

T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
NEONATOLOJİ BİLİM DALI

**PREMATÜRE YENİDOĞANLARDA YAŞAMIN İLK ÜÇ
GÜNÜNDE İNFERİOR VENA KAVA OKSİJEN
SATÜRASYONUNUN PATENT DUKTUS ARTERİOZUSUN
TANISINDA KULLANIMININ ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ece YAPAKÇI

YAN DAL TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

ANKARA

2010



T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
NEONATOLOJİ BİLİM DALI

**PREMATÜRE YENİDOĞANLARDA YAŞAMIN İLK ÜÇ
GÜNÜNDE İNFERİOR VENA KAVA OKSİJEN
SATÜRASYONUNUN PATENT DUKTUS ARTERİOZUSUN
TANISINDA KULLANIMININ ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ece YAPAKÇI

YAN DAL TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Aylin TARCAN

ANKARA
2010

TEŞEKKÜR

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesinde yan dal eğitimime olanak tanıyan Prof. Dr. Mehmet Haberal'a,

Yan dal eğitimimde katkısı bulunan Prof. Dr. Berkan Gürakan'a,

Gerek yan dal eğitimimde gerekse tez çalışmamda sabır ve hoşgörüsünü esirgemeyen, karşılaştığım her türlü sorunda yapıcı çözümleri ile yanımda olan Doç. Dr. Aylin Tarcan'a,

Hastaların ekokardiyografik değerlendirmesini yapan Dr. Mahmut Gökdemir'e,

Çalışmamı gerçekleştirdiğim dönemde Başkent Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında çalışan araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Verilerin toplanmasında emek harcayan başta sorumlu hemşire Sevgi Çeçeli olmak üzere Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde görevli hemşirelere,

Çalışmamın istatistiksel değerlendirmesinde katkısı bulunan Başkent Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı çalışanlarına,

Başkent Üniversitesi Adana ve Konya Uygulama ve Araştırma Hastaneleri Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde görevli doktor arkadaşlarıma ve hemşirelere,

Beni her durumda karşılıksız destekleyen anneme, babama, ablama ve sevgili eşim Dr. Osman Yapakçı'ya,

Varlıkları ile bana sonsuz mutluluk veren oğlum Tuna ve kızım Melis'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ece YAPAKÇI

ÖZET

Yapakçı E., Prematüre yenidoğanlarda yaşamın ilk üç gününde inferior vena kava oksijen satürasyonunun patent duktus arteriozusun tanısında kullanımının araştırılması. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Yan Dal Tezi. Ankara, 2010.

Bu çalışmada, prematüre yenidoğanlarda yaşamın ilk üç gününde inferior vena kava oksijen satürasyonu ve bununla ilişkili parametreler, *arteriyel oksijen satürasyonu ile inferior vena kava oksijen satürasyonu arasındaki fark (DSO₂)*, *bölgesel oksijen tutulumu (FOE)* ve *şant indeksi (SI)*'nin, patent duktus arteriozusun tanısında kullanımı araştırılmıştır. Bu amaçla, Başkent Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen ve tıbbi nedenlerle umbilikal arter ve ven kateterizasyonu uygulanan toplam 27 bebek çalışmaya alınmıştır. Doğum sonrası ilk 72 saatlik sürede her bebekten toplam altı kez eş zamanlı arteriyel ve umbilikal venöz kan gazı ölçümleri yapılarak, her ölçüm için DSO₂, alt vücut FOE ve SI hesaplanmıştır. Yetmiş iki saatten önce klinik olarak patent duktus arteriozus (PDA) şüphesi olan hastalarda, 72 saatten önce ekokardiyografi ile duktus varlığı gösterildiyse tedavi başlanmış, klinik olarak PDA şüphesi olmayanlara 72. saatten sonra ekokardiyografik inceleme yapılmıştır. Ekokardiyografide hemodinamik olarak anlamlı duktusu saptanan 11 (%41) hastaya ilk 72 saatte ibuprofen tedavisi başlanmış, 16 (%59) bebek ibuprofen tedavisi almamıştır. Tüm hasta grubunda inferior vena kava oksijen satürasyonu ortalaması en yüksek olarak ilk ölçümde %79,9, en düşük ise 72. saatte %64,8 olarak saptanmıştır. PDA nedeniyle tedavi alan ve almayan gruplarda inferior vena kava oksijen satürasyonu ortalamaları farklı bulunmamıştır (sırasıyla %83,7±10,7; %77,1±14,9; p>0,05). Tedavi gerektiren PDA' u olan grupta tedavi almayan gruba göre yaşamın ilk saatlerinde ölçülen DSO₂ (sırasıyla 1,9±13,4; 12,6±9,3; P=0,034) ve alt vücut FOE (sırasıyla 0,01±0,16; 0,14±0,10; P=0,030) düşük, SI (sırasıyla %126,84±94,95; %39,51±32,83; P=0,006) yüksektir. Bu çalışma ile prematüre bebeklerde ilk saatlerde hesaplanan SI'nin hemodinamik anlamlı PDA' u öngörmede kullanılabilecek bir parametre olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Prematürite, patent duktus arteriozus (PDA), inferior vena kava oksijen satürasyonu, “mixed” venöz oksijen satürasyonu, bölgesel oksijen tutulumu (FOE), şant indeksi (SI).

ABSTRACT

Yapakçı E., Investigation of inferior vena cava oxygen saturation in the diagnosis of patent ductus arteriosus in premature newborns during postnatal three days. Baskent University Faculty of Medicine, Thesis in Neonatology. Ankara, 2010.

In this study, inferior vena cava oxygen saturation and associated parameters, *difference between arterial and inferior vena cava oxygen saturation (DSO₂)*, *fractional oxygen extraction (FOE)* and *shunt index (SI)*, were investigated in the diagnosis of patent ductus arteriosus (PDA) in premature newborns during the postnatal three days. For this purpose, 27 infants who were admitted to the Baskent University Hospital Neonatal Intensive Care Unit and required umbilical venous and arterial catheters for clinical reasons were included in the study. Totally six synchronous umbilical arterial and venous blood gas measurements were performed from each infant during their first 72 hours period after birth and DSO₂, lower body FOE and SI were calculated for each measurement. If PDA was confirmed by echocardiography before the 72nd hour for the patients who were clinically suspicious of PDA before the postnatal 72nd hour, medical treatment was started, whereas echocardiography was performed after the 72nd hour for infants who were not clinically suspicious of PDA. While ibuprofen was started at the first 72 hours on 11 (41%) patients who were determined as hemodynamically significant for PDA, ibuprofen was not given to 16 (59%) infants who didn't have PDA. In whole patient group, the highest value of the mean of inferior vena cava oxygen saturation was found as 79.9% at the first measurement and the lowest value of it was detected as 64.8% at the measurement done at 72nd hour. The groups that were treated and non-treated for PDA were not significantly differentiated from each other in terms of their mean inferior vena cava oxygen saturation values, having the values 83.7±10.7% and 77.1±14.9%, respectively at $P>0.05$. DSO₂ and lower body FOE were significantly lower and SI was significantly higher in treated PDA group than in non-treated group (DSO₂: 1.9±13.4; 12.6±9.3; $P=0.034$; lower body FOE: 0.01±0.16; 0.14±0.10; $P=0.030$; SI: 126.84±94.95%; 39.51±32.83%; $P=0.006$; respectively). In this study, it was shown that SI calculated at the first hours of premature newborns could be used as a parameter for the prediction of hemodynamically significant PDA.

Key Words: Prematurity, patent ductus arteriosus (PDA), inferior vena cava oxygen saturation, mixed venous oxygen saturation, fractional oxygen extraction (FOE), shunt index (SI).

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| TEŞEKKÜR..... | iii |
| ÖZET..... | iv |
| ABSTRACT..... | v |
| İÇİNDEKİLER..... | vi |
| SİMGELER ve KISALTMALAR..... | viii |
| TABLOLAR ve ŞEKİL DİZİNİ..... | x |
| GRAFİKLER DİZİNİ..... | xi |
| 1. GİRİŞ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1. PATENT DUKTUS ARTERİÖZUS..... | 3 |
| 2.1.1. Fetal dolaşım..... | 3 |
| 2.1.2. Duktusun kapanması..... | 5 |
| 2.1.2.1. Fonksiyonel kapanma..... | 5 |
| 2.1.2.2. Anatomik kapanma..... | 6 |
| 2.1.3. Patent duktus arteriozusta hemodinamik ve pulmoner değişiklikler..... | 8 |
| 2.1.4. Patent duktus arteriozusun tanısı..... | 9 |
| 2.1.4.1. Ekokardiyografi ile hemodinamik olarak anlamlı duktusun belirlenmesi..... | 10 |
| 2.1.5. Patent duktus arteriozusun tedavisi..... | 12 |
| 2.2. PREMATÜRE BEBEKLERDE DOLAŞIM BOZUKLUKLARI..... | 15 |
| 2.2.1. Prematüre bebeklerde dolaşım bozukluklarının patofizyolojisi..... | 15 |
| 2.2.2. Prematüre bebeklerde dolaşım bozukluklarının tanısı..... | 16 |
| 2.2.2.1. Kalp hızı ve kan basıncı..... | 16 |
| 2.2.2.2. Kapiller geri dolum zamanı..... | 17 |
| 2.2.2.3. Merkezi-periferel sıcaklık değişimleri..... | 17 |
| 2.2.2.4. Düşük idrar çıkışı ve hiperkalemi..... | 17 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.2.2.5. Laktik asit, pH ve baz fazlası..... | 18 |
| 2.2.2.6. Organ kan akımı | 18 |
| 2.2.2.7. Ekokardiyografik sistemik kan akım ölçümleri..... | 19 |
| 2.2.3. Prematüre bebeklerde dolaşım bozukluklarının tedavisi..... | 19 |
| 2.2.3.1. Sıvı tedavisi | 20 |
| 2.2.3.2. Dopamin ve dobutamin | 20 |
| 2.2.3.3. Diğer semptomimetik aminler ve hormonlar..... | 23 |
| 2.2.3.4. Kortikosteroidler..... | 23 |
| 2.2.3.5. Destek tedavisi..... | 24 |
| 2.3. VENÖZ OKSİJENASYON..... | 24 |
| 2.3.1. Erişkin çalışmalarında venöz oksijenasyon..... | 24 |
| 2.3.2. Yenidoğan bebeklerde venöz oksijenasyonun değerlendirilmesi | 27 |
| 2.3.3. Bölgesel oksijen tutulumu (FOE) ve şant indeksi (SI)..... | 29 |
| 3. BİREYLER VE YÖNTEM..... | 31 |
| 4. BULGULAR..... | 34 |
| 5. TARTIŞMA | 44 |
| 6. SONUÇLAR | 50 |
| 7. ÖNERİLER | 51 |
| 8. KAYNAKLAR | 52 |

SİMGELER ve KISALTMALAR

| | |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| ATP | Adenozin trifosfat |
| AUC | “Area under the curve” |
| BNP | B tip natriüretik peptit |
| cmH ₂ O | Santimetre su |
| COX | Siklooksijenaz |
| dk | Dakika |
| DO ₂ | Oksijen sunumu |
| DSO ₂ | Arteriyel oksijen satürasyonu ile inferior vena kava oksijen satürasyonu arasındaki fark |
| EDTA | “Ethylenediaminetetraacetic acid” |
| FG | “French gauge” |
| FiO ₂ | İnspire edilen havadaki oksijen fraksiyonu |
| FOE | Bölgesel oksijen tutulumu |
| g | Gram |
| Hb | Hemoglobin |
| IVC | İnferior vena kava |
| K | Potasyum |
| kg | Kilogram |
| LA:AO | Sol atriyum çapının aort kökü çapına oranı |
| MANOVA | “Multivariate analysis of variance” |
| mg | Miligram |
| µg | Mikrogram |
| ml | Mililitre |
| mm | Milimetre |
| mmHg | Milimetre civa |
| Na | Sodyum |

| | |
|-------------------|--------------------------------------------------|
| NIRS | “Near-infrared spectroscopy” |
| NO | Nitrik oksit |
| NOS | Nitrik oksit sentaz |
| O ₂ | Moleküler oksijen |
| OO | Olasılıklar oranı |
| PaO ₂ | Parsiyel oksijen basıncı |
| PDA | Patent duktus arteriozus |
| PEEP | Ekspiryum sonu pozitif basınç |
| PG | Prostaglandin |
| PIP | En yüksek inspirasyon basıncı |
| Qp:Qs | Pulmoner kan akımının sistemik kan akımına oranı |
| RDS | Respiratuvar distres sendromu |
| ROC | “Receiver operating characteristic” |
| SaO ₂ | Arteriyel oksijen satürasyonu |
| ScvO ₂ | Santral venöz oksijen satürasyonu |
| SI | Şant indeksi |
| SO ₂ | Venöz oksijen satürasyonu |
| SPSS | “Statistical program for social sciences” |
| st | Saat |
| SvO ₂ | “Mixed” venöz oksijen satürasyonu |
| VO ₂ | Oksijen tüketimi |

TABLOLAR ve ŞEKİL DİZİNİ

| Tablo | Sayfa |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 2.1. “Mixed” venöz oksijen satürasyonunun sınırları..... | 26 |
| 4.1. Tüm grupta ve tedavi alan ve almayan gruplarda inferior vena kava oksijen satürasyonu ortalamalarının saatler içindeki değişimi. | 35 |
| 4.2. Tüm grupta ve tedavi alan ve almayan gruplarda DSO ₂ ortalamalarının saatler içindeki değişimi..... | 36 |
| 4.3. Tüm grupta ve tedavi alan ve almayan gruplarda alt vücut FOE ortalamalarının saatler içindeki değişimi..... | 37 |
| 4.4. Tüm grupta ve tedavi alan ve almayan gruplarda SI ortalamalarının saatler içindeki değişimi. | 38 |
| 4.5. Tedavi alan ve almayan gruplarda her ölçüm için DSO ₂ , alt vücut FOE, SI, arteriyel laktat, arteriyel baz fazlası, nabız, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve ortalama kan basıncı değerlerinin MANOVA ile karşılaştırılması..... | 41 |
| 4.6. Birinci ölçümdeki nabız, ortalama kan basıncı, arteriyel laktat, arteriyel baz fazlası ve SI parametrelerinin tedavi gerektiren duktusu öngörmedeki etkisinin lojistik regresyon analizi ile ölçülmesi. | 43 |
| | |
| Şekil | |
| 2.1. Fetal dolaşımın Şematik gösterimi..... | 4 |

GRAFİKLER DİZİNİ

| Grafik | Sayfa |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 4.1. Tedavi alan ve almayan gruplarda DSO ₂ ortalamalarının saatler içindeki değişimi | 36 |
| 4.2. Tedavi alan ve almayan gruplarda alt vücut FOE ortalamalarının saatler içindeki değişimi..... | 37 |
| 4.3. Tedavi alan ve almayan gruplarda SI ortalamalarının saatler içindeki değişimi | 38 |
| 4.4. Tüm grupta ilk üç günde ortalama kan basıncının değişimi | 39 |
| 4.5. Tüm grupta ilk üç günde idrar çıkışının değişimi | 40 |
| 4.6. Tüm grupta ilk üç günde hemoglobindeki değişim..... | 40 |
| 4.7. Patent duktus arteriozus tedavisi başlanma saatine göre ilk ölçüm SI | 42 |
| 4.8. Patent duktus arteriozus tedavisi başlanma saatine göre LA:AO. | 42 |
| 4.9. Patent duktus arteriozus tedavisi başlanma saatine göre ilk ölçüm ortalama kan basıncı..... | 42 |
| 4.10. Tedavi gerektiren duktusun belirlenmesinde ilk ölçüm SI, duktus çapı (mm/kg) ve LA:AO için “ROC curve” | 43 |
| 5.1. Prematüre bebeklerde ortalama vena kava oksijen satürasyonunun ilk 72 saatteki seyri..... | 45 |
| 5.2. Prematüre bebeklerde alt vücut FOE'nun ilk 72 saatteki seyri..... | 46 |
| 5.3. Prematüre bebeklerde SI'nin ilk 72 saatteki seyri..... | 47 |

1.GİRİŞ

Patent duktus arteriozus (PDA) fetal hayatta ana pulmoner arter ve inen aorta arasında geçiş sağlayan duktus arteriozusun doğumdan sonra beklenen sürede kapanmamasıdır. Zamanında doğan bebeklerde duktus arteriozusun doğum sonrası ilk 72 saatte kapanması beklenir. Otuz haftadan küçük önemli akciğer sorunu olan bebeklerin üçte ikisinde 5. günde duktus açıktır (1).

Hemodinamik olarak anlamlı PDA, PDA'tan soldan sağa şantın olduğu, kalpte volüm yüklenmesinin gerçekleştiği ve telafi edici mekanizmaların tükenerek pulmoner ödem ve sistemik hipoperfüzyonun meydana geldiği durumdur (2). Doğum sonrası ilk günlerde PDA'un pulmoner ve sistemik hemodinamik etkileri iyi telafi edildiğinden klinik bulguların özgüllük ve duyarlılığı düşüktür. Klasik fizik bulguların varlığı sıklıkla duktustan geniş soldan sağa şantın olduğu anlamına gelir, fakat klinik bulguların olmaması özellikle yaşamın ilk iki gününde geniş şantın olmadığını göstermez (3).

Duktal şantın değerlendirilmesinde en geçerli yöntem ekokardiyografik incelemedir. Teknik ve hemodinamik nedenlerle kısıtlılıklarının bulunmasına rağmen ekokardiyografi ile sol atrium çapının aort kökü çapına oranının (LA:AO), duktus çapının ve/veya duktal akımın ölçülmesi hemodinamik olarak anlamlı duktusun tanınmasında kullanılır (4-7).

Patent duktus arteriozus prematüre bebeklerde mortalite artışı, kronik akciğer hastalığı, intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi ve nekrotizan enterokolit ile ilişkili bulunmuştur. Ancak indometazinin profilaktik ya da semptomatik kullanımı ile PDA'un başarılı şekilde kapatılmasına rağmen prematüre bebeklerin tedavi sonrası morbiditesinde beklenen düşüş gösterilememiş, neden-sonuç ilişkisi kanıtlanamamıştır (1, 2). Bu nedenle hangi bebeklerde PDA'un ciddi morbiditeye neden olduğu, hangi bebeklerin tedavi edimesinin gerektiği ve tedavinin ne zaman ve nasıl yapılmasının en uygun olduğu halen tartışılmaktadır (1).

Prematüre bebeklerde dolaşım bozukluklarının değerlendirilmesinde kullanılan kalp hızı, kan basıncı, kapiller geri dolun zamanı, asit-baz durumu ve idrar miktarı gibi klinik parametreler doğumdan hemen sonra doku kanlanmasında gerçekleşen akut değişiklikleri yansıtmada yetersiz kalmaktadır (8-12). Bu durum

araştırmacıları preterm bebeklerin doğum sonrası erken uyum sürecinde kardiyovasküler sorunlarının patofizyolojisi, tanısı ve tedavisi konusunda yeni araştırmalara yönlendirmektedir.

Oksijenasyonun değerlendirilmesi ve tedavi ile ilgili kararlar yenidoğanlarda sıklıkla arter kan gazı ölçümleri ile verilir. Ancak bu yaklaşım en uygun oksijen durumunu ayarlama da yetersizdir. Venöz oksijen ölçümlerinin doku kanlanması değerlendirilmesinde ve yetersiz doku kanlanmasına yönelik olarak uygulanan tedaviye cevabın izlenmesinde kullanılabileceği bildirilmiştir (13-17).

Arteriyel ve venöz dolaşım arasında oksijen saturasyonundaki değişimi gösteren *bölgesel oksijen tutulumunun (FOE)* yenidoğanlarda hipotansiyon, anemi, kardiyak ve pulmoner yetmezlik durumlarında doku oksijenasyonunun değerlendirilmesi amacıyla kullanımı ile ilgili araştırmalar bulunmaktadır (18-22). *Şant indeksinin (SI)* veno-arteriyel karışımın bir işareti olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (16, 23-25).

Çalışmamızda prematüre yenidoğanlarda ilk günlerin en önemli dolaşım sorunlarından olan hemodinamik olarak anlamlı PDA'un tanınması için venöz oksijen saturasyonu ve bununla ilişkili FOE ve SI gibi parametrelerin kullanımının test edilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla,

- i. İnférieur vena kava oksijen saturasyonu yaşamın ilk üç gününde “*mixed*” venöz oksijen saturasyonunun (SvO_2) göstergesi olarak ölçülmüş,
- ii. Tedavi gerektiren PDA'u olan ve tedavi verilmeyen grupların inferior vena kava oksijen saturasyonları karşılaştırılmış,
- iii. Arteriyel oksijen saturasyonu ile inferior vena kava oksijen saturasyonu arasındaki fark (DSO_2) tedavi gerektiren PDA'u olan ve tedavi verilmeyen gruplarda karşılaştırılmış,
- iv. Tedavi gerektiren PDA'u olan ve tedavi verilmeyen gruplarda alt vücut FOE ile doku oksijenasyonu değerlendirilmiş,
- v. Tedavi gerektiren duktus varlığının öngörülmesinde SI'nin kullanılabilirliği test edilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PATENT DUKTUS ARTERİOZUS

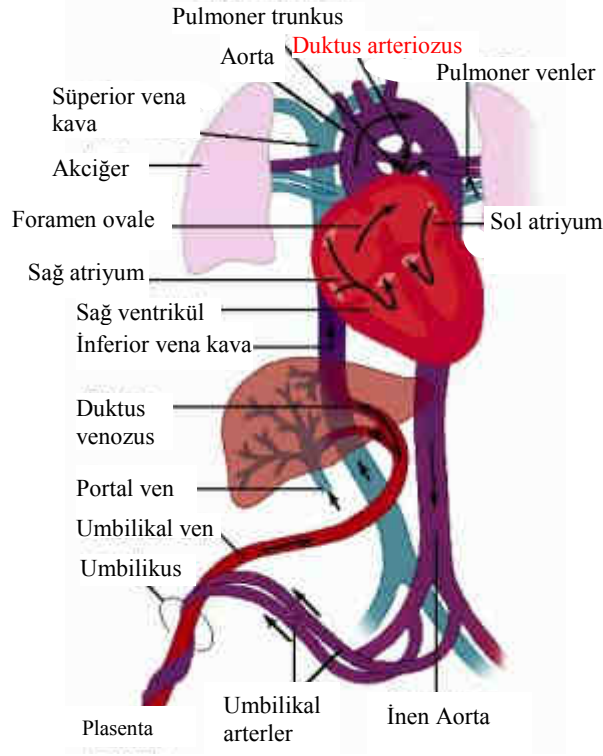
Duktus arteriozus ana pulmoner arter ve inen aorta arasında geçiş sağlayan bir damardır. Fetal hayatta pulmoner arteriollerdeki yüksek direnç nedeniyle sağ ventrikülden atılan kan büyük oranda duktus arteriozus aracılığıyla inen aortaya, oradan plasentaya iletilir. Zamanında doğan bebeklerde duktus arteriozusun doğum sonrası ilk 72 saatte kapanması beklenir. Duktus arteriozusun doğum sonrası kapanmaması durumu olan *patent duktus arteriozus (PDA)* prematüre bebeklerde sık karşılaşılan bir sorundur. Otuz haftadan önce doğan bebeklerin yaklaşık üçte birinde tedaviye gereksinim gösteren PDA bulguları ortaya çıkar (26, 27). Akciğer sorunu olmayan prematüre bebeklerde duktus 5. günde kapanır ve bu bebekler nadiren semptomatik olurlar. Otuz haftadan büyük doğan bebeklerde önemli akciğer sorunları olsa bile sıklıkla 5. günde duktus kapanır. Otuz haftadan küçük önemli akciğer sorunu olan bebeklerin üçte ikisinde 5. günde duktus açıktır (1).

