. In: Neyzi O, Ertuğrul T, editors. Pediyatri. 1. 4. ed: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010. p. 367-87.

28.Rosenberg AA, Grover, T. The Preterm Infant. In: Hay WW, Levin MJ, Deterding RR, Abzug MJ, editors. Current diagnosis & treatment: McGraw-Hill Education; 2014. p. 40-52.

29.Gomella TL, Cunningham D, Eyal FG. Nekrotizan Enterokolit. Lange Neonatoloji: Tedavi, Girişimler, Sık Karşılaşılan Sorunlar, Hastalıklar ve İlaçlar. 7th ed: Mc Graw Hill Education; 2013. p. 769-75.

30.Gomella TL, Cunningham D, Eyal FG. Prematüre Retinopatisi. Lange Neonatoloji: Tedavi, Girişimler, Sık Karşılaşılan Sorunlar, Hastalıklar ve İlaçlar. 7th ed: McGraw-Hill Education; 2013. p. 844-8.

31.Schmidt B, Roberts R, Davis P, Doyle L, Asztalos E, Opie G, et al. Prediction of Late Death or Disability at Age 5 Years Using a Count of 3 Neonatal Morbidities in Very Low Birth Weight Infants. The Journal of pediatrics. 2015;167:982-6.

32.Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics. 2010;126(3):443-56.

33.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.

34.Fanaroff JM, Wilson-Costello DE, Newman NS, Montpetite MM, Fanaroff AA. Treated Hypotension Is Associated With Neonatal Morbidity and Hearing Loss in Extremely Low Birth Weight Infants. Pediatrics. 2006;117(4):1131-5.

35.Lou HC, Lassen NA, Friis-Hansen B. Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn infant. J Pediatr. 1979;94(1):118-21.

36.Baik N, Urlesberger B, Schwaberger B, Freidl T, Schmolzer GM, Pichler G. Cardiocirculatory monitoring during immediate fetal-to-neonatal transition: a systematic qualitative review of the literature. Neonatology. 2015;107(2):100-7.

37.Evans N, Kluckow M. Early determinants of right and left ventricular output in ventilated preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1996;74(2):88-94.

38.Delong C, Sharma S. Physiology, Peripheral Vascular Resistance. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2019.

39.Fukuta H, Little WC. The cardiac cycle and the physiologic basis of left ventricular contraction, ejection, relaxation, and filling. Heart Fail Clin. 2008;4(1):1-11.

40.King J, Lowery DR. Physiology, Cardiac Output: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2019.

41.Tekin N, Soylu H, Dilli D. Türk Neonatoloji Derneği yenidoğanın hemodinamisi ve yenidoğanlarda hipotansiyona yaklaşım rehberi 2018 güncellemesi. 2018.

42.Blackburn S. Placental, fetal, and transitional circulation revisited. J Perinat Neonatal Nurs. 2006;20(4):290-4.

43.Kiserud T, Acharya G. The fetal circulation. Prenat Diagn. 2004;24(13):1049-59.

44.Askin DF. Fetal-to-neonatal transition--what is normal and what is not? Neonatal Netw. 2009;28(3):33-40.

45.Graves BW, Haley MM. Newborn transition. J Midwifery Womens Health. 2013;58(6):662-70.

46.Adams FH. Functional development of the fetal lung. J Pediatr. 1966;68(5):794-801.

47.Elias N, O'Brodovich H. Clearance of fluid from airspaces of newborns and infants. NeoReviews. 2006;7(2):88-94.

48.Heymann MA. Control of the pulmonary circulation in the fetus and during the transitional period to air breathing. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1999;84(2):127-32.

49.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):230-42.

50.Te Pas AB, Davis PG, Hooper SB, Morley CJ. From liquid to air: breathing after birth. J Pediatr. 2008;152(5):607-11.

51.Karlberg P, Cherry RB, Escardo FE, Koc G. Respiratory Studies in Newborn Infants. II: Pulmonary Ventilation and Mechanics of Breathing in the First Minutes of Life, Including the Onset of Respiration. Acta Paediatrica. 1962;51(2):121-36.

52.Alvaro RE, Rigatto, H. Cardiorespiratory adjustements at birth. In: Avery GB, MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD, editors. Avery's neonatology : pathophysiology & management of the newborn. 6. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 285-303.

53.Finnemore A, Groves A. Physiology of the fetal and transitional circulation. Semin Fetal Neonatal Med. 2015;20(4):210-6.

54.Askin DF. Complications in the transition from fetal to neonatal life. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2002;31(3):318-27.

55.Evans N. Functional echocardiography in the neonatal intensive care unit. Hemodynamics and Cardiology Philadelphia: Saunders. 2008:83-109.

