

Preterm Bebeklerde Kardiyovasküler Destek

Cardiovascular Support of Preterm Babies

Mustafa ARGUN,^a
Levent KORKMAZ,^b
Nazmi NARİN^c

^aÇocuk Kardiyoloji Kliniği,
Kahramanmaraş Necip Fazıl
Şehir Hastanesi,
Kahramanmaraş

^bNeonatoloji BD,
^cÇocuk Kardiyoloji BD,
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kayseri

Yazışma Adresi/Correspondence:
Mustafa ARGUN
Kahramanmaraş Necip Fazıl
Şehir Hastanesi,
Çocuk Kardiyoloji Kliniği,
Kahramanmaraş, TÜRKİYE
dr.margun@hotmail.com

ÖZET Preterm bebeklerde sistemik hipotansiyon göreceli olarak sık görülen bir komplikasyondur ve olumsuz nörogelişimsel sonuç ile ilişkilidir. Preterm bebeklere sağlanan yoğun bakımın temel amaçlarından biri, özellikle beyin dolaşımı olmak üzere doku oksijenasyonunu idame ettirmektir. Hipotansiyon tedavisi altta yatan nedenin belirlenmesine ve tedavisine bağlıdır. Hipotansiyonu düzeltmek için çok sayıda tedavi seçeneği kullanılmaktadır. Bunlar volem genişletme, inotrop desteği ve vazopressöre dirençli hipotansiyon olgularında kortikosteroidlerdir. En sık kullanılan ajanlar dopamin ve dobutamindir. Bu ajanlar farklı etki şekilleri ile farklı hemodinamik etkilere neden olabilir.

Anahtar Kelimeler: Prematüre doğum; hipotansiyon; kardiyotonik ajanlar

ABSTRACT Systemic hypotension is a relatively common complication and is associated with an adverse neurodevelopmental outcome among preterm infant. One of the primary aims of providing intensive care to preterm infant is maintenance of tissue oxygenation, in particular to the cerebral circulation. Treatment of hypotension first depends on determining and treating the underlying cause. A number therapeutic maneuvers are mostly used in attempts to correct hypotension in the preterm infant. These typically consist of initial volume expansion, followed by inotropic support and corticosteroids in cases of 'vasopressor resistant hypotension'. The most commonly used drugs are dopamine and dobutamine. The agents have different modes of action which may result in different haemodynamic effects.

Key Words: Premature birth; hypotension; cardiotonic agents

Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2015;11(1):68-73

Preterm bebeklerin bakımında özellikle beyin olmak üzere tüm organların oksijenasyonunun sağlanması önemlidir. Doku oksijenasyonunun sağlanması sistemik kan akımının idame edilmesine ve kan oksijen seviyesinin normal sınırlarda tutulmasına bağlıdır. Her iki durumdaki patolojiler organ hasarına, intraventriküler kanamaya ve uzun dönemde nörogelişimsel yetersizliğe neden olabilmektedir.^{1,2}

KAN BASINCI, ORGAN KAN KAN AKIMI VE DOKU OKSİJENASYONU

Organ kan akımının ve doku oksijenasyonunun yeterliliğini değerlendirmede ki güçlükler nedeniyle, kan basıncı sistemik dolaşımın yeterliliğini değerlendirmek için sıklıkla kullanılmaktadır.³ Basınç ile akım ilişkili parametreler olmasına rağmen, her ikisinin aynı olmadığı açıktır. Kan basıncı sol ventrikül debisi veya daha

spesifik olarak sistemik kan akımı ve sistemik vasküler rezistansın etkisiyle oluşmaktadır.⁴

PRETERM BEBEKLERDE KARDİOVASKÜLER SİSTEME ETKİ EDEN FAKTÖRLER VE HİPOTANSİYON NEDENLERİ

Preterm dolaşım hemodinamisi myokard fonksiyonu ve sistemik vasküler rezistans yanında, duktus arteriyozus yoluyla sistemik dolaşımdan pulmoner dolaşıma şant, pulmoner vasküler rezistansın akciğer problemleri nedeniyle yüksek olması ve sıklıkla kullanılan pozitif basınçlı mekanik ventilasyonun dolaşıma olumsuz etkisi gibi birçok faktör tarafından etkilenmektedir.⁵