Patent duktus arteriozus prematüre bebeklerde artmış mortalite, kronik akciğer hastalığı, intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi ve nekrotizan enterokolit ile ilişkili bulunmuştur (2). Ancak PDA'nın profilaktik ya da semptomatik yaklaşımla başarılı şekilde kapatılmasına rağmen prematüre bebeklerin tedavi sonrası morbiditesinde beklenen düşüş gerçekleşmemiştir. Preterm bebeklerde PDA'nın tanısı, tedavisinin gerekliliği ve tedavinin ne zaman ve nasıl yapılmasının en uygun olduğu konusunda tartışmalar sürmektedir (1).

2.1.1. Fetal dolaşım

Fetusun solunum organı plasentadır. Plasentadan umbilikal venle gelen kan duktus venozus aracılığı ile vena kava inferiora açılarak sağ atriyuma gider. Vena kava inferior vücudun alt yarısından gelen venöz kanı taşımaktadır. Aynı damarda birleşmelerine karşın umbilikal ven ve vena kava inferiordan gelen kan sağ atriyumda tam olarak karışmaz. Umbilikal venden gelen ve oksijen içeriği daha yüksek olan kan foramen ovaleden sol atriyuma yönlendirilerek beyin ve koroner arterlere giden kanın oksijen içeriğinin daha yüksek olmasını sağlar. Fetusta pulmoner damar direncinin çok yüksek olması nedeniyle sağ ventrikülden pulmoner

artere atılan kanın sadece %10'u akciğerlere geçerken %90'ı duktus arteriosus aracılığı ile aortaya geçer. Bu nedenle inen aortada kanın oksijen içeriği daha düşüktür. Aortaya geçen kanın %40'ı oksijenlenmek üzere umbilikal arterlerle plasentaya gönderilir (Şekil 2.1.).



Şekil 2.1. Fetal dolaşımın şematik gösterimi (28).

Oksijen saturasyonunun en yüksek olduğu bölgeler kırmızı, en düşük olduğu bölgeler mavi, orta düzeyde olduğu bölgeler mor renkle gösterilmiştir

Doğumda umbilikal kordun kesilmesiyle düşük dirençli plasenta devreden çıkar ve sistemik arter basıncı artar. Akciğerlerin havalanması ve oksijenasyonun artması ile pulmoner damar direnci azalır ve pulmoner kan akımı 8-10 kat artar. Pulmoner kan akımının artmasına bağlı olarak sol atriyuma gelen kan artar. Sol atriyum basıncının yükselmesi foramen ovalenin kapanmasına neden olur (29).

Doğumdan sonraki ilk birkaç saatlik sürede sağ-sol şant devam eder. Pulmoner direnç düştükçe akım yönü değişir ve fonksiyonel kapanma olana dek sol-sağ şant olur.

Duktus arteriozusun kapanması iki fazda gerçekleşir. Yaşamın ilk birkaç saati içinde önce pulmoner uçtan başlamak üzere damar çevresindeki düz kasın kasılması ile fonksiyonel olarak kapanır. Doğumdan sonraki birkaç gün içinde yoğun intimal kalınlaşma ve düz kas hücrelerinin kaybı ile anatomik kapanma gerçekleşir (30).

2.1.2. Duktusun kapanması

2.1.2.1. Fonksiyonel kapanma

Duktusun fonksiyonel olarak ilk kasılması genişleten ve daraltan kuvvetler arasındaki dengeye bağlıdır. Normalde duktus arteriozusun fetal hayatta tonusu yüksektir (31). Doğumdan sonra ek olarak parsiyel oksijen basıncındaki (PaO_2) artış duktus arteriozusun kasılmasında önemli rol oynar, ancak bu etkinin mekanizması halen bilinmemektedir. Fizyolojik şartlarda nöral ve hormonal faktörlerin duktus kapanmasına potansiyel katkısının olmasına rağmen bunlar oksijenin indüklediği damar kapanmasına neden olmazlar. Vasküler düz kas hücrelerinin plazma membranında yer alan sitokrom P-450 hemoproteinin oksijen aracılı kasılabilir mekanizmada reseptör olarak rol oynadığı düşünülmektedir (32, 33). Oksijen potasyum kanallarını inhibe ederek membran depolarizasyonuna, düz kaslarda hücre içi kalsiyumun artmasına ve güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1'in yapılmasına neden olur (34-37). Ancak endotelin-1'in doğum sonrası duktus kapanmasında ya da oksijenin tetiklediği duktus kasılmasındaki mediatör rolü halen bilinmemektedir. Benzer şekilde membran potansiyelini değiştiren mekanizmalar halen açık değildir (30).

Fetal duktustan bu yüksek tonusuna ve oksijenin daraltıcı etkisi aleyhine çalışan çok sayıda vazodilatatör madde de salgılanmaktadır. Vazodilatatör prostaglandinler (PG), PGE_2 ve PGI_2 fetal ve neonatal hayatta duktus açıklığını devam ettirmede önemli rol oynarlar. PGE_2 duktus tarafından salgılanan ve duktus açıklığının devamında en önemli düzenleyici olarak rol alan prostanoiddir (38). Duktusun PGE_2 'ye duyarlılığı vücuttaki diğer damarlardan daha fazladır. Prostaglandin sentezinin siklooksijenaz (COX) enziminin inhibisyonu ile inhibe edilmesi fetal duktusun kasılmasına neden olur (39). Siklooksijenazın her iki izoformu da (COX-1 ve COX-2) duktus arteriozusta salgınır ve hem selektif hem de selektif olmayan siklooksijenaz inhibitörleri duktus arteriozusun kasılmasını sağlar

(40). Duktus arterizus nitrik oksit (NO) benzeri vazodilatörler de salgılar ve nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin kompetitif inhibitörleri de in vivo ve in vitro olarak yenidoğan duktusunun kasılmasına neden olur (41, 42).

Zamanında doğan bebeklerde duktusun kasılmasına yardım eden faktörler şunlardır:

- (1) PaO₂'de artış,
- (2) Pulmoner vasküler dirençte doğum sonrası düşmeye bağlı olarak duktus lümenindeki kan basıncının düşmesi,
- (3) Plasental PG salgılanmasının kesilmesi ve akciğerlerden PG'lerin uzaklaştırılmasının artmasına bağlı olarak dolaşımdaki PGE₂'nin azalması,
- (4) Duktus duvarındaki PGE₂ reseptörlerinin sayısının azalması (43).

Zamanında doğan bebeklerden farklı olarak prematüre bebeklerde duktus doğumdan sonra daha az kasılır. İleri derecede immatür duktusların tonusu term duktusa göre daha azdır (31). Ek olarak immatür duktus PGE₂ ve NO'in vazodilatör etkisine daha duyarlıdır (41).

İleri gebelik haftalarında duktusun kasılma yeteneğini değiştiren endojen etkenler bilinmemektedir. Son yıllarda prenatal dönemde verilen vitaminin A'nın preterm duktusunun oksijene olan cevabını hem intrasellüler kalsiyum artışı hem de kasılabilirlikteki artış ile arttırdığı gösterilmiştir (44). Yine prenatal glukokortikoid kullanımının prematüre bebeklerde PDA insidansını anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir (45-47). Glukokortikoidlerin doğum sonrası uygulanmasının da PDA insidansında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Ancak doğum sonrası glukokortikoid tedavisinin yenidoğan morbiditesinde artışa neden olduğu da bilinmemektedir (48).

2.1.2.2. Anatomik kapanma

Zamanında doğan hayvanlarda doğumdan kısa bir süre sonra PGE₂'ye olan cevap verebilirliğin ortadan kalkması duktus arteriozusun bir kere kasıldıktan sonra yeniden açılmasını önler. Bu duruma damar lümeninin yok olması ve iç kas tabakasındaki düz kas hücrelerinin kaybı şeklinde ani histolojik değişiklikler eşlik eder. Duktusun kasılması damar duvarının iskemik hipoksisine neden olur (30).

Zamanında doğan bebeklerin duktusunda kasılmayla birlikte olan iskemik hipoksi intramural vasa vasorum akımında belirgin azalmaya neden olur. Hatta luminal kan akımı kesilmeden önce önemli derecede duktus duvar hipoksisi oluşur (31).

Doğumu takiben belirgin duktus duvar hipoksisi PGE₂ ve NO'in bölgesel yapımını inhibe eder, düz kas apoptozisi oluşturur ve duktusun yeniden yapılanmasında rol oynayan "transforming growth factor-β" ve "vascular endothelial growth factor" gibi büyüme faktörlerinin bölgesel yapımını uyarır (49).

Preterm bebeklerde duktus sıklıkla doğumdan sonra birkaç gün açık kalır. Duktus kasıldıktan sonra bile sıklıkla ciddi bir hipoksi ve anatomik yeniden yapılanma oluşmaz. Bu nedenle immatür duktus yeniden açılabilir. Kapanmadan sonra duktus arteriozusun yeniden açılmasında en sık etken endojen PGE₂'dir. Bu nedenle yeniden açılan vakaların %70'inde ikinci kür indometazin tedavisi sonrasında duktus yeniden kapanabilir. İki vazodilatatörün, PGE₂ ve NO'in, göreceli önemi de doğumdan sonra değişebilir. Hem oksijenlenmiş kanın daralmış duktus lümeninden akması, hem de NOS içeren vasa vasorumun içe doğru batması ile duktus duvarında NO miktarı artar. Duktusta NO sentezi attığı gibi duktus açıklığının devamlılığı da PG'lere daha az bağımlı hale gelir. Nitrik oksite duktal bağımlılığın artması ile indometazin gibi PG sentez inhibitörleri duktusta daha az kasılmaya neden olur. Bu bulgular indometazinin doğumdan sonraki ilk gün verildiğinde duktus kapanmasında daha başarılı olduğu şeklindeki klinik gözlemler ile uyumludur (50, 51). Hayvan deneylerinde NOS inhibitörleri ile indometazinin birlikte kullanılmasının duktus kapanmasında indometazinin tek başına kullanılmasına göre çok daha fazla etkili olduğu gösterilmiştir (42).

Preterm bebeklerin termde olduğu kadar duvar hipoksisi oluşturabilmesi için daha fazla duktus kasılmasına gereksinimleri olduğu görülmektedir. Term bebeklerdeki duktusun aksine ince duvarlı preterm duktus, duvarına oksijen ve besin maddesi sağlamak için intramural vasa vasorumu bağımlı değildir. Bu nedenle preterm duktusun termdeki ile aynı derecede doku hipoksisi oluşturabilmesi için luminal akımın tam olarak kesilmesi gerekir. Eğer preterm duktusta şiddetli hipoksik iskemi indüklenebilirse termdeki anatomik değişikliklerin çoğunun oluştuğu görülür (31, 42).

Pulse Doppler ekokardiyografik çalışmalar göstermektedir ki zamanında doğan bebeklerde fonksiyonel kapanmanın ilk 24 saatte olma insidansı %50, ilk 48 saatte olma insidansı %90, ilk 72 saatte olma insidansı %100'dür. Preterm bebeklerde duktusun kapanma hızı gecikir, ancak gebelik haftası 30 hafta ve üzerinde olan sağlıklı bebeklerde doğum sonrası dördüncü günde duktusun kapanma insidansı %100 bulunmuştur. Respiratuvar distres sendromu (RDS) duktus kapanmasını geciktirir. Gebelik haftası 30 haftadan küçük olan ağır RDS'lu prematüre bebeklerde postnatal dördüncü günde duktusun açık kalma insidansı %65 bulunmuştur (52-55). Respiratuvar distres sendromu nedeniyle sürfaktan uygulanması PDA'un hem sıklığını hem de ortaya çıkış şeklini değiştirir. Sürfaktan duktusun kasılabilirliği üzerine etkide bulunmamasına rağmen pulmoner vasküler direnci düşürerek sol-sağ şantın klinik bulgularının daha erken ortaya çıkarmasına neden olur. Yine hayatın ilk günlerinde fazla sıvı alan bebeklerde daha sık semptomatik PDA görülür (30).

2.1.3. Patent duktus arteriozusta hemodinamik ve pulmoner değişiklikler

Patent duktus arteriozusun patofizyolojik özellikleri sol-sağa şantın büyüklüğüne ve pulmoner ve kardiyak cevaplara bağlıdır. Volüm yüklenmesi ile baş etmede matür ve immatür bebekler arasında önemli farklar vardır. İmmatür bebeklerin kardiyak sempatik inervasyonları daha azdır ve miyokardiyumları daha az kasılabilir eleman içerir. Buna rağmen prematüre bebekler sol-sağ şant miktarı sol ventrikül atım hacminin %50'sinden daha az olduğu durumda etkili sistemik kan akımını sağlayabilirler. Bu sol ventrikül atım hacminin artırılması ile başılır, "afterload" azalmış sol ventriküler "preload" artmıştır. Sol-sağ şant sol ventrikül atım hacminin %50'sinden fazlaysa sistemik kan akımı düşer (56, 57). Sol-sağ şantın çok küçük olduğu durumlarda bile sistemik kan akımında yeniden dağılım gerçekleşir (56). Cilt, kemik ve iskelet kası en çok etkilenen dokulardır. Sonra gastrointestinal sistem ve böbrekler etkilenir. Henüz sol ventrikül fonksiyonlarında belirgin bozulma saptanmadan önce bu organlarda belirgin hipoperfüzyon gelişebilir (57). Bu durum glomerüler filtrasyon hızında azalmaya ve nekrotizan enterokolite neden olabilir (50, 58).

Preterm bebeklerin pulmoner vazokonstrüksiyon yeteneklerinin az olması geniş sol-sağ PDA şantına ait klinik bulguların erken ortaya çıkmasından sorumlu

olabilir (59, 60). Ek olarak surfaktan verilmesi gibi klinik uygulamalar pulmoner vasküler direncin hızlı düşmesine katkı sağlar. Hatta bu durum pulmoner kanamaya neden olabilir (61). Sürfaktan sonrası pulmoner kanamanın mekanizması kesin olmamakla birlikte klinik olarak anlamlı duktus varlığı pulmoner kanama ile ilişkili bulunmuştur. Erken duktus kapatılması pulmoner kanama insidansını anlamlı olarak düşürür (50).

Duktus çok geniş olduğunda pulmoner vasküler yatak sistemik kan basıncına maruz kalır. Respiratuvar distres sendromulu prematüre bebeklerde plazma onkotik basıncı sıklıkla düşüktür ve kapiller permeabilite artmış olabilir. Bu durum pulmoner interstisyel ve alveoler sıvının artmasına neden olur. Plazma proteinleri alveoler alana geçerse sürfaktan fonksiyonları inhibe olabilir ve pulmoner komplians azalır (62). Bu durumda inspire edilen havadaki oksijen fraksiyonunun (FiO_2) ve ortalama hava yolu basıncının artırılması gerekliliği kronik akciğer hastalığı riskini artırır (50).

Preterm bebeklerde PDA'un neden olduğu akciğer sıvısının filtrasyonu ile akciğer lenfatik sıvısının reabsorpsiyonu arasında hassas bir denge vardır. Eğer PDA 72 saatten önce kapanırsa respiratuvar durum üzerine olumsuz bir etki oluşmaz (63-65). Eğer PDA 72 saatten sonra devam ederse veya lenfatik drenaj interstisyel amfizem ya da fibrozis nedeniyle bozulursa, pulmoner ödem dramatik olarak artar. Kalıcı PDA'ta pulmoner ödem ve pulmoner mekaniklerde değişiklik genellikle doğum sonrası 7-10. günde gelişir. Bu durumda akciğer kompliansında iyileşme duktusun cerrahi yöntemle kapatılmasından sonra gerçekleşebilir (66, 67).

2.1.4. Patent duktus arteriozusun tanısı

Soldan sağa geniş duktal şantın en belirgin klinik bulgusu RDS'nun akut fazından iyileşme sırasında ortaya çıkan kalp yetmezliğidir. Klasik klinik bulgular:

- (1) Üfürüm,
- (2) Taşikardi,
- (3) Sıçrayıcı nabız şeklinde ortaya çıkan geniş nabız basıncı,
- (4) Hiperdinamik prekordiyum,
- (5) Apekte mid-diyastolik üfürüm ya da gallop ritmi,
- (6) Hepatomegalidir.

Göğüs radyografisinde pulmoner kanlanmada artış, kardiyomegali ve sol atriyal dilatasyona bağlı olarak sol ve sağ ana broşlar arasında geniş açı görülür. Sıklıkla hafif bir metabolik asidoz vardır.

Ancak PDA ile ilişkili klinik işaretlerin hiçbirisi tek başına PDA' u belirlemede yeterli değildir. Ekokardiyografiyi altın standart olarak klinik işaretlerin duyarlılığı ve özgüllüğünü değerlendiren çok sayıda araştırma vardır. Genel olarak klinik işaretlerin sensitivitesi %37-72 arasında değişmektedir ve buna radyografinin katkısı çok azdır. Hiçbir klinik işaretin duyarlılığı tek başına %50' den fazla değildir. Üfürüm ya da hiperdinamik prekordiyumun olması göreceli olarak özgül bulunmuştur (%87' ye kadar). Ancak geniş soldan sağa şantı olan bebeklerde üfürüm duyulma insidansı yaşamın ilk iki gününde %0 ile %20 arasında değişirken, ancak 5-7. günlerde %80' e çıkar. Klinik işaretlerin en güvenilir birlikteliği hiperdinamik prekordiyumun üfürüm ile bir arada bulunmasıdır ki bu durumda pozitif kestirim değeri %77' tir.

Özetle, klasik fizik bulguların varlığı sıklıkla büyük soldan sağa şantın olduğu anlamına gelir, fakat klinik bulguların olmaması özellikle yaşamın ilk iki gününde geniş şantı ekarte ettirmez (3).

Duktal şantın değerlendirilmesinde ekokardiyografiden daha iyi bir yol bulunmamaktadır. Doppler, renkli Doppler ve pulsed Doppler ile birlikte ekokardiyografi duktus arteriozusun açıklığının, çapının ve şantın yönünün değerlendirilmesinde kullanılır.

Patent duktus arteriozusun tanınmasında renkli Doppler çok duyarlı olmasına rağmen sadece duktal akımın varlığının gösterilmesinin PDA' un neden olduğu hemodinamik bozukluğu işaret etmedeki belirleyiciliği zayıftır. Hemodinamik olarak anlamlı PDA, PDA' tan soldan sağa şantın olduğu, kalpte önemli miktarda volüm yüklenmesinin gerçekleştiği ve telafi edici mekanizmaların tükenerek pulmoner ödem ve sistemik hipoperfüzyonun meydana geldiği durumdur (2).

2.1.4.1. Ekokardiyografi ile hemodinamik olarak anlamlı duktusun belirlenmesi

Soldan sağa şant arttığında pulmoner kan akımı sistemik kan akımı ile bağlantılı olarak artar. Bu şantların anlamı pulmoner kan akımının sistemik kan

akımına oranı ($Q_p:Q_s$) ile ölçülebilir. İzole PDA’da pulmoner kan akımı sol ventrikül atım hacminden, sistemik kan akımı da sağ ventrikül atım hacminden ölçülür. Bu durum tersmiş gibi görünmesine rağmen sol ventrikül atım hacmi akciğerlerden sol atriya dönen kanı yansıtır. Aslında bu sistemik kan akımı ve duktus arteriozus kanalıyla akciğerlere geri dönen kanın toplamıdır. Ancak preterm bebeklerde sıklıkla foramen ovaleden de soldan sağa şantların olması nedeniyle relatif ventriküler atım hacmi duktal şantın anlamlılığını ölçmede rutin olarak kullanılamaz. $Q_p:Q_s$ ile en iyi korelasyon renkli Doppler ile ölçülen duktus arteriozus çapıdır. 1500 gram altında doğan bebeklerde eğer duktus çapı <1.5 mm ise şant genellikle anlamsızdır. Eğer çap >1.5 mm ise şant genellikle anlamlıdır. Eğer çap >2 mm ise $Q_p:Q_s$ 2:1’den fazladır (pulmoner kan akımı sistemik kan akımının iki katı kadardır).

Erken dönemde ekokardiyografi ile belirlenen geniş çaplı duktus varlığı takipte semptomatik PDA görülmesini yüksek oranda belirler. Otuz haftadan küçük doğan prematüre bebeklerde duktal çapın doğum sonrası 5. saatte 1.6 mm veya doğum sonrası 3. saatte 2 mm olması semptomatik PDA’u %93 öngörür (68). Ortalama 28,5 haftalık 60 prematüre bebekte yapılan bir araştırmada doğum sonrası 12-48 saatlik erken dönemde ekokardiyografik incelemede duktal çapın $>1,5$ mm/kg olmasının semptomatik PDA’u öngörmeye duyarlılığının %94, özgüllüğünün %73, pozitif kestirim değerinin %57, negatif kestirim değerinin %97 olduğu gösterilmiştir. Böylece erken ekokardiyografik değerlendirme çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde PDA’un cerrahi olarak gereksiz kapatılma oranını düşürebilir (69).