56.Singh Y, Katheria A, Tissot C. Functional Echocardiography in the Neonatal Intensive Care Unit. Indian Pediatr. 2018;55(5):417-24.

57.Amer R, Kalash R, Seshia MM, Elsayed YN. The impact of integrated evaluation of hemodynamics on management of preterm infants with late-onset compromised systemic circulation. American journal of perinatology. 2017;34(10):1011-9.

58.Noori S, Azhibekov T, Lee B, Seri I. Cardiovascular Compromise in the Newborn. In: Gleason CA, Juul SE, editors. Avery's Diseases of the Newborn. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2018. p. 741-67.

59.da Costa CS, Greisen G, Austin T. Is near-infrared spectroscopy clinically useful in the preterm infant? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2015;100(6):558-61.

60.Escourrou G, Renesme L, Zana E, Rideau A, Marcoux MO, Lopez E, et al. How to assess hemodynamic status in very preterm newborns in the first week of life? J Perinatol. 2017;37(9):987-93.

61.Engle WD. Blood pressure in the very low birth weight neonate. Early Hum Dev. 2001;62(2):97-130.

62.Cayabyab R, McLean CW, Seri I. Definition of hypotension and assessment of hemodynamics in the preterm neonate. J Perinatol. 2009;29 Suppl 2:58-62.

63.Weindling AM. Blood pressure monitoring in the newborn. Arch Dis Child. 1989;64(4 Spec No):444-7.

64.Martens SE, Rijken M, Stoelhorst GM, van Zwieten PH, Zwinderman AH, Wit JM, et al. Is hypotension a major risk factor for neurological morbidity at term age in very preterm infants? Early Hum Dev. 2003;75(1-2):79-89.

65.Fanaroff JM, Fanaroff AA. Blood pressure disorders in the neonate: hypotension and hypertension. Semin Fetal Neonatal Med. 2006;11(3):174-81.

66.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(6):470-9.

67.Nuntnarumit P, Yang W, Bada-Ellzey HS. Blood pressure measurements in the newborn. Clin Perinatol. 1999;26(4):981-96.

68.Development of audit measures and guidelines for good practice in the management of neonatal respiratory distress syndrome. Report of a Joint Working Group of the British Association of Perinatal Medicine and the Research Unit of the Royal College of Physicians. Arch Dis Child. 1992;67(10 Spec No):1221-7.

69.Batton B, Li L, Newman NS, Das A, Watterberg KL, Yoder BA, et al. Evolving blood pressure dynamics for extremely preterm infants. J Perinatol. 2014;34(4):301-5.

70.McClean C, Cayabyab R, Noori S. Cerebral circulation and hypotension in the premature infant: diagnosis and treatment. In: Perlman JM, editor. Neonatology questions and controversies: neurology. 3: Philadelphia: Saunders/Elsevier Co; 2008. p. 3-26.

71.Schmaltz C. Hypotension and shock in the preterm neonate. Adv Neonatal Care. 2009;9(4):156-62.

72.Barrington KJ. Common hemodynamic problems in the neonate. Neonatology. 2013;103(4):335-40.

73.Kluckow M, Evans N. Low systemic blood flow in the preterm infant. Semin Neonatol. 2001;6(1):75-84.

74.Davis P, Turner-Gomes S, Cunningham K, Way C, Roberts R, Schmidt B. Precision and accuracy of clinical and radiological signs in premature infants at risk of patent ductus arteriosus. Arch Pediatr Adolesc Med. 1995;149(10):1136-41.

75.Friedman AH, Fahey JT. The transition from fetal to neonatal circulation: normal responses and implications for infants with heart disease. Semin Perinatol. 1993;17(2):106-21.

76.Shiraishi H, Endoh H, Ichihashi K, Kuramatsu T, Yano S, Yanagisawa M. Left and right ventricular cardiac outputs in early neonatal periods examined using Doppler echocardiography. J Cardiol. 1988;18(4):1127-37.

77.Seri I, Noori S. Diagnosis and treatment of neonatal hypotension outside the transitional period. Early Hum Dev. 2005;81(5):405-11.

78.Price JF. Unique aspects of heart failure in the neonate. In: Shaddy RE, editor. Heart Failure in Congenital Heart Disease: From Fetus to Adult. London: Springer London; 2011. p. 21-42.

79.Sahni M, Asrani P, Jain SK. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in the Management of Neonatal Heart Failure. NeoReviews. 2015;16(10):575-85.

80.Shead SL. Pathophysiology of the Cardiovascular System and Neonatal Hypotension. Neonatal Netw. 2015;34(1):31-9.