Gestasyon yaşı 30 haftanın altında pretermelerin üçte birinde ve 27 haftanın altında pretermelerin çoğunluğunda hayatın ilk gününde düşük sistemik kan akımı görülmektedir. Osborn ve ark.⁶ düşük sistemik kan akımı ile küçük gestasyon yaşı, yüksek ortalama havayolu basınçlı mekanik ventilasyon kullanımı, geniş çapta duktus arteriyozus ve yüksek sistemik vasküler rezistansın ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Preterm bebeklerde doğum sonrası görülen kardiyovasküler insitabilitenin nedeni tam olarak anlaşılamamasına rağmen, bu duruma doğum sonrası sol ventrikülün ani olarak yüksek sistemik vasküler rezistansa maruz kalması ve immatür myokardın bu duruma uyum sağlamasında yaşanan güçlükler, duktus arteriyozus yoluyla olan sistemik-pulmoner şantlar ve sitokin salınımının neden olduğu sistemik inflamatuvar cevabın neden olduğu bildirilmektedir. Preterm bebeklerde duktus arteriyozusun açık kalması sistemik-pulmoner şanta neden olarak diyastolik hipotansiyon, pulmoner kan akımının artması ve kalp yetersizliğine neden olabilir. Bunun yanında, ciddi respiratuvar distres, asfiksi, sepsis ve nadir olarakta hipovolemi pretermelerde kardiyovasküler insitabiliteye neden olan klinik durumlardır.^{5,7,8}

Çocuk hastaların çoğunluğunda hipovolemi hipotansiyonun primer nedeni iken pretermelerde özellikle postnatal erken periyotta anormal periferik vazoregülasyon ve miyokard disfonksiyonu en sıklıkla karşılaşılan etyolojik faktörlerdir. Bununla birlikte akut kan kaybı, aşırı transepidermal su kaybının kanıtları olan pretermelerde hipovolemi hipotansiyonun temel nedeni olarak değerlendirilmelidir.⁹

PRETERM BEBEKLERDE SİSTEMİK HİPOTANSİYONUN KISA VE UZUN DÖNEM ETKİLERİ

Hem kan basıncı hemde sistemik kan akımı, yeterli serebral kan akımını idame etmede yani beyin hasarına

karşı bebekleri korumada önemli belirleyicilerdir.¹ Hipotansiyon olmadan da düşük serebral kan akımı intraventriküler kanama için risk faktörü olarak bildirilmektedir.¹⁰

Beyin kan akımı, oksijen kaynağında azalma ve ciddi hipotansiyonu olan preterm bebekler ile normotansif preterm bebekler karşılaştırıldığında intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi ve uzun dönem nörogelişimsel sekellerin görülme sıklığında ve ciddiyetinde artış raporlanmıştır.¹¹⁻¹³

Çalışmalar hipotansiyon ile azalmış sistemik kan akımı, azalmış serebral kan akımı, artmış beyin hasarı insidansı, artmış olumsuz nörogelişimsel sonuç arasında korelasyon varlığını göstermiştir.¹³⁻¹⁶ Miall-Allan ve ark.¹⁶ 26 ile 30 gestasyon haftasında doğan pretermelerde, ortalama kan basıncının <30 mmHg olması ile ciddi intraventriküler kanama veya periventriküler lökomalazi arasında önemli ilişki olduğunu raporlamışlardır. Goldstein ve ark.¹³ çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda hipotansiyonun kötü kognitif, motor, ve nörolojik sonuçlar ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Pellicer ve ark.¹⁷ düşük doğum ağırlıklı hipotansif bebeklerde dopamin ve epinefrinin beyin perfüzyonunu artırdığını raporlamışlardır. Tüm bu çalışmalara rağmen düşük doğum ağırlıklı bebeklerde hipotansiyon tedavisinin mortaliteyi ve nörolojik morbiditeyi azalttığına dair ikna edici kanıtlar bulunmamaktadır.¹⁸