Pulmoner kan akımının sistemik kan akımına oranını iyi yansıtan diğer bir parametre inen aortadaki diyastolik akım paternidir. Normalde bu akım ileriye doğrudur. Ancak duktal şant arttığında bu akım progresif olarak kaybolur ve sonra geriye doğru olmaya başlar ve diyastol boyunca kan duktus arteriozusa geri dolar. Bu durum sıklıkla anlamlı duktusu tanımlar (70).

M-Mode ekokardiyografide sol atriya çapının aort kökü çapına oranının $(LA:AO) \geq 1.4$ olması da anlamlı duktal şantı gösteren bir parametre olarak kullanılmaktadır (4, 5, 71). Sol atriya çapının aort kökü çapına oranı kalbin sol tarafındaki volüm yüklenmesinin derecesini değerlendirerek PDA’un anlamlılığının tahmin edilmesinde kullanılır. Mitral valv ve sol ventrikül fonksiyonunun normal olduğu durumda sol atriya büyüklüğü sol ventriküler “preload”un belirleyicisidir.

Ancak bu parametre pulmoner fazla kanlanmanın derecesini mutlak bir şekilde yansıtmaz. Patent foramen ovale ya da atriyal septal defekt varlığında sol atriyal çap ve LA:AO azalır. Ek olarak normal bulunan LA:AO sistemik dolaşımdan çalma fenomeni hakkında bilgi vermez. Sınırlanmamış patent foramen ovale ya da atriyal septal defekt varlığında küçük sol atriyal çap (düşük “preload”) sistemik çalma fenomenini dengelemek amacıyla sol ventrikül atım hacminin telafi edici olarak artmasına engel olur (2).

Sol pulmoner arterin diyastolik akım hızı (72), transduktal hız oranı (73) ve sol ventrikül atım hacminin superior vena kava akımına oranı (71) hemodinamik olarak anlamlı PDA’un belirlenmesinde son yıllarda kullanılmaya başlanan ölçümlerdir.

Serum B tip natriüretik peptit (BNP) düzeyleri hemodinamik olarak anlamlı PDA’un belirlenmesinde olası bir gösterge olarak önerilmektedir (74-76). Serum BNP düzeyinin hemodinamik olarak anlamlı duktusta ekokardiyografik işaretlerle iyi korele olmasına rağmen değişik çalışmalarda hemodinamik olarak anlamlı duktusun belirlenmesinde önerilen eşik değerler arasında geniş bir değişkenlik olması ve özgülüğünün düşük olması nedeniyle rutin klinik kullanım için uygun değildir.

2.1.5. Patent duktus arteriozusun tedavisi

Duktusun açık kalmasına neden olan etkenler göz önüne alındığında PDA’un önlenmesi antenatal steroid uygulanması ile başlar ve doğumdan sonra fazla sıvı verilmesinden kaçınılmasıyla devam eder (77).

Bazı merkezlerde PDA ile ilişkili belirtilerin tedavi edilmesinde sıvı kısıtlaması, diüretikler ve dijital kullanımı savunulmaktadır. Fazla sıvı verilmesinin PDA oranını artırmasına rağmen sıvı kısıtlaması duktusun kapanmasına neden olmaz (78). Ek olarak sıvı kısıtlaması ve diüretiklerin birlikte uygulanması elektrolit bozukluklarına, dehidratasyona ve en önemlisi yetersiz kalori verilmesine neden olur. Patent duktus arteriozusu bebelerde miyokardın kasılabilirliğinin artmak yerine azalmış olduğu göz önüne alındığında dijitalerin de çok yararlı etkilerinin olması beklenmez.

Patent duktus arteriozusu bebelerde ekspiryum sonu pozitif basınç (PEEP) ile solunumun desteklenmesinin yararlı bir uygulama olduğu gösterilmiştir.

Ekspiryum sonu pozitif basınç uygulandığında duktus arteriozistan soldan sağa şantın derecesi azalır, efektif sistemik kan akımı artar (79).

Düşük hematokritin pulmoner vasküler yatağa akan kanın direncini düşürerek soldan sağa şanti arttırdığı gösterilmiştir (80). Yüksek hematokrit değerleri PDA'tan şanti azaltır ve kanlanmanın kısıtlı olduğu durumda yeterli sistemik oksijen sunumuna yardım eder.

Ancak bu yaklaşımların hiçbirisi sonuçta PDA'un kapatılmasına olan gereksinimi ortadan kaldırmaz, sadece geciktirir (30).

Patent duktus arteriozistan şüphelenilen ya da PDA tanısı konulan bebeklerde en uygun tedavinin nasıl ve ne zaman yapılacağı konusu halen tartışmalıdır. Cerrahi ligasyonun daha iyi bir tedavi yaklaşımı olduğunu destekleyen bir bulgu yoktur. Erken profilaktik ligasyon uygulanan bebeklerin kronik akciğer hastalığı geliştirme ve mortalite hızlarında, erken profilaktik ligasyon uygulanmayanlara göre fark bulunmamıştır (70, 81, 82). Diğer yandan cerrahi tedavinin ilk tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilmesi esas olarak o klinikte cerrahinin uygulanabilirliği ve cerrahi ekibin deneyimi ile ilişkilidir. Çoğu klinikte cerrahi ligasyon medikal tedavi ile kapatılmayan semptomatik duktusların tedavisi için uygulanmaktadır.

Selektif olmayan PG sentez inhibitörü olan indometazin preterm bebeklerde PDA'un kapatılması için kullanılan ilk ilaçtır. Patent duktus arteriozusun kapatılmasında %90 başarılı olduğu gösterilmiştir. Daha matür bebekler ve doğumdan sonra geç tedavi edilen bebeklerde başarılı olma şansı azalır. Yan etkileri iyi tanımlanmıştır ve oligüri, hiponatremi, gastrointestinal kanama ve beyin ve gastrointestinal sistem gibi organlarda kan akımında geçici azalmayı içerir.

Son yıllarda başka bir PG sentez inhibitörü olan ibuprofenin tedavide kullanımına ilgi artmıştır. Fizyolojik çalışmalar ibuprofenin organ kan akımı üzerine olan olumsuz etkisinin indometazinden daha az olduğunu göstermektedirler (83, 84). İndometazin ve ibuprofen tedavilerini karşılaştıran randomize çalışmalar duktus arteriozusun kapanması üzerine benzer etkilerinin olduğuna, ancak ibuprofen ile renal yan etki insidansının daha az olduğuna işaret etmektedirler (85, 86).

İbuprofen için önerilen tedavi ilk gün 10 mg/kg'dan, sonraki iki gün 5 mg/kg'dan, günde tek doz olacak şekilde, oral ya da intravenöz yolla, toplam üç

gündür. İndometazin için önerilen klasik tedavi 12-24 saat arayla 0,2 mg/kg'dan, intravenöz yolla üç dozdur. İndometazinin dört ya da daha fazla dozda verildiği uzun kürleri, üç veya daha az dozdan oluşan kısa kürlerle karşılaştıran çalışmaların metaanalizleri uzun kürlerin duktus kapanması, kronik akciğer hastalığı, intraventriküler kanama ya da mortalite üzerinde etkisinin daha iyi olmadığını göstermişlerdir (87). Her indometazin dozunun 20-60 dakikalık infüzyonlarla verilmesi organ kan akımı üzerine olan olumsuz etkileri sınırlamaktadır (88, 89). Genellikle indometazinin ilk dozundan sonra duktus üzerinde ölçülebilir ve anlamlı daraltıcı etki oluşur (90).

Patent duktus arteriozusun ne zaman tedavi edileceği konusu da halen tartışmalıdır. Bu konuda üç ayrı yaklaşım vardır: (1) tedaviye PDA belirtileri ortaya çıktığında başlanması, (2) belirtiler ortaya çıkmadan önce tedavi başlanması, (3) profilaktik tedavi yaklaşımı. Bu yaklaşımların hiçbirisinin kısa ve uzun dönem sonuçlar üzerinde açık yararları gösterilememiştir.

Tedaviye PDA belirtileri ortaya çıktığında başlanması en çok uygulanan yöntemdir. Bu yöntemin kronik akciğer hastalığı ve mortalite üzerinde kayda değer bir katkısı yoktur. Bu yaklaşım uygulanacaksa tedavi için kısa bir süre beklenip PDA'un kendiliğinden kapanıp kapanmayacağını görmek uzun dönem sonuçlar üzerinde negatif bir etki oluşturmamaktadır.

Belirtiler ortaya çıkmadan önce tedavi verilen yaklaşımda akciğer ve mortalite üzerinde, belirtiler ortaya çıktıktan sonra tedavi verilmesine göre bir fark olmamakla birlikte, daha fazla indometazin kullanılmakta ve buna bağlı yan etki insidansında artış gözlenmektedir.

İndometazin tedavisine ilk altı saatte başlanan profilaktik tedavi yaklaşımlarında, kısa dönemli morbiditede (geç PDA, PDA ligasyonu gereksinimi, III-IV. derece intraventriküler kanama, periventriküler lökomalaziya ait ultrasonografi bulguları ve serebral iskemik değişiklikler) azalma olmasına rağmen uzun dönemde respiratuvar sorunlar, mortalite ve iki yaştaki nörolojik gelişim üzerine etkilerinde bir fark bulunmamıştır. Erken dönem sonuçlar göz önüne alındığında PDA tedavisinde yararlı olan tek tedavi yaklaşımı profilaktik indometazin kullanımınıdır. Profilaktik ibuprofen uygulamasının da geç PDA'larda azalmaya neden olmakla birlikte, intraventriküler kanama dahil diğer erken dönem sonuçlar üzerine bir etkisi yoktur (68,70).

2.2. PREMATÜRE BEBEKLERDE DOLAŞIM BOZUKLUKLARI

2.2.1. Prematüre bebeklerde dolaşım bozukluklarının patofizyolojisi

Doğum sonrası uyum sürecinde plasentanın devreden çıkması ile pulmoner vasküler direnç düşer, sistemik vasküler direnç artar. Duktus arteriozus kapanır, foramen ovale kapanır ve atriyumlar arasında basınç gradienti oluşur. Bu değişiklikler oluşurken sol ventrikül atım hacmi iki kat artar. Kardiyovasküler sistemi intrauterin düşük dirençli ortama uyum sağlamış olan ve miyokaryumu immatür olan çok küçük prematüre bebeklerin bu uyumu gerçekleştirmesi zor olur.

Çok küçük prematüre bebeklerde sistemik kan basıncı, sistemik ve doku kan akımının doğru bir göstergesi değildir. Erken doğum sonrası dönemde hipotansiyonun başarılı tedavisi doku kan akımını her zaman normale getirmeyebilir. Otuz haftadan küçük prematüre bebeklerde doğum sonrası birinci günde ancak ortalama kan basıncı 40 mmHg'nın üzerinde olduğunda sistemik kan akımının kesin normal olduğu söylenebilmektedir (91). Bu hasta grubunun önemli bir karakteristiği de duktus arteriozus ve foramen ovaleden olan ve sabit olmayan sol-sağ şantların varlığıdır. Bu şantlar nedeniyle pulmoner kan akımı artar. Bu hemodinamik değişiklikler surfaktan uygulaması ile daha da belirgin hale gelir.

Superior vena kava akımının seri ölçümleri ile 30 haftadan küçük prematüre bebeklerin en az üçte birinde ilk 12 saat içinde düşük sistemik kan akımı olan bir dönem olduğu gösterilmiştir (9). Bu düşük sistemik kan akımlı dönemin en önemli belirleyicisi gebelik haftasıdır. Yirmialtı haftadan önce doğan bebeklerin %70'inde düşük sistemik kan akımlı dönem oluşurken, 29 haftada doğan bebeklerin %10'unda saptanmıştır. Bu bebeklerde uygulanan yüksek ortalama hava yolu basınçlı mekanik ventilasyon, geniş çaplı duktus arteriozus varlığı ve miyokardiyal kasılabilirliğin bozuk olması bu düşük sistemik akımlı dönemin oluşmasına katkıda bulunur (68, 92, 93).

Düşük sistemik kan akımlı dönem 24 saate kadar devam edebilir, genellikle bundan sonra iyileşir. Bu dönemden iyileşme ve bunu takip eden intraventriküler kanama arasında pozitif bir ilişki vardır (9, 92). İntraventriküler kanamanın sistemik kan akımı iyileştikten sonra görülmesi bu zedelenmenin patogenezinde hipoperfüzyon-reperfüzyon döngüsünün önemli olduğunu göstermektedir. Düşük akımlı durumun kötü nörogelişimsel sonuçlar için anlamlı bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (94).

Bu geçici problemler kan basıncında düşüklük olarak ortaya çıkabilir veya çıkmayabilir. Buna rağmen bir grup bebekte konvansiyonel inotropik desteğe rağmen kalıcı hipotansiyon gelişir. Prematüre bebeklerde kalıcı hipotansiyonun altında yatan sistemik hemodinamik değişiklikler iyi tanımlanmamıştır. Genelde bu bebekler 27 haftadan küçüktür, hastadır veya ağır perinatal asfiksisi vardır ya da her ikisi birden vardır. Bu problem doğum sonrası birinci günde görülebilir, fakat tipik olarak daha uzar ve vazodilatör şok gelişir. Bu vazodilatör şok normal ya da artmış sistemik kan akımı ve artmış kardiyak debi ile birlikte olabilir. Prematüre bebeklerdeki bu durum erişkinlerde özellikle vazopressör inotropik ajanlara cevap vermeyen vazodilatör şok ile analogtur. Bu kontrol edilemeyen vazodilatasyonun potansiyel mekanizmaları:

- (1) Uygunsuz düzenlenmiş sitokin salınımı,
- (2) Fazla NO sentezi,
- (3) Vazopressör eksikliği,
- (4) Vasküler düz kas hücre membranında potasyum-adenozin trifosfat kanallarının doku hipoksisine cevap olarak fazla uyarılması,
- (5) Kardiyovasküler adrenerejik reseptörlerin azalacak şekilde yeniden düzenlenmesidir (95).

Küçük prematüre bebeklerin dolaşımı kolay bozulabilir bir denge içinde seyretmektedir. Periferik kan akımı sistemik arteriyel dolaşımı azaltabilen fazla vazokonstriksiyon ile şoka neden olabilen aşırı vazodilatasyon arasında seyredebilir. Elimizdeki veriler göstermektedir ki vazokonstriksiyon ilk 24 saatte problem yaratırken vazodilatasyon 24 saatten sonra sorun olmaya başlar. Vazokonstriksiyon için uygun olan tedavi yaklaşımları vazodilatasyon varlığında aksi yönde sonuçlar doğurabileceğinden dolaşım bozukluğunun tipinin doğru tespiti uygun tedavi yaklaşımı için gereklidir.

2.2.2. Prematüre bebeklerde dolaşım bozukluklarının tanısı

2.2.2.1. Kalp hızı ve kan basıncı

Kalp hızı yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen bebeklerde rutin olarak izlenir. Kardiyovasküler sistemi düzenleyen faktörler dışında pek çok faktör kalp hızını etkilediğinden dolaşım bozukluklarının tanısında kısıtlı role sahiptir.

Arteriyel invazif girişim yapılan bebeklerde kan basıncının devamlı ve doğru şekilde ölçümü mümkün olabilmektedir. Osilometrik yöntemle yapılan ölçümlerin doğruluğu daha az güvenilirdir. Bebeklerin gebelik yaşı ile kan basıncının normal değerleri literatürde belirlenmiştir ve gebelik yaşı ve doğum sonrası yaşın kan basıncı üzerinde belirleyici oldukları bilinmektedir (96, 97).

Kan basıncının preterm bebeklerde sistemik dolaşımın durumunu ne derece yansıttığı çok açık değildir. Preterm bebeklerde doğumdan hemen sonra ortalama kan basıncı ve sistemik kan akımı ölçümleri arasında zayıf bir doğrusal ilişki saptanmıştır. Çok küçük prematüre bebeklerde kan basıncının ≤ 20 mmHg ve ≥ 40 mmHg olduğu durumlarda kan basıncı sistemik kan akımının daha doğru bir göstergesidir. Kan basıncının 20-40 mmHg olduğu durumlarda sistemik kan akımının durumu kesin olarak bilinemez (91).

2.2.2.2. Kapiller geri dolum zamanı

Kapiller geri dolum zamanı sık kullanılan bir parametre olmakla birlikte doğruluğu tam olarak geçerlilik kazanmamıştır. Üç saniyeden düşük kapiller geri dolum zamanı geleneksel olarak normal kabul edilmektedir. Daha büyük çocukların izlendiği yoğun bakım ünitelerinde kapiller geri dolum zamanı ile sistemik kan akımı ölçümleri arasında zayıf bir doğru ilişki bulunduğu gösterilmiştir (98). Benzer şekilde otuz haftadan küçük prematürlerde kapiller geri dolum zamanı ancak beş saniyenin üzerinde ölçüldüğü zaman belli bir dereceye kadar özgülük gösterebilir (91).

2.2.2.3. Merkezi-periferel sıcaklık değişimleri

Daha büyük bebeklerde kapiller geri dolum zamanında olduğu gibi merkezi-periferel sıcaklık değişimleri ile sistemik kan akımları arasındaki ters ilişki zayıftır (98). Otuz haftanın altında doğan prematüre bebeklerde doğumdan hemen sonra merkezi-periferel sıcaklık değişimleri ile sistemik kan akımı arasında bir ilişki bulunamamıştır (91).

2.2.2.4. Düşük idrar çıkışı ve hiperkalemi

Çok küçük prematüre bebeklerde düşük idrar çıkışı ve hiperkalemi ile düşük sistemik kan akımı arasında kuvvetli bir doğrusal ilişki vardır (99). Ancak dolaşım

bozukluğu ve oligürinin ya da hiperkaleminin ortaya çıkışı arasında zaman farkı olduğundan bu bulgular dolaşım bozukluğunun erken tanısı konusunda çok değerli kabul edilmemektedir.

2.2.2.5. Laktik asit, pH ve baz fazlası

Büyük serilerde prematüre bebeklerde doğumdan hemen sonra yapılan pH ve baz fazlası ölçümleriyle düşük sistemik dolaşım arasında zayıf bir doğrusal ilişki saptanmıştır. Bu durum pH, baz fazlası ve laktik asit seviyeleri arasında kuvvetli bir ilişki olmamasıyla da açıklanabilir (100). Laktik asit düzeyi dolaşım bozukluğunun bir göstergesi olarak gösterilse de bunu kanıtlayacak yeterli veri yoktur. Bir çalışmada yaşamın ilk gününde iki farklı zamanda yapılan superior vena kava akım ölçümü ve laktik asit düzeyleri arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Her iki zamanda da laktik asit seviyesi o anda yapılan ölçümden çok geçen zamanla daha fazla orantılı bulunmuştur (101). İdrar çıkışı ve hiperkalemide olduğu gibi laktik asidoz zaman içerisinde gelişir ve bunu başlatan etken, dolaşım bozukluğu, o anda gösterilemese de laktik asidoz saptanabilir. Devamlı yükselme gösteren laktik asit seviyelerinin kötüye gidişi yansıtma başlangıçta yüksek olup daha sonra düşen laktik asidoz seviyelerine göre daha belirleyici olması bunun kanıtıdır (100).

2.2.2.6. Organ kan akımı

Yenidoğanlarda dikkatin büyük kısmı beyin kan akımının ölçümüne odaklanmıştır. Bu konuda Doppler hız ölçümleri, “xenon clearance”, “near-infrared spectroscopy” (NIRS) gibi değişik metotlar çalışılmıştır. Periferik arterler boyut olarak ölçümler için çok küçük olduklarından bu damarlarda Dopplerle yapılan hız ölçüm çalışmaları kan akımı ile ilgili sonuç çıkarmak açısından kısıtlıdır. Doppler ultrasonografi ile değişik zaman dilimlerinde yapılan damar çapı ölçümleri daha yararlı görünmektedir. “Xenon clearance” metodu araştırma için çok pratik değildir. Kandaki oksijenasyonun ya da oksijenize ve deoksijenize hemoglobin miktarının zaman içerisindeki değişimini gösteren NIRS kan akımını belirlemede çok yararlıdır (12, 102). Ancak bunun klinik alanda uygulanabilirliği tartışmalıdır.

2.2.2.7. Ekokardiyografik sistemik kan akım ölçümleri

Erişkin dolaşımında sistemik kan akımı kardiyak debidir (dakikada sistemik dolaşıma gönderilen kan miktarı). Her iki ventrikül atım hacimlerinin aynı olmasına rağmen kalp debisi geleneksel olarak sol ventrikül atım hacminden ölçülür. Klinik pratikte Doppler ultrasonografi kalp debisinin ölçülmesinde invazif olmayan bir metod olarak kullanılmaktadır. Kan akımlarının pulmoner arterden ve çıkan aortadan direkt olarak ölçülmesi, sırasıyla sağ ve sol ventrikül atım hacimlerinin değerlendirilmesine olanak tanır (103, 104). Ne yazık ki yenidoğan bebeklerin erken dönem uyum sürecinde devam eden fetal şantlar nedeniyle ventriküler atım hacmi sistemik kan dolaşımını mutlak bir şekilde yansıtmaz. Superior vena kava vücudun üst kısmı ve beyne gönderilen kanın tamamının geri döndüğü bölge olması ve erken doğum sonrası dönemde Doppler akım çalışmalarına elverişli olması nedeniyle prematüre bebeklerde erken doğum sonrası dönemde superior vena kava akımı sistemik kan akımını yansıtmada kullanılabilir (101).

Özetle, yenidoğanın dolaşım bozukluğunun tanısında halen geçerli olan yöntem kan basıncı ölçümü ile diğer klinik parametrelerin birlikte kullanılmasıdır. Ancak bu parametrelerin hiçbirisi sistemik kan akımı ve doku kanlanmasını değerlendirmede yeterli güvenilirliğe sahip değildir. Böylece kan basıncı izlemi ve klinik parametrelere ekokardiyografik çalışmaların da eklenmesiyle doku kanlanmasının özellikle küçük prematüre bebeklerin doğum sonrası erken dönem kardiyovasküler uyum sürecinde daha doğru bir değerlendirmesi yapılabilir. Ekokardiyografinin erken dönemde acil olarak uygulanamadığı durumlarda kan basıncı izlemi bu konudaki kısıtlılık akılda tutularak kullanılır.