81.Evans N, Seri I. Cardiovascular compromise in the newborn infant. In: Gleason C, Ballard R, editors. Avery's diseases of the newborn. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2004. p. 398 – 409.

82.Kluckow M, Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000;82(3):188-94.

83.Allen D, Orchard C. Myocardial contractile function during ischemia and hypoxia. Circulation Research. 1987;60(2):153-68.

84.Evans K. Cardiovascular transition of the extremely premature infant and challenges to maintain hemodynamic stability. J Perinat Neonatal Nurs. 2016;30(1):68-72.

85.Kluckow M. Low systemic blood flow and pathophysiology of the preterm transitional circulation. Early Hum Dev. 2005;81(5):429-37.

86.Fajardo MF, Claure N, Swaminathan S, Sattar S, Vasquez A, D'Ugard C, et al. Effect of positive end-expiratory pressure on ductal shunting and systemic blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. Neonatology. 2014;105(1):9-13.

87.Wu TW, Azhibekov T, Seri I. Transitional hemodynamics in preterm neonates: Clinical Relevance. Pediatr Neonatol. 2016;57(1):7-18.

88.Carcillo JA, Fields AI. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. Crit Care Med. 2002;30(6):1365-78.

89.Fernandez EF, Watterberg KL. Relative adrenal insufficiency in the preterm and term infant. J Perinatol. 2009;29 Suppl 2:44-9.

90.Laughon MM, Simmons MA, Bose CL. Patency of the ductus arteriosus in the premature infant: is it pathologic? Should it be treated? Curr Opin Pediatr. 2004;16(2):146-51.

91.De Felice C, Bechelli S, Tonni G, Latini G, Hansmann G. Systematic underestimation of oxygen delivery in ventilated preterm infants. Neonatology. 2010;98(1):18-22.

92.Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. J Pediatr. 2000;137(1):68-72.

93.Dollberg S, Lusky A, Reichman B. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005;40(2):184-8.

94.Sarkar S, Dechert R, Schumacher RE, Donn SM. Is refractory hypotension in preterm infants a manifestation of early ductal shunting? J Perinatol. 2007;27(6):353-8.

95.Shortland DB, Gibson NA, Levene MI, Archer LN, Evans DH, Shaw DE. Patent ductus arteriosus and cerebral circulation in preterm infants. Dev Med Child Neurol. 1990;32(5):386-93.

96.Evans N, Kluckow M. Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1996;75(3):183-6.

97.Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I, et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. Pediatrics. 2009;123(1):138-44.

98.Coombs RC, Morgan ME, Durbin GM, Booth IW, McNeish AS. Gut blood flow velocities in the newborn: effects of patent ductus arteriosus and parenteral indomethacin. Arch Dis Child. 1990;65(10 Spec No):1067-71.

99.Clyman RI, Couto J, Murphy GM. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? Semin Perinatol. 2012;36(2):123-9.

100.Evans N. Preterm patent ductus arteriosus: should we treat it? J Paediatr Child Health. 2012;48(9):753-8.

101.Yang CZ, Lee J. Factors affecting successful closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus with indomethacin in extremely low birth weight infants. World J Pediatr. 2008;4(2):91-6.

102.Achanti B, Yeh TF, Pildes RS. Indomethacin therapy in infants with advanced postnatal age and patent ductus arteriosus. Clin Invest Med. 1986;9(4):250-3.

103.Dempsey EM, Al Hazzani F, Barrington KJ. Permissive hypotension in the extremely low birthweight infant with signs of good perfusion. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2009;94(4):241-4.

104.Bada HS, Korones SB, Perry EH, Arheart KL, Ray JD, Pourcyrous M, et al. Mean arterial blood pressure changes in premature infants and those at risk for intraventricular hemorrhage. The Journal of Pediatrics. 1990;117(4):607-14.

105.Kissack CM, Garr R, Wardle SP, Weindling AM. Cerebral fractional oxygen extraction in very low birth weight infants is high when there is low left ventricular output and hypocarbia but is unaffected by hypotension. Pediatr Res. 2004;55(3):400-5.

106.Durrmeyer X, Marchand-Martin L, Porcher R, Gascoin G, Roze JC, Storme L, et al. Abstention or intervention for isolated hypotension in the first 3 days of life in extremely preterm infants: association with short-term outcomes in the EPIPAGE 2 cohort study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2017;102(6):490-6.

107.Dempsey EM, Barrington KJ, Marlow N, O'Donnell CP, Miletin J, Naulaers G, et al. Management of hypotension in preterm infants (The HIP Trial): a randomised controlled trial of hypotension management in extremely low gestational age newborns. Neonatology. 2014;105(4):275-81.