Hipotansiyon tedavisinin temel amacı sistemik kan akımını idame ettirerek, organ perfüzyonunu yani doku oksijenasyonunu korumaktır. Bundan dolayı hipotansiyonun erken ve etkili tedavisi geniş olarak kabul görmüştür. Ancak sistemik kan basıncı, kan akımı ve sistemik vasküler rezistansın fonksiyonu olduğundan dolayı, her zaman organ kan akımını uygun şekilde göstermediği bilinmelidir.⁹

DOLAŞIMIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Organ kan akımı ve doku oksijenasyonu ile sistemik dolaşım yeterliliğine karar verilebilir. Ancak değerlendirmede kullanılacak klinik parametrelerin kullanım güçlükleri vardır. Sistemik dolaşım yeterliliğini ölçmek için klinik pratikte kullanılan kapiller dolum zamanı, santral-periferik ısı farkı ve santral venöz basınç değerlendirmesi ise tek başına güvenilir değildir.² Kan basıncı sınırlılıklarına rağmen kolay ve doğru bir şekilde ölçülebilmesi önemli bir avantaj sağlar. Dolaşım yeterliliğinin değerlendirilmesi, kalp hızı, idrar çıkışı ve asid baz dengesini de içermelidir.

Ekokardiyografi myokard kontraktilitesini, kardiyak debiyi, duktus yoluyla sistemik-pulmoner şantı ve pulmoner hipertansiyonu değerlendirme imkanı sağlayarak tedaviye karar vermede klinisyene rehberlik eden önemli bir tanı aracıdır. Sistemik kan akımını değerlendirmek için Doppler ekokardiyografi ile ventriküler debi ölçümü kullanılabilir. Ancak duktus arteriyozus şantı nedeniyle ventriküler debi ölçümü sistemik kan akımından daha yüksek hesaplanmaktadır. Bu nedenle üst vücut kısımları ve beyinden dönen kan akımını ölçmeye yarayan yeni bir metod olarak süperior vena kava kan akımı ölçümü tanımlanmıştır.¹⁴

HİPOTANSİYON TANIMI

Literatürde preterm bebeklerin normal kan basıncı değerlerinde metodolojiden kaynaklanan büyük farklılıklar vardır.¹⁹ Kent ve ark.²⁰ 27. gestasyon haftasından büyük ventile olmayan klinik durumları stabil preterm-ler için osilometrik metod kullanılarak elde ettikleri normal kan basıncı değerlerini yayınlamışlardır. Bu sonuçlara göre klinik pratikte kullanılmak üzere hayatın ilk günü ortalama kan basıncı gestasyon haftasının 1-2 mmHg üzerinde bulunmuştur.

SİSTEMİK HİPOTANSİYON TEDAVİSİ

Hipotansiyon tedavisinde en uygun yaklaşım hipotansiyona yol açan temel etyolojik faktörlerin belirlenerek uygun tedavi yaklaşımının belirlenmesidir. Vazopressör ve inotropların yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kullanıma girmesi erişkin deneyimleri sonucunda olmuştur. Son yıllarda bu ajanların yenidoğan kardiyovasküler fizyoloji, organ kan akımı, doku perfüzyonu, morbidite ve mortalite üzerine etkisine odaklanan çalışmalar yapılmıştır.³ Preterm-lerde hipotansiyona erken tanı konularak, uygun ve hızlı bir şekilde tedavisi hayati öneme sahiptir. Ancak kardiyak debi, kan basıncı ve serebral kan akımı arasında ki ilişkinin aydınlatılması için daha fazla araştırmanın yapılması gerekmektedir.¹

Ahn ve ark.²¹ çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yaptıkları çalışmada permisif hipotansiyonu yani ortalama kan basıncı değerleri kabul edilen sınırların altında olmasına rağmen uzamış kapiller geri dönüş zamanı, taşikardi, azalmış idrar çıkımı, artmış serum laktat gibi hipoperfüzyon bulguları olmayan bebeklerde gereksiz ilaç kullanımından kaçınmanın iyi nörolojik sonuçlara neden olduğunu bildirmişlerdir.