2.2.3. Prematüre bebeklerde dolaşım bozukluklarının tedavisi

Dolaşım bozukluklarının tedavisinde en uygun yaklaşımın yapılabilmesi nedenin doğru tanımlanmasına bağlıdır. Yenidoğanda kardiyovasküler sorunlarda en sık karşılaşılan nedenlerden birincisi uygun olmayan periferik vazoregülasyon ikincisi immatür miyokardiyumun disfonksiyonudur. Gerçek hipovolemi yenidoğan hipotansiyonunda özellikle preterm bebeklerde erken doğum sonrası dönemde nadir rastlanan bir durumdur (105).

2.2.3.1. Sıvı tedavisi

Hipotansif yenidoğanların bir grubunda hipovoleminin olmaması, düşük kan basıncının sıklıkla normal hatta yüksek ventriküler atım hacmi ile birlikte olması ve kan basıncını normale getirmede dopaminin sıvı tedavisinden daha etkili olması gerçek hipovoleminin yenidoğan hipotansiyonunda sık karşılaşılan bir neden olmadığını gösteren bulgulardır. Bu nedenle özellikle prematüre bebeklerde erken doğum sonrası dönemde sıvı tedavisi kısıtlı yapılmalıdır. Hatta bu bebeklerin miyokardiyal disfonksiyonunun da hipotansiyon oluşmasına katkısı dikkate alındığında fazla sıvı yüklenmesinin pulmoner, kardiyovasküler, gastrointestinal ve santral sinir sistemi mortalite ve morbiditesini arttıracığı açıktır (106).

Hipovolemi tedavisinde izotonik salin verilmesinin kan basıncını yükseltmede %5 albumin kadar etkili olduğu gösterilmiştir (107, 108). Ayrıca albumin akciğerlerden gaz değişimini bozabilir, hücre içi kompartmandan sıvı çekilmesine neden olabilir (109) ve mortaliteyi artırabilir (110). Kan kaybı ya da hipoalbuminemi yoksa sıvı desteği 10-20 ml/kg serum fizyolojik ile yapılmalıdır (111). Ancak normal salinin kısa sürede çok miktarda verilmesinin hiperkloremik metabolik asidoza neden olabileceği akılda tutulmalıdır (112, 113).

Eğer ne çeşit bir sıvı kaybı olduğu biliniyorsa aynı cinsten bir sıvı ile yerine koyma yapılmalıdır. Örneğin kan kaybı varsa başlangıçta bir kristaloid ya da kolloid ile bolus yapıldıktan sonra eritrosit transfüzyonu yapılır. Artmış transepidermal su kayıplarında sodyum suplementasyonu yapılmadan serbest su açığı yerine konulmalıdır (105).

2.2.3.2. Dopamin ve dobutamin

Endojen bir katekolamin olan dopamin preterm bebeklerde hipotansiyonun tedavisinde en sık kullanılan semptomimetik amindir. Kardiyovasküler dopaminerjik, α - ve β -adrenerjik ve serotonin reseptörleri üzerinden doza bağımlı etki gösterir. Ek olarak epitelyal ve periferik nöronal dopaminerjik ve adrenerjik reseptörleri uyararak kardiyovasküler etkiden bağımsız olarak renal ve endokrin anlamlı etkiler de gösterir. Miyokardın kasılabilirliğinde ve periferik vasküler dirençte artışa neden olarak sistemik kan basıncını artırır ve kardiyovasküler durumu iyileştirir.

Dopamin için önerilen standart doz olan 2-20 µg/kg/dk sağlıklı erişkinlerden elde edilen farmakolojik bir veridir. Ancak kritik hastalarda kardiyovasküler adrenerjik reseptör sayısındaki değişiklikler (114) ve ağır hastalık sırasında lokal vazodilatörlerin yapımında uygunsuz düzenlenme gibi nedenlerle kardiyovasküler sistemin dopamine hassasiyeti azalır (115). Bu nedenle daha yüksek dozlar ve ek tedaviler gerekebilir. Yenidoğan ünitelerinde genellikle 20 µg/kg/dk'nın üzerine çıkılmaz. Ancak daha yüksek doz dopamin tedavisinin, ek olarak epinefrin verilsin veya verilmesin, zararlı vazokonstriktif etkisi olduğunu gösteren bulgu yoktur. Ancak vazopressörlere yanıtız şokta yüksek doz katekolamin tedavisinin kalp debisini ve organ kanlanmasını iyileştirici etkisi olmaz. Bu nedenle bu tedavi uygulanırken uygunsuz vazokonstriksiyon yönünden yakın izlem gerekir.

Dopaminin aksine dobutamin relatif kardiyoselektif semptomimetik amindir. α- ve β-adrenerjik reseptörler üzerinden direkt inotropik ve sınırlı kronotropik etkileri vardır. Dobutamin genellikle total periferik vasküler dirençte değişken bir düşmeye neden olur ve erişkinlerde koroner kan akımında ve miyokardiyal oksijenlenmede iyileşmeye neden olur. Yine dobutamin dopaminden farklı olarak miyokardiyal adrenerjik reseptörleri doğrudan uyararak miyokardın kasılabilirliğini artırır. Yenidoğanlarda miyokardın norepinefrin depoları immatür olduğundan ve hızla kullanıldığından ve dobutamin "afterload"u düşürebildiğinden primer olarak miyokard disfonksiyonu olan ve yüksek periferik vasküler direnci olan yenidoğanlarda dobutamin tedavisi daha yararlıdır (113, 116).

Respiratuvar distres sendromulu bebeklerde dopamine dobutamin eklenmesi kalp debisinde artış ve sistemik vasküler dirençte azalma sağlamıştır (10). Ancak bu durumun dokulara oksijen dağılımına olan olumlu katkısının aşırı kasılmaya bağlı miyokard hasarı riskinden üstün olup olmadığı konusunda çalışmalara gerek vardır.

Bazı randomize çalışmalarda preterm bebeklerde kan basıncını yükseltmede dopaminin daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bir meta-analizde dopaminin hipotansiyonu düzeltmede dobutaminden daha başarılı olduğu doğrulanmaktadır (117). Ancak erken dönem nörolojik sonuçlarda iki grup arasında fark bulunamamıştır. Geç nörolojik sonuçlarla ilgili de bilgi olmadığından preterm bebeklerde erken doğum sonrası dönemde hipotansiyon tedavisinde öncelikli olarak seçilecek ilaç konusunda öneri yapılamaz.

Çok küçük prematüre bebeklerde erken doğum sonrası dönemde kan basıncı ile sistemik kan akımı arasında zayıf doğrusal ilişki olması nedeniyle kan basıncındaki artışın doku kanlanmasını arttıracığının garantisi yoktur. Dopamin ve dobutaminin kan basıncı ve superior vena kava akımı üzerine etkilerini karşılaştıran bir randomize çalışmaya göre dopamin kan basıncını iyileştirmede daha etkili olmasına rağmen çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde doğum sonrası birinci günde sistemik kan akımını iyileştirmede daha az etkilidir (113).

İleri derecede düşük doğum ağırlıklı bebeklerde doğum sonrası uyumda periferik vasküler direnç ani olarak yükselir. İmmatür miyokard bu dirence karşı gelmeye çalışır. Bu dönemde yüksek doz dopamin miyokard fonksiyonlarını iyileştirmeden “afterload”u daha da artırır. Böylece sistemik kan akımı iyileşmediği gibi daha da kötüleşebilir. Bu durumda yüksek doz dopamin ancak sistemik kan akımı izlenebilecekse verilmelidir. Yüksek doz dopamin verilirken sistemik vazokonstriksiyona ait klinik bulguların olması durumunda dozun 10 µg/kg/dk'nın altına düşülmesi anlamlı α-adrenoreseptör uyarılması olasılığını azaltır. Dobutamin ve düşük/orta düzeyde dopaminin birlikte kullanılması kan basıncını istenen düzeyde tutmak ve sistemik kan akımını arttırmak için uygun bir seçim olabilir (105).

Kardiyovasküler etkisinden bağımsız olarak dopamin yenidoğanlarda direkt renal ve endokrin etkiler gösterir. Dopaminin renal tübüllerde sodyum, fosfor ve su transportu ve Na⁺, K⁺-ATPaz aktivitesi üzerine direkt etkisi vardır. Böylece dopamin sodyum, fosfor ve serbest suyun atılımını artırır ve hipoperfüzyon ve hipoksemi atağı sırasında renal tübül hücrelerinin hipoksik eşik değerini yükseltir. Yine dopamin renal vasküler ve epitelyal aktivite üzerinden furosemid ve teofilinin diüretik etkilerini artırır.

Dopaminin plazma prolaktin ve tirotropin düzeylerini azaltması klinik izlemde önemli olabilir. Plazma prolaktininin azalması preterm bebeklerde ödem oluşmasını azaltıcı etki gösterebilir. Tirotropinin azalması ise rutin tiroid fonksiyonları taramasını bozabilir. Dobutamin dopaminerjik reseptörleri doğrudan uyarmadığı için nöroendokrin etki göstermez (105).

2.2.3.3. Diğer semptomimetik aminler ve hormonlar

Preterm bebeklerde hipotansiyonun tedavisinde epinefrin ve norepinefrin gibi semptomimetik aminler de kullanılmaktadır. Epinefrin ve dopaminin birlikte kullanılması ile yüksek doz dopaminin (>20 µg/kg/dk) dobutaminle veya dobutaminsiz kullanımı arasında kardiyovasküler cevap ya da yan etkiler açısından fark olup olmadığı bilinmemektedir. Semptomimetik aminlere ek olarak arjinin-vazopressinin de kardiyak cerrahi sonrası vazodilatör şok görülen küçük bir grup yenidoğanda kardiyovasküler fonksiyonları iyileştirdiği rapor edilmiştir (118).

2.2.3.4. Kortikosteroidler

Vazopressörlere dirençli hipotansiyonu olan ağır hasta yenidoğanlarda kısa süreli kortikosteroid tedavisinin kardiyovasküler durumu dengede tuttuğuna ve vazopressör ajanlara olan gereksinimi azalttığına dair bulgular vardır. Ağır hastalıkların seyri sırasında adrenerjik reseptörlerin azalacak şekilde yeniden düzenlenmesi kardiyovasküler sistemin katekolaminlere karşı hassasiyetini azaltır. Glukokortikoidler genomik etki ile kardiyovasküler adrenerjik reseptörlerin ve ikinci mesajcı sistemlerinin bazı bileşenlerinin yapımını düzenlerler (114). Glukokortikoidlerin katekolamin metabolizmasını inhibe etmek ve NO gibi vazoaaktif faktörlerin üretimini inhibe etmek gibi genomik olmayan etkileri de vardır (119).

Mineralokortikoidlerin fizyolojik dozlarının ve glukokortikoidlerin farmakolojik dozlarının kalsiyumun hücre içi kullanılabilirliğini iyileştirerek miyokardiyal ve vasküler düz kas hücrelerinin katekolaminlere cevabını hızlandırdığı gösterilmiştir (119). Vazopressörlere dirençli hipotansiyonu olan prematüre bebeklerde hidrokortizon tedavisinin 2 saat içinde kan basıncını anlamlı olarak arttırdığı (genomik olmayan etki) ve ilk dozdan 8-10 saat sonra vazopressörlere olan gereksinimi azalttığı (genomik etki) gösterilmiştir (111). Ancak primer ya da dirençli yenidoğan hipotansiyonunun tedavisinde steroidlerin rutin kullanılmasını destekleyen veriler yetersizdir. Primer hipotansiyonun tedavisinde hidrokortizon dopamin kadar etkili olabilir. Yine epinefrin alırken dirençli hipotansiyonu olan preterm bebeklerin tedavisinde tek doz deksametazonun etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak uzun dönemde güvenilirlikleri konusunda yeterli veri olmadığından steroidlerin preterm hipotansiyonunda rutin olarak kullanılması önerilemez (120).

2.2.3.5. Destek tedavisi

Katakolaminlere en uygun kardiyovasküler cevabın alınabilmesi için normal arteriyel pH ve serum iyonize kalsiyum konsantrasyonlarının devamlılığı şarttır. Preterm bebeklerde pH'nın 7,25'in altında olduğu metabolik asidoz durumunda miyokard fonksiyonlarında bozulma olabileceğinden pH'nın bu değer üzerinde tutulmaya çalışılması önerilmektedir (105).

2.3. VENÖZ OKSİJENASYON

Kardiyovasküler izlemin amacı doku hipoksisinin erken tanınmasıdır. Bazı durumlarda standart hemodinamik parametreler (arteriyel kan basıncı, santral venöz basınç, kalp hızı, idrar çıkışı gibi) normal olmasına rağmen doku hipoksisi devam ediyor olabilir. Pulmoner arterden "mixed" venöz oksijen saturasyonunun (SvO_2) ölçümü doku oksijenizasyonunun dolaylı bir göstergesi olabilir.

"Mixed" venöz oksijen saturasyonu doku oksijen tutulumundan arta kalan oksijeni yansıtır ve arteriyel oksijen içeriği, kardiyak debi ve doku oksijen tüketiminin ortak sunucudur (16, 19, 20). Gerçek "mixed" venöz kan pulmoner arterden alınır. Buradaki kan vücutta oksijen tutma kapasitesine sahip tüm sistemik kapiller ağı geçen, sol ventrikülde tamamen karışan ve tek oksihemoglobin saturasyonu olan kandır (121). "Mixed" venöz oksijen saturasyonunun izlemi hem yetersiz doku kanlanmasının tanınmasında hem de yetersiz doku kanlanmasına yönelik olarak uygulanan tedaviye cevabın izlenmesinde kullanılabilir.

2.3.1. Erişkin çalışmalarında venöz oksijenasyon

Erişkin çalışmalarında miyokard infarktüsünde düşük SvO_2 'nin var olan ya da yeni gelişmekte olan kalp yetmezliğinin belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (122). Kardiyopulmoner hastalıklarda, septik şokta, kardiyojenik şokta ve kardiyovasküler cerrahi sonrası hastalarda düşük SvO_2 kötü prognoz ile ilişkilidir (121, 123, 124).

Bu bulgulara dayanarak erişkinlerde SvO_2 'nin devamlı ölçümü için fiberoptik pulmoner arter kateterleri geliştirilmiştir. Ancak pulmoner arter kateterizasyonu pahalı ve riskleri olan bir yöntemdir. Erişkinlerde superior vena kava yoluyla santral venöz kateterizasyon daha kolay ve güvenli bir yoldur. Bu yolla santral venöz oksijen saturasyonu ($ScvO_2$) ölçülmüş olur. Ancak kritik hastalarda bu

parametrenin SvO₂'nin doğrudan bir yansıması olduğu konusunda şüpheler vardır. Santral venöz oksijen saturasyonu ve SvO₂ arasındaki fizyolojik fark sabit değildir ve genel anestezi, ağır kafa travması, şokta kanın yeniden dağılımı ve hücre ölümüne bağlı mikrosirküluar şant gibi durumlardan etkilenebilir (125).

Venöz oksijen saturasyonları değişik organ sistemlerinde farklılık gösterir. Çünkü değişik organlar değişik miktarlarda oksijen tutarlar. Bu nedenle venöz oksijen saturasyonu ölçümün yapıldığı yere bağlıdır. Sağlıklı erişkinlerde inferior vena kava oksijen saturasyonu süperior vena kava oksijen saturasyonundan yüksektir. Çünkü vücudun alt kısmında üst kısmına göre daha az oksijen tutulur. Pulmoner arter superior ve inferior vena kavadan gelen kanın karışımı olduğu için SvO₂ superior vena kava oksijen saturasyonundan %2-3 daha yüksektir (125, 126).

Vücudun alt kısmında daha az oksijen tutulmasının ana nedeni inferior vena kavaya drene olan vasküler dolaşımın çoğunun kan akımını oksidatif olmayan fosforilasyon gereksinimlerini karşılamak için kullanmasıdır (örneğin renal kan akımı, portal kan akımı, hepatik kan akımı gibi). Ancak tüm vücut sağlanan/gereksinim duyulan oksijen oranı değiştiğinde ScvO₂ ve SvO₂ paralel değişir. Santral venöz oksijen saturasyonu ve SvO₂'nin absolut değerleri arasındaki fark şok durumunda değişir. Septik şokta ScvO₂, SvO₂'ni yaklaşık %8 geçer. Kardiyojenik ya da hipovolemik şok sırasında mezenterik ve renal kan akımları düşer. Bunu bu organlarda oksijen tutulumunda artış izler. Septik şokta gastrointestinal sistemin bölgesel oksijen tüketimi ve bu sebepten bölgesel oksijen tutulumu, artmış bölgesel kan akımına rağmen artar. Diğer yandan serebral kan akımı şokta bir süre daha sağlanır. Bu ScvO₂'da SvO₂'na göre belirgin düşüşün daha az olması ve gecikmesine neden olur. Dolayısı ile şok durumunda bu iki parametre arasındaki korelasyon bozulur. Bu nedenle bazı yazarlar şok durumunda ScvO₂'nin SvO₂'ni yansıtmadığını söylerler. Santral venöz oksijen saturasyonunun kardiyosirküluar durumu değerlendirmede tek başına değil doku kanlanmasını yansıtan diğer parametrelerle birlikte kullanılması önerilir (125-127).

Rivers ve ark. ağır sepsis ve septik şoku olan erişkin hastalarda yaptıkları prospektif randomize çalışmada santral venöz basıncın 8-12 mmHg'nın üzerinde, ortalama arter basıncının 65 mmHg'nın üzerinde, idrar çıkışının 0,5 ml/kg/st'in

üzerinde tutulmasına ek olarak ScvO₂'nin %70'in üzerinde tutulmasının mortalitede %15 azalma sağladığını göstermişlerdir (126).

“Mixed” venöz oksijen satürasyonu için sistemik olarak dağıtılan ve gereksinim duyulan oksijen arasındaki dengeyi yansıtan normal sınır %75'tir (126) (Tablo 2.1.).

Tablo 2.1. “Mixed” venöz oksijen satürasyonunun sınırları (126).

| SvO₂ düzeyi | Sonuç |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SvO ₂ >%75 | Normal oksijen tutulumu Sağlanabilen oksijen> Gereksinim duyulan oksijen |
| %75>SvO ₂ >%50 | Oksijen tutulumunun telafi edilmesi Oksijen gereksiniminin artması/sağlanabilen oksijenin azalması |
| %50>SvO ₂ >%30 | Oksijen tutulumunun bitmesi Laktik asidozun başlangıcı Sağlanabilen oksijen< Gereksinim duyulan oksijen |
| %30>SvO ₂ >%25 | Ağır laktik asidoz |
| SvO ₂ <%25 | Hücre ölümü |

SvO₂: “mixed” venöz oksijen satürasyonu

Genellikle oksijen tüketimi oksijen sunumundan bağımsızdır. Çünkü dokular oksijen sunumu azaldığında oksijen tutulumunu arttırarak oksijen gereksinimini karşılayabilirler. Fakat bu mekanizma kısıtlıdır. Oksijen sunumu bozulduğunda ya da sistemik oksijen gereksinimi sağlanabilen oksijenden fazla olduğunda SvO₂ düşer ve bu durumda oksijen tüketimi oksijen sunumuna bağımlı hale gelir. Telafi edici mekanizmalar kullanıldıktan sonra SvO₂ halen düşük olduğunda doku hipoksisi oluşur ve serum laktat düzeylerinde artış gözlenir. Böylece SvO₂ ve ScvO₂'daki düşme artmış metabolik stresi yansıtır. Çünkü vücudun oksijen gereksinimi dağıtılan oksijen tarafından tam olarak karşılanamamıştır.

Düşük SvO₂'nin pekçok nedeni vardır. Oksijen sunumu artmış oksijen tüketimini karşılayacak kadar artmamıştır veya oksijen sunumu ya arteriyel oksijen içeriğinin ya kalp debisinin ya da her ikisinin birden düşmesiyle azalmıştır. Artan oksijen tüketimine normal kardiyovasküler cevap oksijen tutulumunun ve kardiyak

debinin artmasıdır. Böylece SvO₂ egzersiz sırasında oksijen sunumu artmış olmasına rağmen düşer. Bu nedenle SvO₂ ya da ScvO₂'daki düşüş her zaman doku hipoksisi olduğu anlamına gelmez. Düşüşün derecesi stres altındaki fizyolojik rezervlerin boyutuna işaret eder (Tablo 2.1.).

Diğer yönlerden sağlıklı bireylerde SvO₂ belirli bir süre %75'ten %30-40'lara düştüğünde anaerobik metabolizma oluşabilirken kronik kalp yetmezliği olan hastalar SvO₂'nin bu düşük değerlerinde doku hipoksisi bulguları olmadan yaşayabilirler. Çünkü bu hastalar daha yüksek oksijen tutulumuna uyum sağlamışlardır. Bu hastalar oksijen tüketimlerini sadece sınırlı bir derecede yükseltebilirler. Çünkü bu hastaların oksijen tutulumları kalp debileri gibi sınırdadır (126).

Kritik hastaların başlangıç tedavisinde kan basıncı, kalp hızı, idrar çıkışı ve santral venöz basınç yol göstericidir. Bu parametrelerin normal hale getirilmesine rağmen kardiyovasküler sistem metabolik gereksinimi karşılamada yetersiz kalırsa yaygın doku hipoksisi halen devam edebilir. Aralıksız devam eden doku hipoksisi çoklu organ yetmezliğinin gelişmesinde en önemli faktördür. "Mixed" venöz oksijen saturasyonunun izlemi kritik hastaların tedavisi sırasında oksijen sunumu ve kullanımı arasındaki dengenin anlaşılmasında kullanılabilir. Ancak erişkin hastalarda SvO₂'nin ölçümü için pulmoner arter kateteri yerleştirilmesi gerektiğinden yarar/zarar oranının iyi değerlendirilmesi gerekir (126).

2.3.2. Yenidoğan bebeklerde venöz oksijenasyonun değerlendirilmesi

Yenidoğan bebeklerde hem hipoksinin hem de hiperoksinin zararlı etkileri nedeniyle doku oksijenizasyon durumu hakkında bilgi edinmek çok önemlidir. Oksijenin sınırsız kullanımı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde prematüre retinopatisine ve bronkopulmoner displaziye neden olurken, oksijenin yokluğu ölümlle sonuçlanabilir. Oksijenin kronik eksikliği ise nörogelişimsel sorunlara neden olabilir. Oksijenasyonun değerlendirilmesi ve tedavi ile ilgili kararlar yenidoğanlarda sıklıkla arter kan gazı ölçümleri ile verilir. Ancak bu yaklaşım en uygun oksijen durumunu ayarlama yetersizdir. Bu nedenle venöz oksijen ölçümlerinin kullanılması önerilmiştir (13-17).