108.Ballard PL. Scientific rationale for the use of antenatal glucocorticoids to promote fetal development. Pediatr Rev. 2000;1(5):83-90.

109.Demarini S, Dollberg S, Hoath SB, Ho M, Donovan EF. Effects of antenatal corticosteroids on blood pressure in very low birth weight infants during the first 24 hours of life. J Perinatol. 1999;19(6 Pt 1):419-25.

110.Moise AA, Wearden ME, Kozinetz CA, Gest AL, Welty SE, Hansen TN. Antenatal steroids are associated with less need for blood pressure support in extremely premature infants. Pediatrics. 1995;95(6):845-50.

111.Ruffolo RR, Jr. The pharmacology of dobutamine. Am J Med Sci. 1987;294(4):244-8.

112.Kim MY, Finch AM, Lumbers ER, Boyce AC, Gibson KJ, Eiby YA, et al. Expression of adrenoceptor subtypes in preterm piglet heart is different to term heart. PLoS One. 2014;9(3).

113.Noori S, Seri I. Neonatal blood pressure support: the use of inotropes, lusitropes, and other vasopressor agents. Clinics in perinatology. 2012;39(1):221-38.

114.Zheng M, Zhu W, Han Q, Xiao RP. Emerging concepts and therapeutic implications of beta-adrenergic receptor subtype signaling. Pharmacol Ther. 2005;108(3):257-68.

115.Kellum JA, Pinsky MR. Use of vasopressor agents in critically ill patients. Curr Opin Crit Care. 2002;8(3):236-41.

116.Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, Mayer JE, Jr., Hanley FL, Hickey PR, et al. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. Circulation. 1995;92(8):2226-35.

117.Kumar M, Sharma R, Sethi SK, Bazaz S, Sharma P, Bhan A, et al. Vasoactive Inotrope Score as a tool for clinical care in children post cardiac surgery. Indian J Crit Care Med. 2014;18(10):653-8.

118.Davidson J, Tong S, Hancock H, Hauck A, da Cruz E, Kaufman J. Prospective validation of the vasoactive-inotropic score and correlation to short-term outcomes in neonates and infants after cardiothoracic surgery. Intensive Care Med. 2012;38(7):1184-90.

119.Butts RJ, Scheurer MA, Atz AM, Zyblewski SC, Hulsey TC, Bradley SM, et al. Comparison of maximum vasoactive inotropic score and low cardiac output syndrome as markers of early postoperative outcomes after neonatal cardiac surgery. Pediatr Cardiol. 2012;33(4):633-8.

120.Sanil Y, Aggarwal S. Vasoactive–inotropic score after pediatric heart transplant: A marker of adverse outcome. Pediatric transplantation. 2013;17(6):567-72.

121.Weindling M, Paize F. Peripheral haemodynamics in newborns: best practice guidelines. Early human development. 2010;86(3):159-65.

122.Greisen G. Autoregulation of cerebral blood flow in newborn babies. Early human development. 2005;81(5):423-8.

123.Azhibekov T, Noori S, Soleymani S, Seri I. Transitional cardiovascular physiology and comprehensive hemodynamic monitoring in the neonate: relevance to research and clinical care. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2014;19(1):45-53.

124.Munro MJ, Walker AM, Barfield CP. Hypotensive extremely low birth weight infants have reduced cerebral blood flow. Pediatrics. 2004;114(6):1591-6.

125.Kaiser JR, Gauss CH, Williams DK. The effects of hypercapnia on cerebral autoregulation in ventilated very low birth weight infants. Pediatric research. 2005;58(5):931-5.

126.Watkins AMC, West CR, Cooke RWI. Blood pressure and cerebral haemorrhage and ischaemia in very low birthweight infants. Early human development. 1989;19(2):103-10.

127.Bada HS, Korones SB, Perry EH, Arheart KL, Ray JD, Pourcyrous M, et al. Mean arterial blood pressure changes in premature infants and those at risk for intraventricular hemorrhage. The Journal of pediatrics. 1990;117(4):607-14.

128.Miall-Allen V, De Vries L, Whitelaw A. Mean arterial blood pressure and neonatal cerebral lesions. Archives of disease in childhood. 1987;62(10):1068-9.

129.Fazzi E, Orcesi S, Caffi L, Ometto A, Rondini G, Telesca C, et al. Neurodevelopmental outcome at 5-7 years in preterm infants with periventricular leukomalacia. Neuropediatrics. 1994;25(3):134-9.

130.Volpe JJ. Brain injury in the premature infant: overview of clinical aspects, neuropathology, and pathogenesis. Semin Pediatr Neurol. 1998;5(3):135-51.