Tüm bu tedavilerin potansiyel olumsuz yan etkileri ise unutulmamalıdır.¹⁸ İnotrop ilacın damar dışına çıkmasından kaynaklanan cilt nekrozu nadir değildir.⁸ Bazı araştırmacılar ise preterm bebeklerde inotrop kullanımının intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit ve retinopati riskinde artış ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.²²⁻²⁴

Preterm hipotansiyonunu tedavi etmek üzere çok sayıda tedavi seçeneği vardır. Bunlar sıvı uygulaması, vazopressör-inotrop ve kortikosteroidlerin kullanımını içerir. Dopamin, dobutamin, epinefrin ve norepinefrin kan basıncı desteği için sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçlar kardiyovasküler sistemde doz bağımlı bir şekilde farklı hücre reseptörlerini uyarak etki etmektedirler (Tablo 1).²⁵

SIVI UYGULAMASI

Klinik pratikte dolaşan kan hacmini belirlemek mümkün değildir.²⁶ Yenidoğanda hipotansiyon gelişiminde hipovolemi daha seyrek bir temel faktör olmasına karşın bir çok merkezde, sıvı replasmanı hipotansiyon ve dolaşım yetersizliğinde ilk basamak tedavi olarak uygulanmaktadır.⁹ Hipovolemi yokluğunda dahi sıvı uygulaması Frank-Starling mekanizması ile açıklandığı üzere potansiyel olarak kardiyak debi ve kan basıncını artırır. Ancak bu uygulama sıvı yüklenmesine ve kalp yetersizliğine katkıda bulunabilir.²⁷ Serum fizyolojinin 10 ml/kg infüzyonu kardiyak debi ve kan basıncını artırmada etkili bulunmasına rağmen etki süresi bilinmemektedir.²⁸

TABLO 1: α ve β reseptörlerin yerleşim yerleri uyarıldıklarında oluşan etkileri.

Reseptör	Yeri	Eylemi	Etkisi
α_1	Myokard	Pozitif İnotrop	Kontraktilite artışı
α_1	Periferik damar	Vazokonstriksiyon	Ardyük ve önyükte artış
α_2	Periferik damar	Vazokonstriksiyon	Ardyük ve önyükte artış
β_1	Myokard	Pozitif İnotrop	Kontraktilite artışı
β_2	Periferik damar	Vazodilatasyon	Ardyük ve önyükte azalma

Sıvı replasmanının ne kadar ve ne sıklıkla yapılacağına belirlenmesinde klinisyen, sıvı kaybının öyküde ki delilleri ile sepsis ve nekrotizan enterokolitte olduğu gibi periferik vazodilatasyon ve sıvının ekstrasvasküler ve üçüncü boşluğa kaçtığı durumları gözönünde bulundurmalıdır. Öyleki sepsis ve nekrotizan enterokolitte fonksiyonel dolaşım hacmi sıklıkla kritik seviyede düşüktür.²⁹

Ayrıca yakın zamanda yapılmış randomize kontrollü bir çalışmada 10 ml/kg serum fizyolojik ile %5 albümin karşılaştırıldığında kan basıncını artırmada etkinlikleri benzer bulunmuş ve serum fizyolojinin sıvı retansiyonuna daha az neden olduğu saptanmıştır.³⁰ Kan, aşırı sıvı ve protein kaybı durumlarında aynı sıvı içeriğine sahip hacim genişleticiler ile replasman gerekir.³

DOPAMİN

Nörepinefrinin öncüsü ve endojen bir ketakolamin olan dopamin, preterm bebeklerde hipotansiyon tedavisinde en sık kullanılan ajandır. Myokardiyum ve periferik damarlarda bulunan dopaminerjik, $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$ reseptörlerinin uyarılması aracılığıyla etki etmektedir.