O'Connor ve ark. RDS nedeniyle mekanik ventilasyon uygulanan, umbilikal arter ve sağ atriyum kateterizasyonu yapılmış, doğum sonrası 1-3 günlük 18 bebekte

yaptıkları araştırmada ortalama SvO₂'nu %83,3 bulmuşlardır. Bu alışma ile hasta yenidoğanlarda santral venöz oksijenizasyon ölçümünün, yenidoğanın sağlanabilen oksijen ve gereksinim duyulan oksijen durumunu tek başına arteriyel oksijenizasyon ölçümünden daha doğru şekilde yansıttığı gösterilmiştir (14).

Respiratuvar distres sendromunun akut fazından sonra oda havası soluyan 10 preterm bebekte yapılan bir araştırmada umbilikal ven yoluyla sağ atriyuma yerleştirilen fiberoptik kateter ile devamlı santral venöz oksijen satürasyonu ölçümü yapılmıştır. On hastanın yedisinde santral venöz oksijen satürasyonu arteriyel oksijen satürasyonu ile anlamlı olarak korale bulunmuştur. Bu çalışmada oda havası soluyan preterm bebeklerde santral venöz oksijen satürasyonu %65-%82 (5. ve 95. persentil) olarak verilmiştir. Buna karşılık gelen arteriyel oksijen satürasyonu %86 ve üzerinde bulunmuştur. Santral venöz oksijen satürasyonu değerlerinin hastaların çoğunda arteriyel oksijen satürasyonları ile korale olduğu söylenmiştir (16).

Yenidoğan hayvan modelinde sağ atriyumdan SvO₂ ölçümünün, havayolu basıncı ya da hipovoleminin oksijen taşınması üzerine olan etkisini değerlendirmede, tek başına arteriyel oksijen satürasyonunun kullanılmasından daha iyi bir yol olduğu gösterilmiştir (17).

“Mixed” venöz oksijen satürasyonu ölçümü için standart kan alınma yeri olan pulmoner arterin ya da sağ atriyumun kateterizasyonu yenidoğanlarda zor ve tehlikeli bir işlem olması nedeniyle rutin olarak uygulanamaz (22, 128). Yine erişkinlerden farklı olarak yenidoğanlarda erken dönemde var olan intrakardiyak şantlar da SvO₂'nun bu bölgelerden ölçümünün anlamını bozabilir.

Erişkinlerden farklı olarak yenidoğan yoğun bakım hastalarında gerek izlem gerekse tedavi uygulamaları için umbilikal ven kateterizasyonu sıklıkla uygulanmaktadır. Ucu inferior vena kavaya yerleştirilen umbilikal ven kateteri santral venöz oksijenizasyonun değerlendirilmesine olanak tanır.

Umbilikal ven kateteri yoluyla inferior vena kavadan venöz oksijen ölçümünün basit ve güvenli bir yol olduğu ve kritik hasta yenidoğanlarda doku oksijenizasyonu ile ilgili bilgi sağladığı Plotz ve ark. tarafından gösterilmiştir. Inferior vena kava ölçümleri yenidoğan döneminde intrakardiyak şantlardan etkilenmemesi bakımından da avantaj oluşturmaktadır (21, 22). Plotz ve ark.'nın

çalışmasında umbilikal ven yoluyla inferior vena kava kateterizasyonu işleminin başarılabılme oranı %81 olarak verilmiştir (22).

“Mixed” venöz oksijen satürasyonu ve doku oksijenasyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla 10-14 günlük domuz yavrularında yapılan bir çalışmada SvO₂'daki ileri derecedeki düşüklük (<%15) ile dokularda kısıtlı oksijen metabolizmasının gelişebileceği gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada SvO₂ için verilen eşik değer yenidoğanlarda kullanılamaz (19).

Kardiyak cerrahi sonrası yenidoğanlarda superior vena kavadan yapılan oksimetrik değerlendirmede anaerobik eşik değer olarak %30 belirlenmiştir. Santral venöz oksijen satürasyonunun bu değerin üzerinde tutulmasının mortaliteyi azalttığı gözlenmiştir (129).

2.3.3. Bölgesel oksijen tutulumu (FOE) ve şant indeksi (SI)

Doku oksijenasyonu oksijen sunumu (DO₂) ve oksijen tüketimi (VO₂) arasındaki dengeyi yansıtır. Normalde DO₂ düzeyindeki değişiklikler VO₂'yi değiştirmez. Yani tüketim sunumdan bağımsızdır. Ancak DO₂ kritik bir düzeyin altına düştüğünde oksijen tüketimi sunuma bağımlı hale gelir. DO₂ ve VO₂ arasındaki denge FOE ile temsil edilir:

$$FOE=VO_2 / DO_2$$

DO₂, hemoglobin (Hb) akımı ve arteriyel oksijen satürasyonundan (SaO₂) hesaplanabilir:

$$DO_2=Hb \text{ akımı} \times 4 \times SaO_2$$

Her bir mol hemoglobin dört mol oksijen taşır. Çözünmüş oksijen miktarı hemoglobin ile taşınan oksijen miktarının yanında ihmal edilebilir düzeydedir.

VO₂ Hb akımı, SaO₂ ve venöz oksijen satürasyonundan (SO₂) hesaplanabilir:

$$VO_2=Hb \text{ akımı} \times 4 \times (SaO_2 - SO_2)$$

Sonuç olarak FOE aşağıdaki eşitlikten hesaplanabilir:

$$FOE=(SaO_2 - SO_2) / SaO_2$$

Bu eşitliğe göre doku oksijen tüketiminin sabit olduğu durumda dokulara oksijen sunumu azalır FOE yükselir, yani doku oksijen tutulumu artmıştır (18).

Erişkinlerde FOE'nun normal sınırları 0,22-0,30 olarak tanımlanmıştır (130). Prematüre bebeklerde yapılan bir araştırmada FOE ortalama 0,21 bulunmuş, 5. ve 95.

persentil değerleri 0,15 ve 0,29 olarak bildirilmiştir (16). Bu değerler oksijen sunumunun oksijen tüketiminden yaklaşık 4-5 kat fazla olduğu anlamına gelir. Artmış FOE oksijen tüketimi ve oksijen sunumundaki dengesizliği bir dereceye kadar telafi edebilir.

şant indeksi $100 \times \frac{(100 - SaO_2)}{(100 - SvO_2)}$ formülü ile hesaplanır ve venoarteriyel karışımın bir işareti olarak kullanılır. Pulmoner venöz karışım arteriyel ve “mixed” venöz kanın karışımının derecesini yansıtır (16, 23). Akut pulmoner yetmezliği olan, mekanik olarak ventile edilen erişkinlerde SI'nin yaklaşık %11-46 düzeylerinde seyrettiğini gösteren çalışmalar vardır (23, 24). Oda havası soluyan prematüre bebeklerde SI ortalama %24 bulunmuş, 5. ve 95. persentiller %7 ve %53 olarak bildirilmiştir (16). Duktal ya da atriyal şantı olmayan, mekanik olarak ventile prematüre bebeklerde SI %6-49 arasında seyretmiştir (25).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

Çalışmaya Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Haziran 2007 ile Aralık 2008 tarihleri arasında yatırılarak izlenen, hastanemizde doğan veya yaşamın ilk 12 saati içinde hastanemize gelen, klinik izlem ve tedavi amacı ile umbilikal arter ve ven kateterizasyonu yapılması zorunluluğu bulunan hastalar dahil edildi. Hastaların veli/vasisinden olur alındı (Etik Kurul Onayı, Sayı: 2007/AP-815).

Umbilikal arter kateterizasyonu için FG 3,5 kateter kullanıldı. Kateter yerleşim uzunluğu için bebeğin vücut ağırlığının kullanıldığı $3 \times \text{Ağırlık(kg)} + 9$ formülü ile üst seviye yerleşim (T6-T10) uygulandı. Kateter ucu işlem sonrası çekilen ön-arka akciğer grafisi ile değerlendirildi, kateter ucunun T10-L3 seviyesinde olduğunun görülmesi durumunda L3-L4 seviyesine gelene kadar geri çekilerek alt seviye yerleşimde tespit edildi.

Umbilikal ven kateterizasyonu için FG 4 çift lümenli kateter kullanıldı. Kateter yerleşim uzunluğu için $(3 \times \text{Ağırlık(kg)} + 9) / 2 + 1$ formülü kullanıldı. Kateter ucunun, işlem sonrası çekilen ön-arka ve yan akciğer grafileri ile değerlendirilerek inferior vena kavada olup olmadığına bakıldı. Kateter ucunun kalpte olduğu görülen durumlarda kateter geri çekilerek yeni pozisyon yeni bir ön arka grafi ile saptandı. Kateter ucunun inferior vena kavada olmadığı veya yanlış yönlendiği durumlarda hasta çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilmiş olmasına rağmen, ilk 72 saatlik süre içerisinde umbilikal venden kan gelmeyen/umbilikal ven kateteri tıkanan hastaların kateterleri çekilerek bu hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Her iki kateter uygun yerde tespit edilip hasta stabilize olduktan sonraki ilk değerlendirmeden başlanarak doğum sonrası 12., 24., 36., 48. ve 72. saatlerde, toplam altı kez olmak üzere, umbilikal arter ve venden eş zamanlı kan gazları ölçümü yapıldı. Eş zamanlı klinik değerlendirme, saatlik idrar çıkarımı ve aldığı ilaçlar kaydedildi. Ayrıca 24. 48. ve 72. saatlerde tam kan sayımı ve biyokimya değerleri çalışıldı.

Kan gazı ölçümleri için heparin ile yıkanmış 2 ml'lik iki ayrı enjektör kullanılarak 0,5'er ml kan örneği alındı. Tam kan sayımı için

“ethylenediaminetetraacetic acid” (EDTA) içeren tüpe 0,5 ml kan alındı. Biyokimya değerleri için düz tüpe 1 ml örnek alındı.

Kan gazı analizleri “Gem Premier 3000 Blood Gas/Electrolyte Analyzer Model 5700” ile yapıldı.

Kan gazı örneği alınma işlemi sırasında hastanın sakin olmasına dikkat edildi. Hastalardan standart bakım koşulları için gereken kan örnekleri çalışma için alınacak örneklerin saatlerine denk getirilerek, acil durumlar dışında ek kan alınmamasına özen gösterildi.

Her ölçüm için “ $DSO_2=SaO_2-SvO_2$ ”, “ $FOE=(SaO_2-SvO_2)/SaO_2$ ” ve “ $SI=100x\{(100-SaO_2)/(100-SvO_2)\}$ ” hesaplandı.

Her hastanın adı-soyadı, dosya numarası, gebelik yaşı, doğum tarihi ve saati, doğum ağırlığı, cinsiyeti, antenatal steroid alıp almadığı, sürfaktan verilip verilmediği ve doz sayısı not edildi.

Her hasta için toplam altı kez bakılan kan gazı ölçümü öncesinde fizik incelemeleri yapıldı. Fizik incelemede hastanın genel durumu (iyi/kötü), periferik dolaşımı (iyi/kötü), üfürümü olup olmadığı, artmış nabız basıncı (>30 mmHg) ya da hiperaktif prekordiyal pulsasyon bulunup bulunmadığı, hipotansiyonunun olup olmadığı, bir önceki ölçümden itibaren ventilasyon parametrelerinde kötüleşme olup olmadığı (En yüksek inspirasyon basıncının (PIP) 2 cmH₂O’dan fazla, FiO₂’nin 0,2’den fazla artırılması gerekliliği), klinik olarak çekilme gereksinimi doğmuş olan hastalarda telekardiyografide pulmoner konjesyon ya da kardiyomegali (kardiyotorasik oran>%60) bulgusunun olup olmadığı, kalp tepe atım hızı, kan basıncı ve pulse oksimetre ile oksijen saturasyonu kaydedildi.

Doğum sonrası 72 saatten önce klinik olarak PDA şüphesi olan hastalarda 72 saatten önce ekokardiyografi ile duktus varlığı gösterildiyse tedavi başlandı. Klinik olarak PDA şüphesi olmayan bebeklere 72. saatten sonra ekokardiyografik inceleme yapıldı. Ekokardiyografik incelemede duktus çapı bebeğin kg olarak ağırlığı başına mm olarak not edildi ve LA:AO kaydedildi. İbuprofen tedavisi enteral beslenmeye başlanan bebeklere oral yolla ilk gün için 10 mg/kg’dan sonraki iki gün için 5 mg/kg’dan günde tek doz olacak şekilde toplam üç gün verildi. Diğer bebeklere intavenöz yolla aynı doz ve sürede tedavi uygulandı.

İstatistiksel analiz için “SPSS 11.0 for Windows” paket programı kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk vaka sayısı 30’un altında olduğu için **Shapiro-Wilk testi** ile değerlendirildi. İkinci ölçüm *arteriyel baz fazlası*, üçüncü ölçüm *sistolik kan basıncı* ve altıncı ölçüm *arteriyel laktat* değişkenleri dışındaki tüm değişkenlerin normal dağılıma uyduğu görüldü. Her bir gruptaki vaka sayısı 20’nin altında olduğu için duktus tedavisi alan ve almayan gruplarda ortalamalar arasındaki farkın anlamlılığı **Mann-Whitney U testi** ile karşılaştırıldı. *LA:AO* ve *duktus çapı* ile ilk ölçüm *DSO₂*, *alt vücut FOE* ve *SI* arasındaki bağıntı **Pearson korelasyon analizi** ile değerlendirildi. Her ölçüm için *DSO₂*, *FOE*, *SI*, *arteriyel laktat*, *arteriyel baz fazlası*, *nabız*, *sistolik kan basıncı*, *diyastolik kan basıncı* ve *ortalama kan basıncı* çok değişkenli varyans analizi “**Multivariate ANalysis Of VAriance**” (**MANOVA**) ile karşılaştırıldı. Değişkenlerin her biri için çok değişkenli varyans analizinin bir parçası olarak tek değişken p değeri hesaplandı (“**significance of univariate tests**”). *Duktus çapı*, *LA:AO* ve ilk ölçüm *SI*’nin tedavi edilen hastalardaki eşik değerlerini belirlemek için “**Receiver Operating Characteristic (ROC) curve**” kullanıldı. Birinci ölçümdeki *nabız*, *ortalama kan basıncı*, *arteriyel laktat*, *arteriyel baz fazlası* ve *SI* parametrelerinin tedavi gerektiren duktusu öngörmedeki etkisi **lojistik regresyon analizi** ile ölçüldü. $P < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 13 (%48,1)'ü kız, 14 (%51,9)'ü erkek olmak üzere toplam 27 bebek dahil edildi. Bu bebeklerin gebelik haftası ortalaması $28,15 \pm 2,78$ (24-34) hafta, median 28 hafta, doğum ağırlığı ortalaması 1160 ± 336 (540-1860) gram, median 1160 gramdı. İki bebek başka merkezde doğup 12. saatten önce hastanemize getirildi. Diğer bebekler hastanemizde doğdu.

Ekokardiyografik incelemelerinde hemodinamik olarak anlamlı duktusu saptanan 11 (%41) hastaya ilk 72 saatte ibuprofen tedavisi başlandı. On altı (%59) bebek ibuprofen tedavisi almadı.

Tedavi alan bebeklerin gebelik haftası ortalaması $27,00 \pm 2,97$ (24-32) hafta, median 26 hafta, doğum ağırlığı ortalaması 1046 ± 409 (540-1730), median 950 gramdı. Tedavi almayan bebeklerin gebelik haftası ortalaması $28,94 \pm 2,43$ (24-34) hafta, median 28,5 hafta, doğum ağırlığı ortalaması 1239 ± 261 (770-1860) gram, median 1240 gramdı.

Tedavi başlanan 11 bebeğin 6 (%55)'sı kız, 5 (%45)'i erkekti. Tedavi almayan 16 bebeğin 7 (%44)'si kız, 9 (%56)'u erkekti.

Tedavi alan 11 hastanın 3 (%27)'üne doğum sonrası birinci günde, 3 (%27)'üne ikinci günde, 5 (%46)'ine üçüncü günde ekokardiyografik inceleme yapıldı. Tedavi verilmeyen 16 hastanın 1 (%6)'ine doğum sonrası birinci günde, 1 (%6)'ine ikinci günde, 14 (%88)'üne doğum sonrası üçüncü günden sonra ekokardiyografik inceleme yapıldı. İlk 72 saatte duktus tedavisi başlanan 11 hastanın 3 (%27)'üne 12-24 saatte, 1 (%9)'ine 24-36 saatte, 2 (%18)'sine 36-48 saatte, 5 (%46)'ine 48-72 saatte tedavi başlandı.

Duktus tedavisi verilen 11 bebeğin tamamı antenatal steroid almıştı. Duktus tedavisi verilmeyen 16 bebeğin 9 (%56)'u antenatal steroid almış, 7 (%44)'si antenatal steroid almamıştı.

Duktus tedavisi verilen 11 bebeğin 10 (%91)'u en az bir doz sürfaktan almış, 1 (%9)'i sürfaktan tedavisi almamıştı. Duktus tedavisi almayan 16 bebeğin 11 (%69)'i en az bir doz sürfaktan almış, 5 (%31)'i sürfaktan tedavisi almamıştı.

Duktus çapı ortalaması tedavi alan grupta $2,1\pm 0,8$ (1,2-3,7) mm/kg, tedavi almayan grupta $0,7\pm 0,9$ (0-2,9) mm/kg idi. Aradaki fark anlamlı bulundu ($p=0,001$). LA:AO tedavi alan grupta $1,41\pm 0,33$ (1,07-1,90), tedavi almayan grupta $1,11\pm 0,19$ (0,86-1,51) idi. Aradaki fark anlamlı bulundu ($p=0,02$).

Tüm grupta ve tedavi alan ve almayan gruplarda inferior vena kava oksijen satürasyonu ortalamalarının saatler içindeki değişimi tablo 4.1.'de verildi. Tedavi alan ve almayan gruplarda inferior vena kava oksijen satürasyonları farklı bulunmadı.

Tablo 4.1. Tüm grupta ve tedavi alan ve almayan gruplarda inferior vena kava oksijen satürasyonu ortalamalarının saatler içindeki değişimi.

| | Tüm grupta IVC O₂ Satürasyonu (%) Ort±SD (En küçük-En büyük; Ortanca) | Tedavi almayan grupta IVC O₂ Satürasyonu (%) Ort±SD (En küçük-En büyük; Ortanca) | Tedavi alan grupta IVC O₂ Satürasyonu (%) Ort±SD (En küçük-En büyük; Ortanca) |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| İlk ölçüm | 79,9±13,4 (53-99; 83) | 77,1±14,9 (53-99; 77) | 83,7±10,7 (62-97; 86) |
| 12. saat | 67,3±19,1 (32-97; 72) | 65,2±18,2 (32-87; 72) | 70,5±20,9 (33-97; 72) |
| 24. saat | 70,6±18,6 (31-99; 72) | 70,4±16,8 (35-92; 73) | 70,8±21,9 (31-99; 72) |
| 36. saat | 75,4±16,5 (26-97; 72) | 77,6±13,3 (49-96; 75,5) | 72,4±20,6 (26-97; 68) |
| 48. saat | 67,6±16,8 (39-98; 66) | 69,4±16,5 (40-98; 68,5) | 64,9±17,8 (39-95; 61) |
| 72. saat | 64,8±17,2 (36-96; 60) | 63,2±17,4 (36-92; 60,5) | 66,7±17,6 (43-96; 60) |

IVC: İnförör vena kava

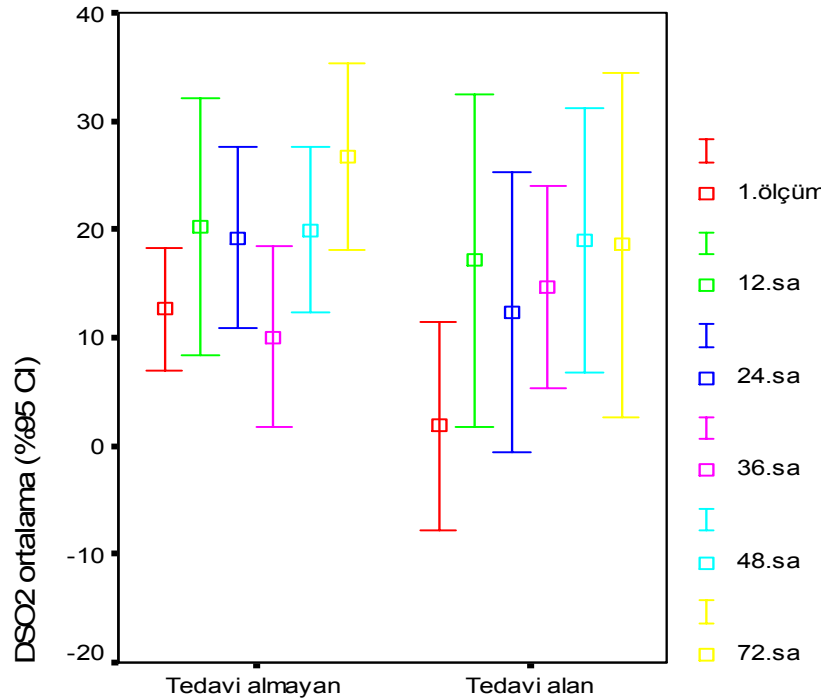
Tüm grupta ve tedavi alan ve almayan gruplarda DSO₂ ortalamalarının saatler içindeki değişimi tablo 4.2.'de verildi. Tedavi alan grupta ilk ölçüm DSO₂ tedavi almayan gruba göre anlamlı olarak düşüktü ($P=0,034$).

Tablo 4.2. Tüm grupta ve tedavi alan ve almayan gruplarda DSO₂ ortalamalarının saatler içindeki değişimi.

| | Tüm grupta DSO ₂ Ort±SD (En küçük-En büyük; Ortanca) | Tedavi almayan grupta DSO ₂ Ort±SD (En küçük-En büyük; Ortanca) | Tedavi alan grupta DSO ₂ Ort±SD (En küçük-En büyük; Ortanca) |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| İlk ölçüm | 7,9±12,3 (-20-29; 7) | 12,6±9,3 (0-28; 12) | 1,9±13,4* (-20-29; 2,5) |
| 12. saat | 19,0±20,9 (-28-66; 16) | 20,3±21,3 (-28-64; 20) | 17,1±21,4 (-5-66; 11,5) |
| 24. saat | 16,4±17,2 (-22-50; 15) | 19,3±15,7 (-6-50; 17) | 12,4±19,2 (-22-44; 15) |
| 36. saat | 11,9±14,9 (-35-35; 9) | 10,1±15,6 (-35-33; 9) | 14,6±13,9 (-3-35; 18) |
| 48. saat | 19,6±15,7 (-7-46; 19) | 19,9±14,4 (0-46; 16,5) | 19,0±18,1 (-7-45; 21) |
| 72. saat | 23,1±19,3 (-13-53; 27) | 26,6±14,9 (-1-53; 27,5) | 18,6±23,8 (-13-52; 12) |

DSO₂: Arteriyel oksijen satürasyonu ve inferior vena kava oksijen satürasyonu arasındaki fark
* $P=0,034$

Tedavi alan ve almayan gruplarda DSO₂ ortalamalarının saatler içindeki değişimi grafik 4.1.da gösterildi.