131.Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. Pediatric research. 2001;50(5):553-62.

132.Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Fanaroff AA, Hack M. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. Pediatrics. 2005;115(4):997-1003.

133.Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. Pediatric research. 2010;67(1):1-8.

134.Back SA, Miller SP. Brain Injury in the Preterm Infant. In: Gleason CA, Juul SE, editors. Avery's Diseases of the Newborn. Philadelphia: Elsevier Inc; 2018. p. 879-96.

135.Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage in the premature infant--current concepts. Part I. Ann Neurol. 1989;25(1):3-11.

136.de Vries LS, Leijser LM, Nordli Jr DR. Germinal matrix hemorrhage and intraventricular hemorrhage (GMH-IVH) in the newborn: Pathogenesis, clinical presentation, and diagnosis. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2018.

137.Ballabh P. Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage. Clinics in perinatology. 2014;41(1):47-67.

138.Andreoli SP. Acute renal failure in the newborn. Seminars in perinatology. 2004;28(2):112-23.

139.Badr KF, Ichikawa I. Prerenal failure: A deleterious shift from renal compensation to decompensation. New England Journal of Medicine. 1988;319(10):623-9.

140.Andreoli SP. Acute kidney injury in children. Pediatric nephrology. 2009;24(2):253-63.

141.Brezis M, Rosen S, Silva P, Epstein FH. Renal ischemia: a new perspective. Kidney international. 1984;26(4):375-83.

142.Bayliss WM. On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. The Journal of physiology. 1902;28(3):220-31.

143.Aukland K, Oien A. Renal autoregulation: models combining tubuloglomerular feedback and myogenic response. American Journal of Physiology-Renal Physiology. 1987;252(4):768-83.

144.Loutzenhiser R, Griffin KA, Bidani AK. Systolic blood pressure as the trigger for the renal myogenic response: protective or autoregulatory? Current opinion in nephrology and hypertension. 2006;15(1):41-9.

145.Moore LC, Rich A, Casellas D. Ascending myogenic autoregulation: interactions between tubuloglomerular feedback and myogenic mechanisms. Bulletin of mathematical biology. 1994;56(3):391-410.

146.Martin CR, Walker WA. Intestinal immune defences and the inflammatory response in necrotising enterocolitis. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2006;11(5):369-77.

147.Reber KM, Nankervis CA, Nowicki PT. Newborn intestinal circulation: physiology and pathophysiology. Clinics in perinatology. 2002;29(1):23-39.

148.Nankervis CA, Giannone PJ, Reber KM. The neonatal intestinal vasculature: contributing factors to necrotizing enterocolitis. Seminars in perinatology. 2008;32(2):83-91.

149.Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. Pediatric clinics of North America. 1986;33(1):179-201.

150.Kliegman R, Fanaroff A. Necrotizing enterocolitis. New England Journal of Medicine. 1984;310(17):1093-103.

151.Youn YA, Kim E-K, Kim SY. Necrotizing enterocolitis among very-low-birth-weight infants in Korea. Journal of Korean medical science. 2015;30(Suppl 1):75-80.

152.Ebert EC. Hypoxic liver injury. Mayo Clinic Proceedings. 2006;81(9):1232-6.

153.Choudhary M, Sharma D, Dabi D, Lamba M, Pandita A, Shastri S. Hepatic dysfunction in asphyxiated neonates: prospective case-controlled study. Clinical Medicine Insights: Pediatrics. 2015;9:1-6.

154.Seeto RK, Fenn B, Rockey DC. Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis. The American journal of medicine. 2000;109(2):109-13.

155.Bynum T, Boitnott J, Maddrey W. Ischemic hepatitis. Digestive diseases and sciences. 1979;24(2):129-35.

156.Garland JS, Werlin SL, Rice TB. Ischemic hepatitis in children: diagnosis and clinical course. Critical care medicine. 1988;16(12):1209-12.

157.Suresh K, Shimoda LA. Lung Circulation. Compr Physiol. 2016;6(2):897-943.

158.Köksal N, Aygün C, Uras N. Türk Neonatoloji Derneği prematüre bebekte patent duktus arteriozus tanı ve tedavi rehberi. Türk Pediatri Arşivi. 2018;53(Supp: 1):76-87.

159.Ricci Z, Ronco C. Neonatal RIFLE. Nephrology Dialysis Transplantation. 2013;28(9):2211-4.

160.Squires Jr RH, Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. The Journal of pediatrics. 2006;148(5):652-8.

161.Go H, Ohto H, Nollet KE, Kashiwabara N, Ogasawara K, Chishiki M, et al. Risk factors and treatments for disseminated intravascular coagulation in neonates. Italian Journal of Pediatrics. 2020;46:1-7.