Düşük dopamin dozları (0,5-5 μ /kg/dk) dopaminerjik reseptörleri, orta dozlar (5-10 μ /kg/dk) beta reseptörlerini ve yüksek dozlar (≥ 10 μ /kg/dk) alfa reseptörlerini uyarır.³¹ Ancak bu doz cevap profili sağlıklı erişkin gönüllülerde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Ciddi hastalık sırasında kardiyovasküler sistemin dopamine cevabı, adrenerjik reseptör downregulasyonu, adrenal yetersizlik ve lokal olarak üretilen vazodilatatörlerin etkisinden dolayı azalabilmektedir.^{32,33} Sonuç olarak standart doz dopamine veya diğer semptomimetiklere karşı cevabsız dirençli hipotansiyon gelişmesine neden olduğundan istenen cevabın alınması için hasta yenidoğan bebeklerde yüksek doz semptomimetik ilaç kullanımını gerekebilmektedir. Ek olarak hastalar arası farklı farmakokinetik özelliklerde ele alındığında dopamin tedavisi her hastanın ihtiyacına göre ayarlanmalıdır.

Tüm bu reseptörlerin uyarılması önyük, konraktile ve ardyükte artışa neden olur. Fakat preterm bebeklerde $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ etki baskın olabilmek periferik vazokonstriksiyon ve ardyük artışı daha belirgin olabilir. Ardyük artışı kan basıncını artırır ancak bu artış fazla olduğunda kalp fonksiyonları üzerine olumsuz etki gösterebilir. Bu nedenle dopaminin daha yüksek dozlarının (20 μ /kg/dk) kullanılmasından kaçınılmalıdır.³⁴

Dopaminin beyin dolaşımına etkisi belirsizliğini korumaktadır. Dopamin ve beyin kan akımı arasındaki

ilişkinin belirlenmesini amaçlayan çalışmalarda, 2,5-10 μ /kg/dk dopamin infüzyonu ile orta serebral arter pulsatil indeksi, ön serebral arter velositesi veya vena kava superior akımında önemli yanıt farkı saptanmamıştır.³⁵ Munro ve ark.³⁶ ise dopamin infüzyonu ile serebral kan akımındaki artış olduğunu bildirmişlerdir. Preterm bebeklerde dopaminin beyin kan akımı üzerine etkisini değerlendirmek için daha fazla çalışma yapılmalıdır.²⁹

Dopamin preterm bebeklerde böbrek dopaminerjik reseptörlerini uyararak böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızını artırır. Bu selektif vazodilatatör etki mezenter kan akımında gösterilememiştir. Hacim uygulamasına dirençli hipotansiyonu olan pretermelerde dopamin (10 μ /kg/dk) etkili bir şekilde ortalama kan basıncını ve intestinal perfüzyonu artırdığı bildirilmiştir.³⁷ Dopaminin yan etkileri hipertansiyon, taşikardi, aritmi, damar dışına çıktığında doku nekrozudur.³

DOBUTAMİN

İzoprenalinin sentetik analogu olan dobutamin sentetik bir katekolamindir. Kardiyak ve periferik $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$ reseptörleri yoluyla etkisini gösterirken, dopaminerjik reseptörler üzerinden etkisi yoktur. Periferik damarlarda vazodilatatör $\beta 2$ etkisi, vazokonstriktör $\alpha 2$ etkisinden daha fazladır. Dolayısıyla dobutamin inotropik ve vazodilatatördür.²⁹

Etkili doz aralığı 2-15 μ /kg/dk ile kardiyak debiyi artırır. Primer myokardiyal disfonksiyonu ve periferik vasküler rezistansı yüksek olan preterm bebekler dobutamin ile tedavi edilmelidir. Bu hemodinamik özellikler ciddi perinatal asfiksisi olan bazı hastalarda görülebilmektedir.³⁵ Sistemik vasküler rezistansı azaltıcı etkisi, sepsis gibi patolojik vazodilatasyon olan durumlarda kullanımını sınırlamaktadır.²⁶