Grafik 4.1. Tedavi alan ve almayan gruplarda DSO₂ ortalamalarının saatler içindeki değişimi.

Tüm grupta ve tedavi alan ve almayan gruplarda alt vücut FOE ortalamalarının saatler içindeki değişimi tablo 4.3.'de verildi. Tedavi alan grupta ilk ölçüm alt vücut FOE tedavi almayan gruba göre anlamlı olarak düşüktü ($P=0,03$).

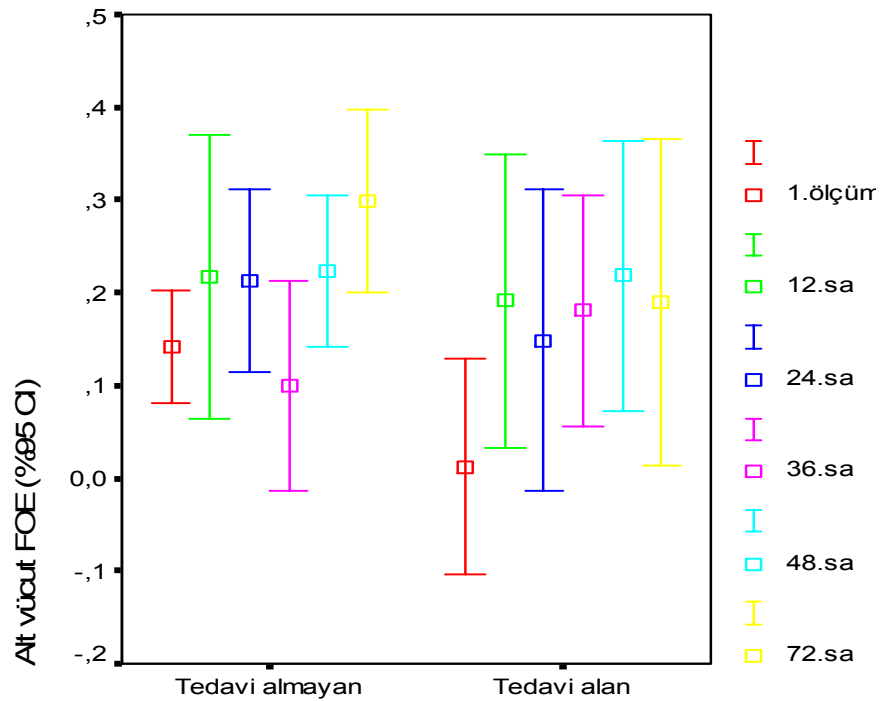
Tablo 4.3. Tüm grupta ve tedavi alan ve almayan gruplarda alt vücut FOE ortalamalarının saatler içindeki değişimi.

| | Tüm grupta FOE Ort±SD (En küçük-En büyük; Ortanca) | Tedavi almayan grupta FOE Ort±SD (En küçük-En büyük; Ortanca) | Tedavi alan grupta FOE Ort±SD (En küçük-En büyük; Ortanca) |
|------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| İlk ölçüm | 0,09±0,14 (-0,29-0,31; 0,09) | 0,14±0,10 (0,00-0,31; 0,13) | 0,01±0,16* (-0,29-0,29; 0,03) |
| 12. saat | 0,21±0,25 (-0,53-0,67; 0,21) | 0,22±0,28 (-0,53-0,67; 0,21) | 0,19±0,22 (-0,06-0,67; 0,17) |
| 24. saat | 0,19±0,21 (-0,30-0,59; 0,20) | 0,21±0,19 (-0,09-0,59; 0,18) | 0,15±0,24 (-0,30-0,59; 0,20) |
| 36. saat | 0,13±0,20 (-0,57-0,54; 0,09) | 0,10±0,21 (0,57-0,40; 0,09) | 0,18±0,19 (-0,03-0,54; 0,21) |
| 48. saat | 0,22±0,18 (-0,11-0,54; 0,22) | 0,22±0,15 (0,00-0,54; 0,21) | 0,22±0,22 (-0,11-0,54; 0,27) |
| 72. saat | 0,25±0,22 (-0,16-0,59; 0,27) | 0,29±0,17 (-0,01-0,59; 0,29) | 0,19±0,26 (-0,16-0,55; 0,13) |

FOE: Bölgesel oksijen tutulumu

* $P=0,030$

Tedavi alan ve almayan gruplarda alt vücut FOE ortalamalarının saatler içindeki değişimi grafik 4.2'de gösterildi.



Grafik 4.2. Tedavi alan ve almayan gruplarda alt vücut FOE ortalamalarının saatler içindeki değişimi.

Tüm grupta ve tedavi alan ve almayan gruplarda SI ortalamalarının saatler içindeki değişimi tablo 4.4'te verildi. Tedavi alan grupta ilk ölçüm SI tedavi almayan gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($P=0,006$).

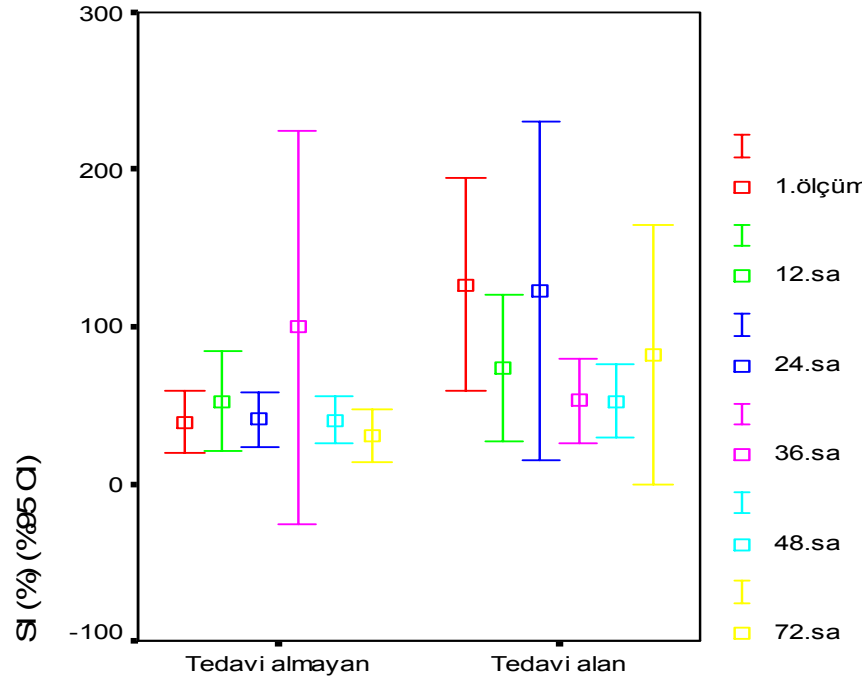
Tablo 4.4. Tüm grupta ve tedavi alan ve almayan gruplarda SI ortalamalarının saatler içindeki değişimi.

| | Tüm grupta SI (%) Ort±SD (En küçük-En büyük; Ortanca) | Tedavi almayan grupta SI (%) Ort±SD (En küçük-En büyük; Ortanca) | Tedavi alan grupta SI (%) Ort±SD (En küçük-En büyük; Ortanca) |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| İlk ölçüm | 77,48±78,97 (0,00-300,00; 52,27) | 39,51±32,83 (0,00-100,00;35,31) | 126,84±94,95* (14,29-300,00; 93,66) |
| 12. saat | 60,85±60,24 (1,49-247,37; 42,50) | 52,25±57,33(5,88-247,37;38,46) | 73,75±65,23 (1,49-225,00; 70,32) |
| 24. saat | 74,07±110,21(7,32-540,00; 37,21) | 40,85±31,79 (16,67-120,00; 27,64) | 122,39±160,39 (7,32-540,00; 52,38) |
| 36. saat | 80,57±181,99 (0,00-975,00; 36,84) | 99,44±235,37 (3,45-975,00; 32,35) | 53,12±40,24 (0,00-130,00; 43,75) |
| 48. saat | 45,53±30,39 (2,17-125,00; 46,15) | 40,67±27,39 (2,17-100,00; 43,49) | 52,61±34,39 (9,52-125,00; 46,15) |
| 72. saat | 53,41±85,98 (3,57-425,00; 26,53) | 30,78±29,24 (3,57-112,50; 25,77) | 82,21±122,48 (4,00-425,00; 29,41) |

SI: Şant indeksi

* $P=0,006$

Tedavi alan ve almayan gruplarda SI ortalamalarının saatler içindeki değişimi grafik 4.3'te gösterildi.

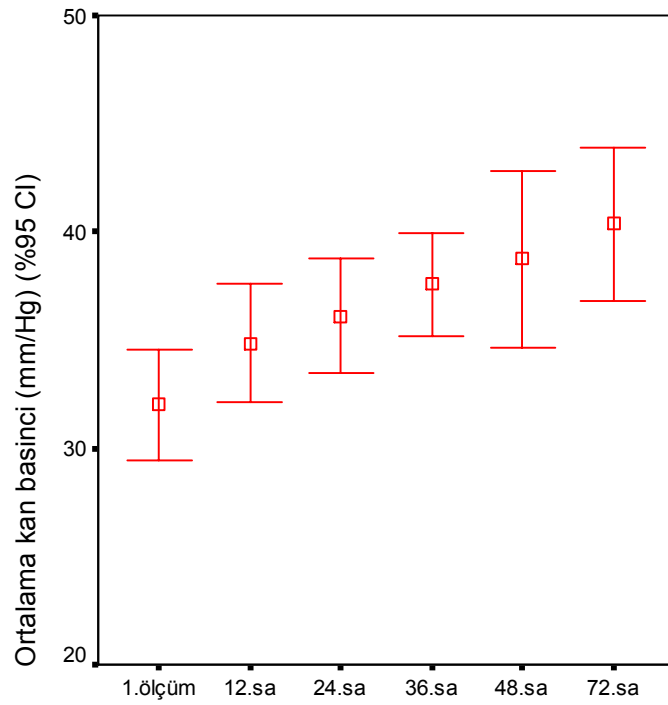


Grafik 4.3. Tedavi alan ve almayan gruplarda SI ortalamalarının saatler içindeki değişimi.

İlk ölçümün alınma saati tüm grupta ortalama $2,3 \pm 1,3$ saatti. Tedavi almayan grupta $2,5 \pm 1,5$ saat, tedavi alan grupta 2 ± 1 saatti. Aralarındaki fark anlamlı değildi.

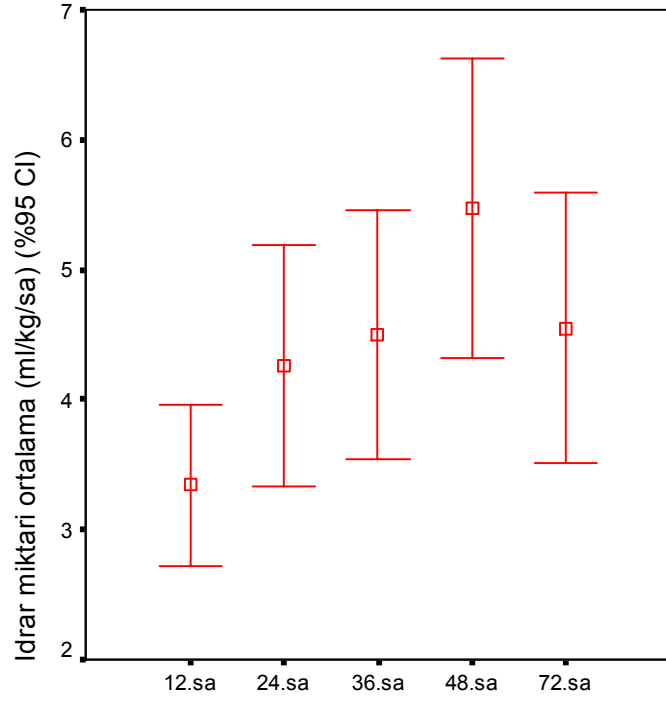
Tüm grupta LA:AO ile ilk ölçüm DSO_2 ($p=0,044$) ve alt vücut FOE ($p=0,025$) arasında ters yönde doğrusal, SI ($p=0,006$) ile doğrusal bağıntı bulundu. Tedavi alan grupta LA:AO ile ilk ölçüm DSO_2 ($p=0,041$) ve alt vücut FOE ($p=0,034$) arasında ters yönde doğrusal, SI ($p=0,014$) ile doğrusal bağıntı vardı.

Tüm grupta ilk üç günde ortalama kan basıncının değişimi grafik 4.4.'te gösterildi.



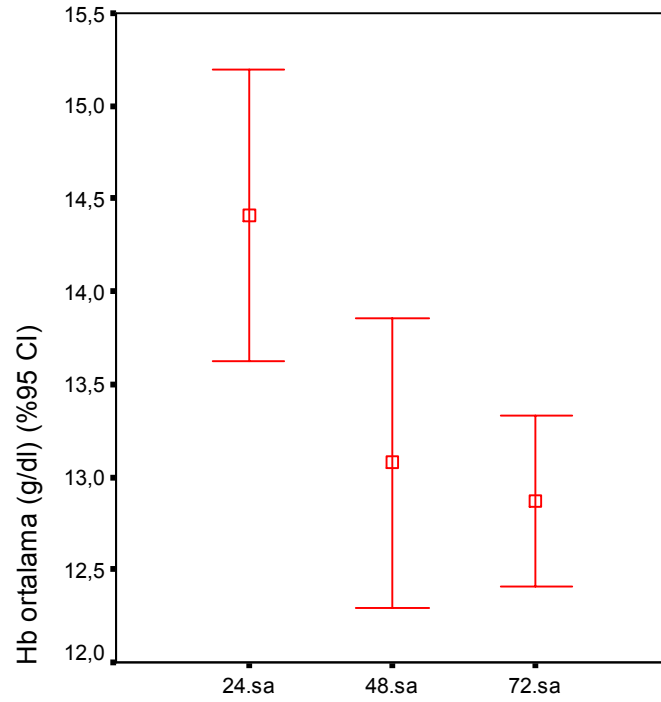
Grafik 4.4. Tüm grupta ilk üç günde ortalama kan basıncının değişimi.

Tüm grupta ilk üç günde idrar çıkışının değişimi grafik 4.5'te gösterildi.



Grafik 4.5. Tüm grupta ilk üç günde idrar çıkışının değişimi.

Tüm grupta ilk üç günde hemoglobindeki değişim grafik 4.6.'da gösterildi.



Grafik 4.6. Tüm grupta ilk üç günde hemoglobindeki değişim.

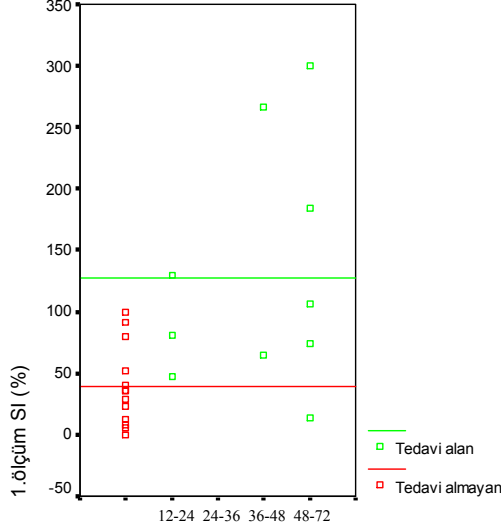
Tedavi alan ve almayan gruplarda DSO_2 , alt vücut FOE, SI, arteriyel laktat, arteriyel baz fazlası, nabız, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve ortalama kan basıncı değerleri MANOVA ile karşılaştırıldığında 12. saatte nabız ve 48. saatte kan basıncı ölçümlerinin tedavi gerektiren duktusta farklı parametreler olduğu görüldü (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Tedavi alan ve almayan gruplarda her ölçüm için DSO_2 , alt vücut FOE, SI, arteriyel laktat, arteriyel baz fazlası, nabız, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve ortalama kan basıncı değerlerinin MANOVA ile karşılaştırılması.

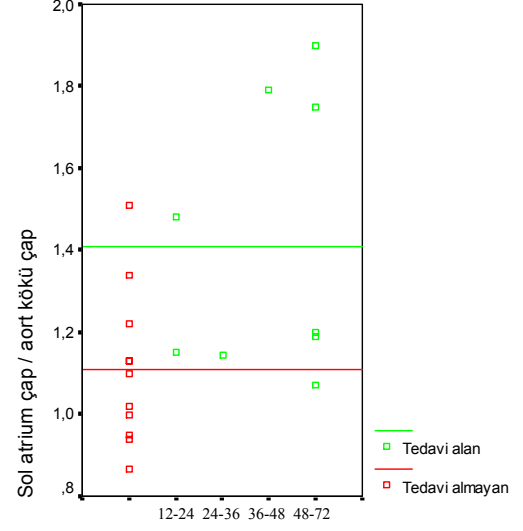
| | İlk ölçüm | 12. saat | 24.saat | 36.saat | 48.saat | 72.saat |
|-------------------------------|--------------|--------------|---------|---------|--------------|---------|
| DSO_2 | 0,039 | 0,812 | 0,259 | 0,492 | 0,072 | 0,405 |
| Alt vücut FOE | 0,036 | 0,805 | 0,387 | 0,460 | 0,082 | 0,295 |
| SI | 0,006 | 0,523 | 0,236 | 0,521 | 0,006 | 0,480 |
| Arteriyel laktat | 0,694 | 0,121 | 0,390 | 0,108 | 0,939 | 0,235 |
| Arteriyel baz fazlası | 0,302 | 0,069 | 0,053 | 0,305 | 0,966 | 0,822 |
| Nabız | 0,831 | 0,017 | 0,320 | 0,517 | 0,138 | 0,990 |
| Sistolik kan basıncı | 0,125 | 0,849 | 0,122 | 0,383 | 0,038 | 0,803 |
| Diyastolik kan basıncı | 0,104 | 0,851 | 0,180 | 0,165 | 0,004 | 0,180 |
| Ortalama kan basıncı | 0,126 | 0,811 | 0,134 | 0,472 | 0,034 | 0,185 |

DSO_2 : Arteriyel oksijen satürasyonu ve inferior vena kava oksijen satürasyonu arasındaki fark,
FOE: Bölgesel oksijen tutulumu, **SI:** Şant indeksi

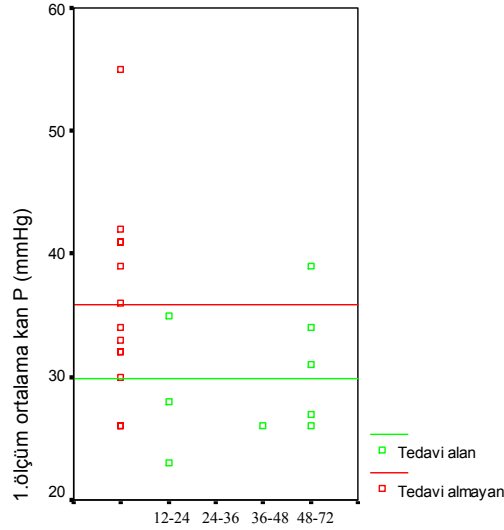
Patent duktus arteriozus tedavisi başlanma zamanı ile ilk ölçüm SI, LA:AO ve ilk ölçümde ortalama tansiyon sırasıyla grafik 4.7., grafik 4.8. ve grafik 4.9.'da verildi.



Grafik 4.7. Patent duktus arteriozus tedavisi başlanma saatine göre ilk ölçüm SI.

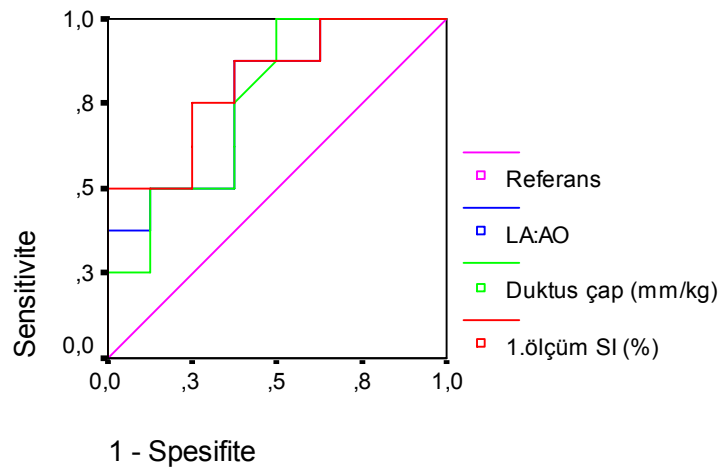


Grafik 4.8. Patent duktus arteriozus tedavisi başlanma saatine göre LA:AO.



Grafik 4.9. Patent duktus arteriozus tedavisi başlanma saatine göre ilk ölçüm ortalama kan basıncı.

Grafik 4.7, 4.8 ve 4.9'da yatay çizgiler ortalama değerleri göstermektedir.



Grafik 4.10. Tedavi gerektiren duktusun belirlenmesinde ilk ölçüm SI, duktus çapı (mm/kg) ve LA:AO için “ROC curve”. İlk ölçüm SI için AUC 0,81 ($p=0,036$); duktus çapı için AUC 0,76 ($p=0,083$); LA:AO için AUC 0,77 ($p=0,074$).

İlk ölçüm SI için %78 duyarlılık ve %82 özgüllük ile tedavi gerektiren duktusu belirlemede en iyi eşik değer %63 olduğu görüldü. Duktus çapı ölçümünün 1,5 mm/kg ve daha geniş olmasının tedavi gerektiren duktusu belirlemede duyarlılığı %75, özgüllüğü %63, LA:AO'nun 1,14 ve üzerinde olmasının tedavi gerektiren duktusu belirlemede duyarlılığı %88, özgüllüğü %63 idi.