162.Volpe J J. Intracranial hemorrhage: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. In: Volpe J J, editor. Neurology of the Newborn. 4th ed. Philadelphia (PA): WB Saunders; 2001. p. 428-93.

163.Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(7):1723-9.

164.Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. Ann Surg. 1978;187(1):1-7.

165.The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol. 2005;123(7):991-9.

166.Gill A, Weindling A. Randomised controlled trial of plasma protein fraction versus dopamine in hypotensive very low birthweight infants. Archives of disease in childhood. 1993;69(3 Spec No):284-7.

167.Seri I, Evans J. Controversies in the diagnosis and management of hypotension in the newborn infant. Current opinion in pediatrics. 2001;13(2):116-23.

168.Barrington K, Dempsey E. Cardiovascular support in the preterm: treatments in search of indications. The Journal of pediatrics. 2006;148(3):289-91.

169.Kuint J, Barak M, Morag I, Maayan-Metzger A. Early treated hypotension and outcome in very low birth weight infants. Neonatology. 2009;95(4):311-6.

170.Pejovic B, Peco-Antic A, Marinkovic-Eric J. Blood pressure in non-critically ill preterm and full-term neonates. Pediatric Nephrology. 2007;22(2):249.

171.Vanhaesebrouck P, Vanneste K, De Praeter C, Van Trappen Y, Thiery M. Tight nuchal cord and neonatal hypovolaemic shock. Archives of disease in childhood. 1987;62(12):1276-7.

172.Schwarz CE, Dempsey EM. Management of neonatal hypotension and shock. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2020;25(5):1-7.

173.Jung E, Romero R, Yeo L, Diaz-Primera R, Marin-Concha J, Para R, et al. The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2020;25(4):1-20.

174.Francis F, Bhat V, Mondal N, Adhisivam B, Jacob S, Dorairajan G, et al. Fetal inflammatory response syndrome (FIRS) and outcome of preterm neonates–a prospective analytical study. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2019;32(3):488-92.

175.Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. Clinics in perinatology. 2010;37(2):439-79.

176.Teng R, Wu T, Sharma R, Garrison R, Hudak M. Early neonatal hypotension in premature infants born to preeclamptic mothers. Journal of perinatology. 2006;26(8):471-5.

177.Subramanyam K, Ramakishore A, Vijayabhaskar B. Neonatal short term outcome: Spinal versus General anesthesia for elective cesarean delivery. Int J Res Health Sci. 2015;3(1):199-204.

178.Reynolds F, Seed PT. Anaesthesia for Caesarean section and neonatal acid- base status: a meta- analysis. Anaesthesia. 2005;60(7):636-53.

179.D'Alessio JG, Ramanathan J. Effects of maternal anesthesia in the neonate. Seminars in perinatology. 1998;22(5):350-62.

180.Littleford J. Effects on the fetus and newborn of maternal analgesia and anesthesia: a review. Canadian Journal of Anesthesia. 2004;51(6):586-609.

181.Mattingly JE, D'Alessio J, Ramanathan J. Effects of obstetric analgesics and anesthetics on the neonate. Pediatric Drugs. 2003;5(9):615-27.

182.Oygür N, Önal E, Zenciroğlu A. Türk Neonataloji Derneği Doğum Salonu Yönetimi Rehberi.

183.Williams CE, Mallard C, Tan W, Gluckman PD. Pathophysiology of perinatal asphyxia. Clinics in perinatology. 1993;20(2):305-25.

184.Hunt R, Osborn DA. Dopamine for prevention of morbidity and mortality in term newborn infants with suspected perinatal asphyxia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2002(3).

185.Carter BS, Haverkamp AD, Merenstein GB. The definition of acute perinatal asphyxia. Clinics in perinatology. 1993;20(2):287-304.

186.Lou HC, Lassen NA, Friis- Hansen B. Low cerebral blood flow in hypotensive perinatal distress. Acta Neurologica Scandinavica. 1977;56(4):343-52.

187.Cabal LA, Behrman RE, Devaskar U, Siassi B, Hodgman JE, Emmanouilides G. Cardiogenic shock associated with perinatal asphyxia in preterm infants. The Journal of Pediatrics. 1980;96(4):705-10.

188.Çekinmez EK, Yıldızdaş HY, Özlü F. Respiratuar Distres Sendromu ve Komplikasyonları. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.22(4):615-30.

189.Pickerd N, Kotecha S. Pathophysiology of respiratory distress syndrome. Paediatrics and Child Health. 2009;19(4):153-7.

190.Soni N, Williams P. Positive pressure ventilation: what is the real cost? British journal of anaesthesia. 2008;101(4):446-57.

191.Polglase GR, Miller SL, Barton SK, Kluckow M, Gill AW, Hooper SB, et al. Respiratory support for premature neonates in the delivery room: effects on

cardiovascular function and the development of brain injury. Pediatric research. 2014;75(6):682-8.

192.Fessler HE, Brower RG, Wise RA, Permutt S. Effects of positive end-expiratory pressure on the gradient for venous return. Am Rev Respir Dis. 1991;143(1):19-24.

193.Seri I. Management of hypotension and low systemic blood flow in the very low birth weight neonate during the first postnatal week. Journal of perinatology. 2006;26(1):8-13.

194.Gill A, Weindling A. Echocardiographic assessment of cardiac function in shocked very low birthweight infants. Archives of disease in childhood. 1993;68(1 Spec No):17-21.

195.Miletin J, Pichova K, Dempsey E. Bedside detection of low systemic flow in the very low birth weight infant on day 1 of life. European journal of pediatrics. 2009;168(7):809-13.

196.Leach R, Treacher D. Oxygen transport2. Tissue hypoxia. Bmj. 1998;317(7169):1370-3.

197.Jones AE, Puskarich MA. Sepsis-induced tissue hypoperfusion. Critical Care Nursing Clinics. 2011;23(1):115-25.

198.Barrington KJ. Hypotension and shock in the preterm infant. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2008;13(1):16-23.

199.Kataja A, Harjola VP. Cardiogenic shock: current epidemiology and management. Continuing Cardiology Education. 2017;3(3):121-4.

200.Watts JA, Kline JA. Bench to bedside: the role of mitochondrial medicine in the pathogenesis and treatment of cellular injury. Academic Emergency Medicine. 2003;10(9):985-97.

201.McKiernan CA, Lieberman M. Circulatory shock in children. Pediatrics in Review. 2005;26(12):451.

202.Seri I. Circulatory support of the sick preterm infant. Seminars in neonatology. 2001;6(1):85-95.

203.Seri I. Cardiovascular, renal, and endocrine actions of dopamine in neonates and children. The Journal of pediatrics. 1995;126(3):333-44.

204.Seri I, Evans J. Addition of Epinephrine (Epi) to Dopamine (DA) Increases Blood Pressure (BP) and Urine Output (Uv) in Critically Ill Extremely Low Birthweight Neonates (ELBW) with Uncompensated Shock† 1131. Pediatric Research. 1998;43(4):194-.

205.Tan R, Evans J, Seri I, editors. Epinephrine (EPI) increases blood pressure (BP) and urine output (Uv) in preterm neonates with shock unresponsive to" conventional" doses of dopamine (DA) and dobutamine (DOB). Journal of investigative medicine; 1999: Slack İnc 6900 Grove RD, Thorofare, NJ08086 USA.

206.Stranak Z, Semberova J, Barrington K, O'Donnell C, Marlow N, Naulaers G, et al. International survey on diagnosis and management of hypotension in extremely preterm babies. European journal of pediatrics. 2014;173(6):793-8.

207.Gaies MG, Jeffries HE, Niebler RA, Pasquali SK, Donohue JE, Yu S, 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. Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 2014;15(6):529.

208.Dilli D, Akduman H, Orun UA, Tasar M, Tasoglu I, Aydogan S, et al. Predictive value of vasoactive-inotropic score for mortality in newborns undergoing cardiac surgery. Indian pediatrics. 2019;56(9):735-40.

209.Jetton JG, Askenazi DJ. Acute kidney injury in the neonate. Clinics in perinatology. 2014;41(3):487-502.

210.Kumar Sethi S, Agrawal G, Wazir S, Rohatgi S, Iyengar A, Chakraborty R, et al. Neonatal Acute Kidney Injury: A survey of perceptions and management strategies amongst pediatricians and neonatologists. Frontiers in Pediatrics. 2020;7:1-6.

211.Koralkar R, Ambalavanan N, Levitan EB, McGwin G, Goldstein S, Askenazi D. Acute kidney injury reduces survival in very low birth weight infants. Pediatric research. 2011;69(4):354-8.

212.Bolat F, Comert S, Bolat G, Kucuk O, Can E, Bulbul A, et al. Acute kidney injury in a single neonatal intensive care unit in Turkey. World Journal of Pediatrics. 2013;9(4):323-9.

213.Viswanathan S, Manyam B, Azhibekov T, Mhanna MJ. Risk factors associated with acute kidney injury in extremely low birth weight (ELBW) infants. Pediatric Nephrology. 2012;27(2):303-11.