Birinci ölçümde SI'nin nabız, ortalama kan basıncı, arteriyel laktat ve arteriyel baz fazlası parametrelerinden bağımsız olarak tedavi gerektiren duktusu öngörmeye anlamlı olduğu görüldü ($p=0,04$) (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Birinci ölçümdeki nabız, ortalama kan basıncı, arteriyel laktat, arteriyel baz fazlası ve SI parametrelerinin tedavi gerektiren duktusu öngörmedeki etkisinin lojistik regresyon analizi ile ölçülmesi.

| Birinci ölçüm | P | Olasılıklar oranı (OO) | OO için %95 CI | |
|-----------------------|--------------|------------------------|----------------|-------|
| | | | Alt | Üst |
| Nabız | 0,950 | 1,003 | 0,923 | 1,089 |
| Ort kan basıncı | 0,775 | 1,041 | 0,790 | 1,372 |
| Arteriyel laktat | 0,273 | 0,405 | 0,080 | 2,039 |
| Arteriyel baz fazlası | 0,712 | 0,923 | 0,604 | 1,411 |
| SI | 0,040 | 1,047 | 1,002 | 1,094 |

SI: Şant indeksi

5. TARTIŞMA

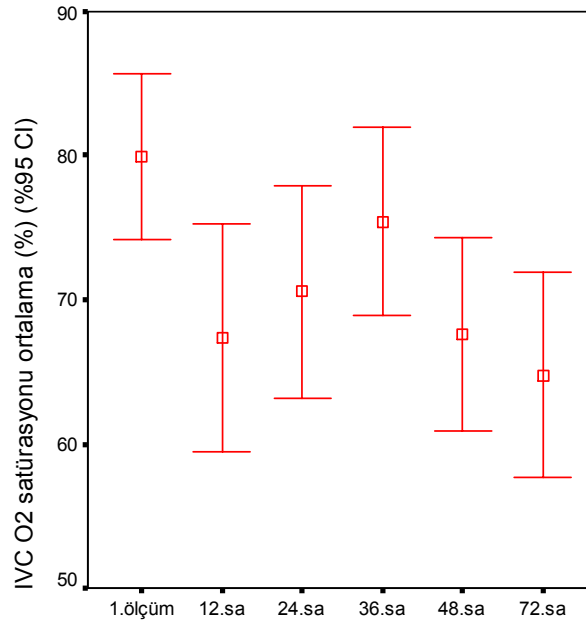
Bu çalışmada prematüre yenidoğanlarda inferior vena kava oksijen satürasyonu yaşamın ilk üç gününde SvO₂'nin göstergesi olarak ölçüldü, tedavi gerektiren PDA' u olan ve tedavi verilmeyen gruplarda inferior vena kava oksijen satürasyonu ve DSO₂ karşılaştırıldı, alt vücut FOE ile doku oksijenasyonu değerlendirildi, tedavi gerektiren duktus varlığının öngörülmesinde SI'nin kullanılabilirliği test edildi. Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde tıbbi nedenlerle umbilikal arter ve ven kateterizasyonu uygulanan toplam 27 bebek çalışmaya alındı. Doğum sonrası ilk 72 saatlik sürede her bebekten toplam altı kez eş zamanlı arteriyel ve umbilikal venöz kan gazı ölçümleri yapılarak her ölçüm için DSO₂, alt vücut FOE ve SI hesaplandı. SI'nin prematüre bebeklerde tedavi gerektiren PDA' u öngörmede kullanılabileceği gösterildi.

Literatürde venöz oksijen ölçümlerinin doku kanlanmasının değerlendirilmesinde ve yetersiz doku kanlanmasına yönelik olarak uygulanan tedaviye cevabın izlenmesinde bir gösterge olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (13-17, 21, 22). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde gerek kan basıncı ve kan gazı izlemi gerekse tedavi uygulamaları için umbilikal arteriyel ve venöz kateterler sıklıkla kullanılmaktadır. Ucu inferior vena kavaya yerleştirilen umbilikal venöz kateter santral venöz oksijenasyonun ölçülmesine olanak sağlar.

“Mixed” venöz oksijen satürasyonu doku oksijen tutulumundan arta kalan oksijeni yansıtır ve arteriyel oksijen içeriği, kalp debisi ve doku oksijen tüketiminin ortak sunucudur (16, 19, 20). Gerçek “mixed” venöz kan pulmoner arterden alınır. Buradaki kan vücutta oksijen tutma kapasitesine sahip tüm sistemik kapiller ağı geçen ve sol ventrikülde tamamen karışan kandır (121). Ancak pulmoner arter ya da sağ atriyumun kateterizasyonu yenidoğanlarda zor ve tehlikelidir ve rutin olarak uygulanmaz (22, 128). Umbilikal venöz kateter ise düşük komplikasyon riski ile sıklıkla kullanılır. İ inferior vena kavaya yerleştirilen umbilikal venöz kateter, “mixed” venöz oksijenasyonun bir yansıması olarak venöz oksijenasyonun değerlendirilmesine olanak verir. Plotz ve ark. inferior vena kavadan venöz oksijenasyon ölçümlerinin “mixed” venöz oksijenasyonu doğru yansıttığını göstermişlerdir (21, 22).

Çalışmamızda şimdiye kadar bu konuda yapılan çalışmalardan farklı olarak ilk kez yaşamının ilk 72 saatinde aynı prematüre bebek grubu izlenerek inferior vena

kava oksijen satürasyonu ölçülmüş, prematüre bebeklerde ortalama vena kava oksijen satürasyonunun ilk 72 saatteki seyri verilmiştir (Grafik 5.1.).



Grafik 5.1. Prematüre bebeklerde ortalama vena kava oksijen satürasyonunun ilk 72 saatteki seyri.

IVC: Inferior vena kava

Inferior vena kava oksijen satürasyonu ortalaması en yüksek olarak ilk ölçümde %79,9 bulunmuş, en düşük 72. saatte %64,8 bulunmuştur. Patent duktus arteriozus nedeniyle tedavi alan ve almayan gruplarda inferior vena kava oksijen satürasyonları farklı bulunmamıştır.

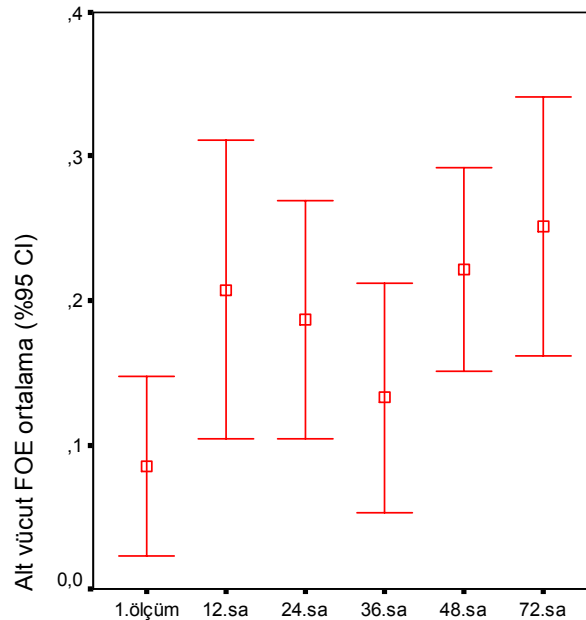
O'Connor ve ark. RDS nedeniyle mekanik ventilasyon uygulanan, ancak hemodinamik olarak ve asit-baz dengesi yönünden stabil, 1-3 günlük 18 bebekte yaptıkları araştırmada sağ atriyumdan baktıkları SvO₂'ni ortalama %83,3 bulmuşlardır (14). van der Hoeven ve ark. da RDS'nun akut fazından sonra oda havası soluyan 10 preterm bebekte, umbilikal ven yoluyla sağ atriya yerleştirilen fiberoptik kateter ile devamlı santral venöz oksijen satürasyonu ölçümü yapmışlardır. Ölçüm sırasında bebeklerin ortalama yaşı 52 saat (sınırlar: 18-168) olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada oda havası soluyan preterm bebeklerde santral venöz oksijen satürasyonu ortalaması %73,56 bulunmuş, sınırlar %65-%82 (5. ve 95. persentil) olarak verilmiştir (16).

O'Connor ve ark.'nın çalışmasında tüm yenidoğanlar çalışmaya alınmış, van der Hoeven MA ve ark.'nın çalışmasında ise oda havası soluyan prematüre bebekler

çalışmaya alınmıştır. Her iki çalışmada da oksijen saturasyonu ölçümü sağ atriyumdan yapılmıştır. Benzer yaş ve kilodaki prematüre bebek grubunun, farklı olarak ilk 72 saatte izlendiği ve oksijen saturasyonu ölçümünün inferior vena kavadan yapıldığı çalışmamızda sonuçlar bu iki çalışmadaki sonuçlara yakındır.

Literatürde SvO₂'nin %75'in üzerinde olmasının normal olduğu bildirilmektedir. %50-75 arasındaki değerler oksijen tutulumunda telafi edici artışın olduğu, oksijen gereksiniminin arttığı ya da sağlanabilen oksijenin azaldığı durumu gösterir. %30-50 arasındaki değerler telafi edici tutulumun tükendiği ve laktik asidozun başladığı duruma denk gelir. %25-30 ağır laktik asidozu, %25'in altındaki değerler hücre ölümünü yansıtır (126, 131, 132).

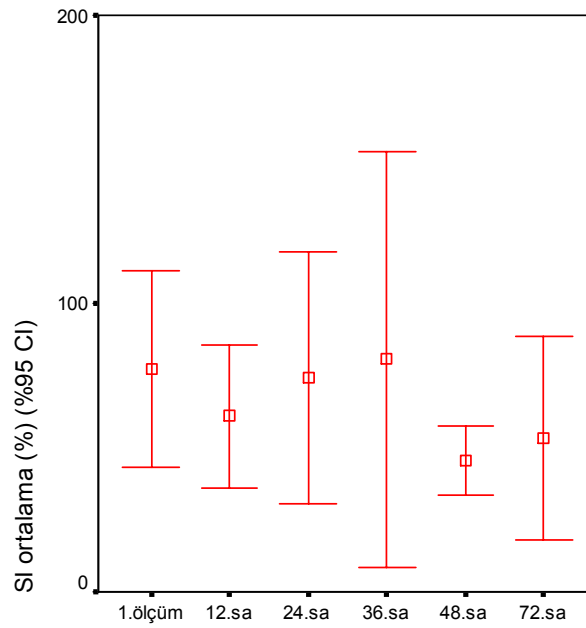
van der Hoeven MA ve ark.'nın çalışmasında FOE 0,21 bulunmuş, 5. ve 95. persentil değerleri 0,15 ve 0,29 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ilk ölçüm FOE ortalama 0,09 değeri ile sonraki ölçümlerimizden belirgin olarak düşüktür. İlk ölçüm FOE dışındaki değerler van der Hoeven MA ve ark.'nın çalışmasındaki sonuçlara benzerdir. Çalışmamızda ilk ölçüm ortalama 2,3 saatte yapılmıştır. Bu, en erken ölçümü 18. saatte alan van der Hoeven MA ve ark.'nın çalışmasından farklıdır. Bizim hesapladığımız FOE, inferior vena kavadan ölçülen saturasyon kullanıldığından alt vücut FOE'dur. Çalışma grubumuzda alt vücut FOE'nun ilk 72 saatteki seyri Grafik 5.2.'de gösterilmiştir.



Grafik 5.2. Prematüre bebeklerde alt vücut FOE'nun ilk 72 saatteki seyri.

FOE: Bölgesel oksijen tutulumu

van der Hoeven MA ve ark.'nın çalışmasında SI %24 bulunmuş, 5. ve 95. persentiller %7 ve %53 olarak bildirilmiştir. Schulze AS ve ark.'nın duktal ya da atriyal şanti olmayan, mekanik olarak ventile prematüre bebeklerde yaptıkları bir araştırmada SI %6-49 arasında seyretmiştir. Bu çalışmada bebekler ortalama 42 saatliktir (sınırlar: 11-96) (25). Çalışmamızda bir önceki çalışmadan farklı olarak, duktal şanti olanların dışlanmadığı küçük prematüre hasta grubunda, SI ortalaması en yüksek 36. saatte %80,57 en düşük 48. saatte %45,53 bulunmuştur. Çalışma grubumuzda SI'nin ilk 72 saatteki seyri Grafik 5.3.'de gösterilmiştir.



Grafik 5.3. Prematüre bebeklerde SI'nin ilk 72 saatteki seyri.

SI: Şant indeksi

Çalışmamızda tüm grupta ilk ölçüm inferior vena kava oksijen satürasyonunun sonraki ölçümlerden daha yüksek olması, ilk ölçüm FOE'nun düşük bulunması ve SI değerlerinin daha önceki çalışmalarda bildirilenlerden yüksek olması erken dönemde etkin olan fetal şantlarla açıklanabilir.

Çalışmamızdaki negatif değerler, PDA nedeniyle oksijenize kanın akciğerlerde reoksijenizasyonu ve bu kanın intrakardiyak şantlarla sağ atriyuma yönlendirilmesi ile açıklanabilir. Yine kalp atım hızının dakikada 140-160 dolaylarında olduğu dikkate alındığında, arter ve ven kan gazı örnekleri alınması arasında geçen kısa süre nedeniyle de negatif değerler elde edilmiş olabilir. van der

Hoeven ve ark. hem fetal şantların kapanmış olabileceği daha ileri saatlerde ölçüm yaptıkları için hem de teknik olarak sağ atriya yerleştirilen fiberoptik kateter ile devamlı santral venöz oksijen saturasyonu ölçümü yaptıkları için negatif değer bulmamış olabilirler.

Bölgesel oksijen tutulumu " $(SaO_2-SvO_2)/SaO_2$ " arteriyel sistemden venöz sisteme oksijen saturasyonundaki değişimi ifade eder (21). İntrakardiyak şantların söz konusu olmadığı erişkinlerde düşük FOE, vazokonstriksiyon nedeniyle bazı kapiller yataklara kanın uğramaması nedeniyle arteriyel ve venöz oksijen saturasyonu farkının azalması ile olur. Ancak yenidoğanlarda intrakardiyak şantların devrede olduğu dönemde FOE'nun periferik dolaşımı mutlak olarak yansıttığı söylenemez. Tüm grupta ilk ölçümde FOE düşük bulunmuş olmasında intrakardiyak fetal şantların yanı sıra erken dönemde periferik vazokonstriksiyonun da etkisi olabilir.

Çalışmamızda tüm grupta ortalama kan basıncının saatler içinde yükselmesinin, hemoglobin düzeyinin saatler içinde düşmesinin ve idrar çıkışında 48. saatte gözlenen artışın doğum sonrası uyum sürecinde beklenen sonuçlar olduğu düşünülmüştür. Hemoglobin düzeyinde gözlenen düşüşte prematüre bebeklerin takibi sırasında gerekli olan kan alınma işlemlerinin de katkısı olduğu açıktır.

Prematüre bebeklerde PDA'un klinik olarak tanısı ve ayırıcı tanısı zordur, tedavinin zamanı ve gerekliliği halen tartışılmaktadır (1). Klasik fizik bulguların bulunması sıklıkla geniş soldan sağa şantın varlığına işaret eder. Ancak klasik fizik bulguların olmaması, özellikle yaşamın ilk iki gününde geniş şant olmadığını göstermez (3, 133). Duktal çap ve akım hızı ölçülerek duktal akımın tahmin edilmesi, sırasıyla duktal çapın doğru olarak belirlenmesi ve sıklıkla türbülant akımın olması ile ilişkili problemler nedeniyle mükemmel yöntemler değildirler. Sol atriyum çapının aort kökü çapına oranı pulmoner fazla kanlanmanın derecesini mutlak bir şekilde yansıtmaz. Sınırlanmamış patent foramen ovale ya da atriyal septal defekt varlığında LA:AO sistemik dolaşımdan çalma fenomeni hakkında bilgi vermez. Ancak kısıtlılıklarına rağmen LA:AO'nun, duktus çapının ve PDA'tan olan akımın belirlenmesi klinik semptomatoloji ile korale gibi göründükleri için kullanışlıdır (4-7). Çalışmamızda ekokardiyografik incelemede duktus çapı ölçümünün 1,5 mm/kg ve daha geniş olmasının tedavi gerektiren duktusu belirlemede duyarlılığı

%75, özgüllüğü %63, LA:AO'nun 1,14 ve üzerinde olmasının tedavi gerektiren duktusu belirlemede duyarlılığı %88, özgüllüğü %63 bulunmuştur.

Çalışmamızda tedavi gerektiren PDA' u olan grupta yaşamın ilk saatlerinde hesaplanan SI ortalaması %126,84, tedavi almayan grupta %39,51 bulunmuştur. İlk ölçüm SI'nin %63 ve üzerinde olmasının tedavi gerektiren duktusu belirlemede duyarlılığı %78, özgüllüğü %82'dir. Bu çalışma ile umbilikal ven ve arter kateteri bulunan prematüre bebeklerde yaşamın ilk saatlerinde inferior vena kava oksijen saturasyonu ve arteriyel oksijen saturasyonu kullanılarak kolaylıkla hesaplanabilen SI'nin hemodinamik anlamlı PDA'un öngörülmesinde kullanılabilecek bir parametre olduğu gösterilmiştir.

İlk ölçüm dışındaki ölçümlerde SI'nin yüksek bulunmamasının nedeni hastalara ekokardiyografi ile anlamlı duktus varlığı doğrulandıktan hemen sonra tedavi başlanmış olması olabilir. 72 saat boyunca PDA'a yönelik tedavi almayan hemodinamik olarak anlamlı duktusu olan bir hasta grubunda şant indeksinin daha sonraki ölçümlerde de yüksek bulunabileceği düşünülebilir.

Tedavi almayan grupta ilk ölçümde sadece bir hastanın SI %100 bulunmuştur. Bu hastanın da 72. saatten sonraki ekokardiyografik incelemesinde duktus çapı 2,9 mm/kg ölçülmüş ve ek olarak küçük bir ventriküler septal defekt saptanmıştır. Bu da telafi edici mekanizmalarını iyi kullanan çok geniş duktusu olan bir bebekte de ilk ölçümde SI'nin yüksek bulunabileceğini göstermektedir.

6. SONUÇLAR

- Umbilikal venöz kateteri bulunan prematüre yenidoğanlarda inferior vena kava oksijen satürasyonu ölçümü kolay ve ek girişim gerektirmeyen bir işlemdir.
- Tedavi gerektiren PDA' u olan ve tedavi verilmeyen gruplarda inferior vena kava oksijen satürasyonu farklı bulunmamıştır.
- İnférieur vena kava oksijen satürasyonu ve eş zamanlı ölçülen arteriyel oksijen satürasyonu ile DSO_2 , alt vücut FOE ve SI kolaylıkla hesaplanabilir.
- Tedavi gerektiren PDA' u olan grupta tedavi almayan gruba göre yaşamın ilk saatlerinde bakılan DSO_2 ve alt vücut FOE düşük, SI yüksektir.
- Tüm grupta LA:AO ile ilk ölçüm DSO_2 ve alt vücut FOE arasında ters yönde doğrusal, SI ile doğrusal bağıntı bulunmuştur.
- Tedavi alan grupta LA:AO ile ilk ölçüm DSO_2 ve alt vücut FOE arasında ters yönde doğrusal, SI ile doğrusal bağıntı vardır.
- İlk saatlerde DSO_2 , alt vücut FOE, SI, 12. saatte nabız ve 48. saatte kan basıncı ölçümleri tedavi gerektiren duktusta farklı parametrelerdir.
- Şant indeksi prematüre bebeklerde tedavi gerektiren PDA' u öngörmede kullanılabilir.
- İlk ölçüm SI için %78 duyarlılık ve %82 özgüllük ile tedavi gerektiren duktusu belirlemede en iyi eşik değeri %63' tür.
- Ekokardiyografik incelemede duktus çapı ölçümünün 1,5 mm/kg ve daha geniş olmasının tedavi gerektiren duktusu belirlemede duyarlılığı %75, özgüllüğü %63, LA:AO' nun 1,14 ve üzerinde olmasının tedavi gerektiren duktusu belirlemede duyarlılığı %88, özgüllüğü %63 bulunmuştur.

7. ÖNERİLER

- Prematüre bebeklerde doğum sonrası erken dönemde, tekrarlanan ekokardiyografik incelemeler ve SI'nin birlikte değerlendirilmesi ile duktal şantın büyüklüğü ve yönü ile SI'nin değişimi arasındaki bağıntı daha iyi gösterilebilir.
- Prematüre bebeklerin yenidoğan yoğun bakım sürecinde karşılaşılan kalp yetmezliği, hipotansiyon, akciğer sorunları, sepsis ve hemodinamik etkisi olan ilaçların kullanımı gibi durumlarda DSO₂, alt vücut FOE ve SI'nin değerlendirilmesi ile bu parametrelerin klinik kullanımında yeni ve pratik bilgiler elde edilebilir.
- Patent duktus arteriozusun destek tedavisinde kullanılan yöntemlerin (PEEP uygulanması, diüretik kullanımı gibi) DSO₂, alt vücut FOE ve SI üzerine etkisinin araştırılması, PDA tedavisi ile ilgili kararlarda etkili olabilecek ek sonuçlar sağlayabilir.
- Zamanında doğan bebeklerle prematüre bebeklerdeki DSO₂, alt vücut FOE ve SI'nin karşılaştırılması, dolaşım sorunlarının patofizyolojisi farklı olan bu iki grupta tedavi yaklaşımlarını değiştirebilir.
- Anemi ve eritrosit transfüzyonunun DSO₂, alt vücut FOE ve SI üzerine etkisinin araştırılması yenidoğanlarda transfüzyon kararlarında yol gösterici olabilir.
- Bölgesel oksijen tutulumu invazif olmayan NIRS yöntemi ile ölçülebilmektedir. Patent duktus arteriozus tanısında ve takibinde NIRS ile FOE ölçümü test edilebilir.

8. KAYNAKLAR

1. 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;16:146-151.
2. Noori S, Seri I. The very low birth weight neonate with a hemodynamically significant ductus arteriosus during the first postnatal week. "Hemodynamics and Cardiology: Neonatology Questions and Controversies" (Ed. Kleinman CS, Seri I)'da, Elsevier Saunders, Philadelphia 2008;178-194.
3. Skinner J. Diagnosis of patent ductus arteriosus. *Semin Neonatol* 2001;6:49-61.
4. Johnson GL, Breart GL, Gewitz MH, Brenner JI, Lang P, Dooley KJ, Ellison RC. Echocardiographic characteristics of premature infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 1983;72:864-871.
5. Iyer P, Evans N. Re-evaluation of the left atrial to aortic root ratio as a marker of patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994;70:F112-F117.
6. Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Pediatr* 1995;127:774-779.
7. Phillipos EZ, Robertson MA, Byrne PJ. Serial assessment of ductus arteriosus hemodynamics in hyaline membrane disease. *Pediatrics* 1996;98:1149-1153.
8. Kluckow M, Evans N. Relationship between blood pressure and cardiac output in preterm infants requiring mechanical ventilation. *J Pediatr* 1996; 129:506-512.
9. Kluckow M, Evans N. Low superior vena flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82: F188-F194.
10. Lopez SL, Leighton JO, Walther FJ. Supranormal cardiac output in dopamine and dobutamine dependent preterm infants. *Pediatric Cardiol* 1997;18:292-296.

11. Pladys P, Wodey E, Beuchee A, et al. Left ventricle output and mean arterial blood pressure in preterm infants during the 1st day of life. *Eur J Pediatr* 1999;15:817-824.
12. Tyszczuk L, Meek J, Elwell C et al. Cerebral blood flow is independent of mean arterial blood pressure in preterm infants undergoing intensive care. *Pediatrics* 1998;102:337-341.
13. Whyte RK. Mixed venous oxygen saturation in the newborn. Can we and should we measure it? *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1990;203:203-211.
14. O'Connor TA, Hall RT. Mixed venous oxygenation in critically ill neonates. *Crit Care Med* 1994;22:343-346.
15. Dudell G, Cornish JD, Bartlett RH. What constitutes adequate oxygenation? *Pediatrics* 1990;85:39-41.
16. van der Hoeven MA, Maertzdorf WJ, Blanco CE. Continuous central venous oxygen saturation (ScvO₂) measurement using a fibre optic catheter in newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;74:F177-181.
17. Hirschl RB, Palmer P, Heiss KF, Hultquist K, Fazzalari F, Bartlett RH. Evaluation of the right atrial venous oxygen saturation as a physiologic monitor in a neonatal model. *J Pediatr Surg* 1993;28:901-905.
18. Wardle SP, Yoxall CW, Weindling AM. Peripheral oxygenation in hypotensive preterm babies. *Pediatr Res* 1999;45:343-349.
19. van der Hoeven MAHBM, Maertzdorf WJ, Blanco CE. Mixed venous oxygen saturation and biochemical parameters of hypoxia during progressive hypoxemia in 10- to 14-day-old piglets. *Pediatr Res* 1997;42:878-884.
20. van der Hoeven MA, Maertzdorf WJ, Blanco CE. Relationship between mixed venous oxygen saturation and markers of tissue oxygenation in progressive hypoxic hypoxia and in isovolemic anemic hypoxia in 8- to 12-day-old piglets. *Crit Care Med* 1999;27:1885-1892.

21. Hart J, Vemgal P, Cocks-Drew S, Harrison C, Andersen C. The relation between inferior vena cava oxygen saturation, superior vena cava flow, fractional oxygen extraction and haemoglobin affinity in sick newborns: a pilot study. *Acta Paediatr* 2006;95:50-55.
22. Plotz FB, van Lingen RA, Bos AP. Venous oxygen measurements in the inferior vena cava in neonates with respiratory failure. *Crit Care* 1998;2:57-60.
23. Carroll GC. A continuous monitoring technique for management of acute pulmonary failure. *Chest* 1987;92:467-469.
24. Bongard FS, Leighton TA. Continuous dual oximetry in surgical critical care. Indications and limitations. *Ann Surg* 1992;216:60-68.
25. Schulze A, Whyte RK, Clifton Way R, Sinclair JC. Effect of the arterial oxygenation level on cardiac output, oxygen extraction and oxygen consumption in low birth weight infants receiving mechanical ventilation. *J Pediatr* 1995;126:777-784.
26. Bancalari E. Changes in the pathogenesis and prevention of chronic lung disease of prematurity. *Am J Perinatol* 2001;18:1-9.
27. Evans NJ, Kluckow M. Early significant ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child* 1996;75:F183-F186.
28. <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/fetal+circulation>
29. Martin RJ, Sosenko I, Bancalari E. Respiratory problems. "Care of the High Risk Neonate (5th ed)" (Ed. Klaus MH, Fanaroff AA)'de, WB Saunders, Philadelphia 2001;243-276.
30. Clyman RI. Patent ductus arteriosus in the premature infant. "Avery's Diseases of the Newborn (8th ed)" (Ed. Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA)'da, Elsevier Saunders, Philadelphia 2004;816-826.
31. Kajino H, Chen YQ, Seidner SR, Waleh N, Mauray F, Roman C, Chemtob S, Koch CJ, Clyman RI. Factors that increase the contractile tone of the ductus arteriosus also regulate its anatomic remodeling. *Am J Physiol* 2001;281:R291-R301.

32. Coceani F, Wright J, Breen C. Ductus arteriosus: involvement of a sarcolemmal cytochrome P-450 in O₂ constriction? *Can J Physiol Pharmacol* 1989;67:1448-1450.
33. Coceani F, Kelsey L, Ackerley C, Rabinovitch M, Gelboin H. Cytochrome P450 during ontogenic development: occurrence in the ductus arteriosus and other tissues. *Can J Physiol Pharmacol* 1994;72:217-226.
34. Michelakis E, Rebeyka I, Bateson J, Olley P, Puttagunta L, Archer S. Voltage-gated potassium channels in human ductus arteriosus. *Lancet* 2000;356:134-137.
35. Reeve HL, Tolarova S, Nelson DP, Archer S, Weir EK. Redox control of oxygen sensing in the rabbit ductus arteriosus. *J Physiol* 2001;533:253-261.
36. Nakanishi T, Gu H, Hagiwara N, Momma K. Mechanisms of oxygen-induced contraction of ductus arteriosus isolated from the fetal rabbit. *Circ Res* 1993;72:1218-1228.
37. Coceani F, Armstrong C, Kelsey L. Endothelin is a potent constrictor of the lamb ductus arteriosus. *Can J Physiol Pharmacol* 1989;67:902-904.
38. Clyman RI, Mauray F, Roman C, Rudolph AM. PGE₂ is a more potent vasodilator of the lamb ductus arteriosus than is either PGI₂ or 6 keto PGF₁α. *Prostaglandins* 1978;16:259-264.
39. Moise KJ Jr, Huhta JC, Sharif DS, Ou CN, Kirshon B, Wasserstrum N, Cano L. Indomethacin in the treatment of premature labor. Effects on the fetal ductus arteriosus. *N Engl J Med* 1988;319:327-331.
40. Takahashi Y, Roman C, Chemtob S, Tse MM, Lin E, Heymann MA, Clyman RI. Cyclooxygenase-2 inhibitors constrict the fetal lamb ductus arteriosus both in vitro and in vivo. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;278:R1496-R1505.
41. Clyman RI, Waleh N, Black SM, Riemer RK, Mauray F, Chen YQ. Regulation of ductus arteriosus patency by nitric oxide in fetal lambs: the role of gestation, oxygen tension, and vasa vasorum. *Pediatr Res* 1998;43:633-644.

42. Seidner SR, Chen YQ, Oprysko PR, Mauray F, Tse MM, Lin E, Koch C, Clyman RI. Combined prostaglandin and nitric oxide inhibition produces anatomic remodeling and closure of the ductus arteriosus in the premature newborn baboon. *Pediatr Res* 2001;50:365-373.
43. Bouayad A, Kajino H, Waleh N, Fouron JC, Andelfinger G, Varma DR, Skoll A, Vazquez A, Gobeil F Jr, Clyman RI, Chemtob S. Characterization of PGE2 receptors in fetal and newborn lamb ductus arteriosus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:H2342-H2349.
44. Wu GR, Jing S, Momma K, Nakanishi T. The effect of vitamin A on contraction of the ductus arteriosus in fetal rat. *Pediatr Res* 2001;49:747-754.
45. Clyman RI, Ballard PL, Sniderman S, Ballard RA, Roth R, Heymann MA, Granberg JP. Prenatal administration of betamethasone for prevention of patient ductus arteriosus. *J Pediatr* 1981;98:123-126.
46. Momma K, Nishihara S, Ota Y. Constriction of the fetal ductus arteriosus by glucocorticoid hormones. *Pediatr Res* 1981;15:19-21.
47. Waffarn F, Siassi B, Cabal LA, Schmidt PL. Effect of antenatal glucocorticoids on clinical closure of the ductus arteriosus. *Am J Dis Child* 1983;137:336-338.
48. Vermont Oxford Network Steroid Study Group. Early postnatal dexamethasone therapy for the prevention of chronic lung disease. *Pediatrics* 2001;108:741-748.
49. Loftin CD, Trivedi DB, Tiano HF, Clark JA, Lee CA, Epstein JA, Morham SG, Breyer MD, Nguyen M, Hawkins BM, Goulet JL, Smithies O, Koller BH, Langenbach R. Failure of ductus arteriosus closure and remodeling in neonatal mice deficient in cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:1059-1064. Epub 2001 Jan 23.
50. Clyman RI. Recommendations for the postnatal use of indomethacin: an analysis of four separate treatment strategies. *J Pediatr* 1996;128:601-607.

51. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, Solimano A, Vincer M, Wright LL; Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms Investigators. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001;344:1966-1972.
52. Dudell GG, Gersony WM. Patent ductus arteriosus in neonates with severe respiratory disease. *J Pediatr* 1984;104:915-920.
53. Gentile R, Stevenson G, Dooley T, Franklin D, Kawabori I, Pearlman A. Pulsed Doppler echocardiographic determination of time of ductal closure in normal newborn infants. *J Pediatr* 1981;98:443-448.
54. Hammerman C, Strates E, Valaitis S. The silent ductus: its precursors and its aftermath. *Pediatr Cardiol* 1986;7:121-127.
55. Reller MD, Rice MJ, McDonald RW. Review of studies evaluating ductal patency in the premature infant. *J Pediatr* 1993;122:S59-62.
56. Clyman RI, Mauray F, Heymann MA, Roman C. Cardiovascular effects of patent ductus arteriosus in preterm lambs with respiratory distress. *J Pediatr* 1987;111:579-587.
57. Shimada S, Kasai T, Konishi M, Fujiwara T. Effects of patent ductus arteriosus on left ventricular output and organ blood flows in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with surfactant. *J Pediatr* 1994;125:270-277.
58. Cassady G, Crouse DT, Kirklin JW, Strange MJ, Joiner CH, Godoy G, Odrezin GT, Cutter GR, Kirklin JK, Pacifico AD, et al. A randomized, controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth. *N Engl J Med* 1989;320:1511-1516.
59. Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study. *J Pediatr* 1983;102:895-906.

60. Jacob J, Gluck L, DiSessa T, Edwards D, Kulovich M, Kurlinski J, Merritt TA, Friedman WF. The contribution of PDA in the neonate with severe RDS. *J Pediatr* 1980;96:79-87.
61. Raju TN, Langenberg P. Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant therapy: a metaanalysis. *J Pediatr* 1993;123:603-610.
62. Ikegami M, Jacobs H, Jobe A. Surfactant function in respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1983;102:443-447.
63. Alpan G, Mauray F, Clyman RI. Effect of patent ductus arteriosus on water accumulation and protein permeability in the lungs of mechanically ventilated premature lambs. *Pediatr Res* 1989;26:570-575.
64. Krauss AN, Fatica N, Lewis BS, Cooper R, Thaler HT, Cirrincione C, O'Loughlin J, Levin A, Engle MA, Auld PA. Pulmonary function in preterm infants following treatment with intravenous indomethacin. *Am J Dis Child* 1989;143:78-81.
65. Pérez Fontán JJ, Clyman RI, Mauray F, Heymann MA, Roman C. Respiratory effects of a patent ductus arteriosus in premature newborn lambs. *J Appl Physiol* 1987;63:2315-2324.
66. Gerhardt T, Bancalari E. Lung compliance in newborns with patent ductus arteriosus before and after surgical ligation. *Biol Neonate* 1980;38:96-105.
67. Yeh TF, Thalji A, Luken L, Lilien L, Carr I, Pildes RS. Improved lung compliance following indomethacin therapy in premature infants with persistent ductus arteriosus. *Chest* 1981;80:698-700.
68. Osborn DA. Diagnosis and treatment of preterm transitional circulatory compromise. *Early Hum Dev* 2005;81:413-422.
69. Kwinta P, Rudziński A, Kruczek P, Kordon Z, Pietrzyk JJ. Can early echocardiographic findings predict patent ductus arteriosus? *Neonatology* 2009;95:141-148. Epub 2008 Sep 6.
70. Evans N. Current controversies in the diagnosis and treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Adv Neonatal Care* 2003;3:168-177.

71. El Hajjar M, Vaksmann G, Rakza T, Kongolo G, Storme L. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F419-F422.
72. Suzumura H, Nitta A, Tanaka G, Arisaka O. Diastolic flow velocity of the left pulmonary artery of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatr Int* 2001;43:146-151.
73. Davies MW, Betheras FR, Swaminathan M. A preliminary study of the application of the transductal velocity ratio for assessing persistent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F195-F199.
74. Choi BM, Lee KH, Eun BL, Yoo KH, Hong YS, Son CS, Lee JW. Utility of rapid B-type natriuretic peptide assay for diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics* 2005;115:e255-261. Epub 2005 Feb 1.
75. Sanjeev S, Pettersen M, Lua J, Thomas R, Shankaran S, L'Ecuyer T. Role of plasma B-type natriuretic peptide in screening for hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm neonates. *J Perinatol* 2005;25:709-713.
76. Flynn PA, da Graca RL, Auld PA, Nesin M, Kleinman CS. The use of a bedside assay for plasma B-type natriuretic peptide as a biomarker in the management of patent ductus arteriosus in premature neonates. *J Pediatr* 2005;147:38-42.
77. Wyllie J. Treatment of patent ductus arteriosus. *Semin Neonatol* 2003;8:425-432.
78. Green TP, Thompson TR, Johnson D, Lock JE. Fluid administration and the development of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 1980;303:337.
79. Cotton RB, Lindstrom DP, Kanarek KS, Sundell H, Stahlman MT. Effect of positive-end-expiratory-pressure on right ventricular output in lambs with hyaline membrane disease. *Acta Paediatr Scand* 1980;69:603-606.
80. Lister G, Hellenbrand WE, Kleinman CS, Talner NS. Physiologic effects of increasing hemoglobin concentration in left-to-right shunting in infants with ventricular septal defects. *N Engl J Med* 1982;306:502-506.

81. Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: the results of a national collaborative trial. *J Pediatr* 1983;102:895-906.
82. Cassady G, Crouse DT, Kirklin JW, Strange MJ, Joiner CH, Godoy G, Odrezin GT, Cutter GR, Kirklin JK, Pacifico AD, et al. A randomized controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1,000 g or less at birth. *N Engl J Med* 1989;320:1511-1516.
83. Mosca F, Bray M, Lattanzio M, Fumagalli M, Tosetto C. Comparative evaluation of the effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1997;131:549-554.
84. Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D, Rubaltelli FF. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1999;135:733-738.
85. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K, Langhendries JP. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000;43:674-681.
86. Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;23:CD003481.
87. Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18:CD003480.
88. Colditz P, Murphy D, Rolfe P, Wilkinson AR. Effect of infusion rate of indomethacin on cerebrovascular responses in preterm neonates. *Arch Dis Child* 1989;64:8-12.
89. Edwards AD, Wyatt JS, Richardson C, Potter A, Cope M, et al. Effects of indomethacin on cerebral haemodynamics in very preterm infants. *Lancet* 1990;335:1491-1495.

90. Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Effect of early targeted indomethacin on the ductus arteriosus and blood flow to the upper body and brain in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:477-482.
91. Osborn DA, Kluckow M, Evans N. Blood pressure, capillary refill, and central-peripheral temperature difference. Clinical detection of low upper body blood flow in very premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89:168-173.
92. Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Hemodynamic and antecedent risk factors of early and late periventricular/intraventricular hemorrhage in premature infants. *Pediatrics* 2003; 112: 33-39.
93. Osborn D, Evans N, Kluckow M. Left ventricular (LV) contractility and wall stress in very preterm infants in the first day of life. *Pediatr Res* 2002;51:386A.
94. Hunt R, Kluckow M, Reiger I, Evans N. Low superior vena cava flow and neurodevelopmental outcome at 3 years in very preterm babies. *Pediatr Res* 2001;49:336A.
95. Seri I. Circulatory support of the sick preterm infant. *Semin Neonatol* 2001;6:85-95.
96. Lee J, Rajadurai VS, Tan KW. Blood pressure standards for very low birthweight infants during the first day of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81:F168-170.
97. Nuntnarumit P, Yang W, Bada-Ellzey HS. Blood pressure measurements in the newborn. *Clin Perinatol* 1999;26:981-996.
98. Tibby SM, Hatherill M, Murdoch IA. Capillary refill and core-peripheral temperature gap as indicators of haemodynamic status in paediatric intensive care patients. *Arch Dis Child* 1999;80:163-166.
99. Kluckow M, Evans N. Low systemic blood flow and hyperkalemia in preterm infants. *J Pediatr* 2001;139:227-232.

100. Deshpande SA, Platt MP. Association between blood lactate and acid-base status and mortality in ventilated babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76:15-20.
101. Kluckow M, Evans N. Superior vena cava flow in newborn infants: a novel marker of systemic blood flow. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:182-187.
102. Tsuji M, Saul JP, du Plessis A, et al. Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants. *Pediatrics* 2000;106:625-632.
103. Evans N, Kluckow M. Early determinants of right and left ventricular output in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;74:88-94.
104. Walther FJ, Siassi B, Ramadan NA, Ananda AK, Wu PY. Pulsed Doppler determinations of cardiac output in neonates: normal standards for clinical use. *Pediatrics* 1985;76:829-833.
105. Evans N, Seri I. Cardiovascular compromise in the newborn infant. "Avery's Diseases of the Newborn (8th ed)" (Ed. Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA)'da, Elsevier Saunders, Philadelphia 2004;398-409.
106. Osborn DA, Evans N. Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. *CDSR* 2004;Issue 2:CD002055.
107. Oca MJ, Nelson M, Donn SM. Randomized trial of normal saline versus 5% albumin for the treatment of neonatal hypotension. *J Perinatol* 2003;23:473-476.
108. So KW, Fok TF, Ng PC, Wong WW, Cheung KL. Randomised controlled trial of colloid or crystalloid in hypotensive preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76:F43-46.
109. Ernest D, Belzberg AS, Dodek PM. Distribution of normal saline and 5% albumin infusions in septic patients. *Crit Care Med* 1999;27:46-50.
110. Nadel S, De Munter C, Britto J, Levin M, Habib P. Albumin: saint or sinner? *Arch Dis Child* 1998;79:384-385.

111. Seri I, Tan R, Evans J. Cardiovascular effects of hydrocortisone in preterm infants with pressor-resistant hypotension. *Pediatrics* 2001;107:1070-1074.
112. Seri I. Cardiovascular, renal, and endocrine actions of dopamine in neonates and children. *J Pediatr* 1995;126:333-344.
113. Osborn D, Evans N, Kluckow M. Randomized trial of dobutamine versus dopamine in preterm infants with low systemic blood flow. *J Pediatr* 2002;140:183-191.
114. Hausdorff WP, Caron MG, Lefkowitz RJ. Turning off the signal: desensitization of beta-adrenergic receptor function. *FASEB J* 1990;4:2881-2889.
115. Ng PC, Lam CW, Fok TF, Lee CH, Ma KC, Chan IH, Wong E. Refractory hypotension in preterm infants with adrenocortical insufficiency. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F122-124.
116. Martinez AM, Padbury JF, Thio S. Dobutamine pharmacokinetics and cardiovascular responses in critically ill neonates. *Pediatrics* 1992;89:47-51.
117. Subhedar NV, Shaw NJ. Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:CD001242.
118. Rosenzweig EB, Starc TJ, Chen JM, Cullinane S, Timchak DM, Gersony WM, Landry DW, Galantowicz ME. Intravenous arginine-vasopressin in children with vasodilatory shock after cardiac surgery. *Circulation* 1999;100:II182-II186.
119. Wehling M. Specific, nongenomic actions of steroid hormones. *Annu Rev Physiol* 1997;59:365-393.
120. Subhedar NV, Duffy K, Ibrahim H. Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD003662.
121. Edwards JD. Oxygen transport in cardiogenic and septic shock. *Crit Care Med* 1991;19:658-663.
122. Goldman RH, Braniff B, Harrison DC, Spivack AP. The use of central venous oxygen saturation measurements in a coronary care unit. *Ann Intern Med* 1968;68:1280-1287.

123. Pölönen P, Ruokonen E, Hippeläinen M, Pöyhönen M, Takala J. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 2000;90:1052-1059.
124. Creamer JE, Edwards JD, Nightingale P. Hemodynamic and oxygen transport variables in cardiogenic shock secondary to acute myocardial infarction, and response to treatment. *Am J Cardiol* 1990;65:1297-1300.
125. Reinhart K, Bloos F. The value of venous oximetry. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:259-263.
126. Marx G, Reinhart K. Venous oximetry. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:263-268.
127. Varpula M, Karlsson S, Ruokonen E, Pettilä V. Mixed venous oxygen saturation cannot be estimated by central venous oxygen saturation in septic shock. *Intensive Care Med* 2006;32:1336-1343.
128. MacDonald MG, Chou MM. Preventing complications from lines and tubes. *Semin Perinatol* 1986;10:224-233.
129. Hoffman GM, Ghanayem NS, Kampine JM, Berger S, Mussatto KA, Litwin SB, Tweddell JS. Venous saturation and the anaerobic threshold in neonates after the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1515-1520.
130. Shoemaker WC. Haemodynamic and oxygen transport in shock: Pathophysiology, monitoring, outcome prediction and therapy. "Oxygen transport. Principles and practice." (Ed. Edwards JD, Shoemaker WC, Vincent JL) 'te, W B Saunders, Philadelphia 1993;70-98.
131. Maar SP. Searching for the Holy Grail: a review of markers of tissue perfusion in pediatric critical care. *Pediatr Emerg Care* 2008;24:883-887.
132. Santhanam I, Ranjit S, Kisson N. Management of shock in children in the emergency department. *Minerva Pediatr* 2009;61:23-37.
133. Evans N, Malcolm G, Osborn D, Kluckow M. Diagnosis of patent ductus arteriosus in preterm infants. *NeoReview* 2004;5:e86-97.