214.Gadepalli SK, Selewski DT, Drongowski RA, Mychaliska GB. Acute kidney injury in congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal life support: an insidious problem. Journal of pediatric surgery. 2011;46(4):630-5.

215.Askenazi DJ, Koralkar R, Hundley HE, Montesanti A, Patil N, Ambalavanan N. Fluid overload and mortality are associated with acute kidney injury in sick near-term/term neonate. Pediatric nephrology. 2013;28(4):661-6.

216.Jacquemin E, Saliba E, Blond M, Chantepie A, Laugier J. Liver dysfunction and acute cardiocirculatory failure in children. European journal of pediatrics. 1992;151(10):731-4.

217.Gibson P, Dudley F. Ischemic hepatitis: clinical features, diagnosis and prognosis. Australian and New Zealand journal of medicine. 1984;14(6):822-5.

218.Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: a review of etiology, pathophysiology, diagnosis, and management: guidelines for care. Clinical and applied thrombosis/hemostasis. 2002;8(1):1-31.

219.Veldman A, Fischer D, Nold MF, Wong FY. Disseminated intravascular coagulation in term and preterm neonates. Seminars in thrombosis and hemostasis. 2010;36(04):419-28.

220.Børch K, Lou HC, Greisen G. Cerebral white matter blood flow and arterial blood pressure in preterm infants. Acta paediatrica. 2010;99(10):1489-92.

221.Kidokoro H, Anderson PJ, Doyle LW, Woodward LJ, Neil JJ, Inder TE. Brain injury and altered brain growth in preterm infants: predictors and prognosis. Pediatrics. 2014;134(2):444-53.

222.Limperopoulos C, Benson CB, Bassan H, Disalvo DN, Kinnamon DD, Moore M, et al. Cerebellar hemorrhage in the preterm infant: ultrasonographic findings and risk factors. Pediatrics. 2005;116(3):717-24.

223.Bassan H, Feldman HA, Limperopoulos C, Benson CB, Ringer SA, Soul JS, et al. Periventricular hemorrhagic infarction: risk factors and neonatal outcome. Pediatric neurology. 2006;35(2):85-92.

224.Clark CE, Clyman RI, Roth RS, Sniderman SH, Lane B, Ballard RA. Risk factor analysis of intraventricular hemorrhagein low-birth-weight infants. The Journal of pediatrics. 1981;99(4):625-8.

225.Sun C, Liao W, Jiang W, Gao P, Pan W. The Pathophysiological Mechanism and Treatment of Secondary Brain Insult of Hypertensive Intracerebral Hemorrhage. Integrative Medicine International. 2017;4(3-4):107-14.

226.Osborn DA, Evans NJ. Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2004(2).

227.Abou Zahr R, Ashfaq A, Marron-Corwin M. Neonatal pulmonary hemorrhage. NeoReviews. 2012;13(5):302-6.

228.Pandit PB, O'Brien K, Asztalos E, Colucci E, Dunn MS. Outcome following pulmonary haemorrhage in very low birthweight neonates treated with surfactant. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 1999;81(1):40-4.

229.Braun KR, Davidson KM, Henry M, Nielsen H. Severe pulmonary hemorrhage in the premature newborn infant: analysis of presurfactant and surfactant eras. Neonatology. 1999;75(1):18-30.

230.Finlay ER, Subhedar NV. Pulmonary haemorrhage in preterm infants. European journal of pediatrics. 2000;159(11):870.

231.Ferreira CH, Carmona F, Martinez FE. Prevalence, risk factors and outcomes associated with pulmonary hemorrhage in newborns. Jornal de Pediatria. 2014;90(3):316-22.

232.Chowdhary V, Vajpeyajula R, Jain M, Maqsood S, Raina R, Kumar D, et al. Comparison of different definitions of acute kidney injury in extremely low birth weight infants. Clinical and Experimental Nephrology. 2018;22(1):117-25.

233.Gephart MSM, McGrath JM, Effken JA, Halpern MD. Necrotizing enterocolitis risk: state of the science. Advances in Neonatal Care. 2012;12(2):77.

234.Abdul Aziz AN, Thomas S, Murthy P, Rabi Y, Soraisham A, Stritzke A, et al. Early inotropes use is associated with higher risk of death and/or severe brain injury in extremely premature infants. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2020;33(16):2751-8.

235.O'Leary H, Gregas MC, Limperopoulos C, Zaretskaya I, Bassan H, Soul JS, et al. Elevated cerebral pressure passivity is associated with prematurity-related intracranial hemorrhage. Pediatrics. 2009;124(1):302-9.

236.Narasimhan R, Papworth S. Pulmonary haemorrhage in the neonate. Paediatrics and Child Health. 2009;19(4):171-3.