Preterm bebeklerin büyük kısmında hipotansiyon myokard disfonksiyonu olsun ya da olmasın ardyükteki azalmadan kaynaklanmaktadır. Bu nedenle dopamin hipotansif preterm bebeklerin tedavisinde ilk seçilecek ilaçtır. Randomize kontrollü çalışmalar ile kan basıncını artırmada dopamine karşı dobutaminin etkinliği karşılaştırılmıştır. Hipotansif preterm bebeklerde kısa dönemde kan basıncını artırmada dobutamin dopaminden daha az etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak yinede dobutamin bebeklerin %30-84'ünde hedeflenen kan basıncını elde etmede başarılı olmuş ve sol ventrikül debisini idame etmede üstün etkiye sahip olduğu raporlanmıştır.^{34,37-41} En önemli yan etkileri taşikardi, aritmi, hipotansiyon ve hipertansiyondur.⁹

EPİNEFRİN VE NÖREPİNEFRİN

Epinefrin adrenal medulladan salınan endojen bir katekolamindir. Nörepinefrin ise nöronlarda sentezlenen ve periferik adranerjik sinir uçlarından salınan bir katekolamindir. Epinefrin ve nörepinefrinin kalp hızını ve kontraktileti artırıcı etkisi oldukça benzer olmasına rağmen periferde nörepinefrinin vazokonstrüktör etkisi daha fazladır. Epinefrin $\beta 2$ etkiye sahip iken nörepinefrinde bu etki yoktur.³

Epinefrinin düşük dozlarda $\beta 1$ ve $\beta 2$ etkisi belirgindir ve myokardiyal kontraktileti ve periferik vazodilatasyonu artırıcı etkisi vardır. Yüksek dozlarda α reseptörlerin uyarılması periferik vazokonstrüksiyona neden olarak sistemik vasküler rezistansı artırır.²⁶

Yenidoğanlarda epinefrinin etkinliği ve güvenilirliğine ilişkin çok az sayıda çalışma olmasına rağmen, epinefrin yenidoğan resüsitasyonunda ve dirençli yenidoğan hipotansiyonunu tedavi etmede sıklıkla kullanılmaktadır.⁴² Hem epinefrin hemde nörepinefrin, dopamine cevapsız preterm hipotansiyonunda, dobutamin tedaviye eklenmiş ya da eklenmemiş olsun mevcut tedaviye eklenerek kullanılmaktadır.³⁵

Epinefrinin aşırı periferik vazokonstrüksiyona yol açarak kardiyak debide azalmaya, ve doku perfüzyonunda bozulmaya yol açabilir. Ayrıca taşiaritmiye ve damar dışına çıktığında doku hasarına yol açabilmektedir.

Valverde ve ark. düşük doğum ağırlıklı bebeklerde hipotansiyon tedavisi için epinefrinin, dopamin kadar

etkili olduğu ancak geçici olumsuz etkilerin epinefrin alan bebeklerde daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir.⁴³

MİLRİNON

Bir selektif fosfodiesteraz inhibitörü olarak milrinon hücre içi cAMP seviyesini artırarak kardiyak kontraktileti iyileştirici ve ardyüğü azaltıcı etki gösterir ve özellikle kardiyak cerrahi geçirmiş bebeklerde düşük kardiyak debi sendromunu tedavi etmek için kullanılmaktadır.⁶

Paradisis ve ark. preterm bebeklerde profilaktik milrinon kullanımının, randomize plasebo kontrollü bir çalışmada kardiyak debiyi ve süperior vana kava akımını iyileştirmedeğini bildirmişlerdir.⁴⁴

KORTİKOSTEROİDLER

Preterm bebeklerde hipotansiyon nedeni olarak adrenokortikal yetersizlik artan sıklıkta tanımlanmaktadır.⁴⁵ Kritik hastalık sırasında adrenerjik reseptör downregulasyonu kardiyovasküler sistemin katekolaminlerin etkisine karşı desensitizasyonuna neden olmaktadır. Glukokortikoidler kardiyovasküler sistemde beta adrenerjik reseptör ekspresyonunu, ketakolaminlere cevabı artırıcı, sonuç olarak vasküler tonusu ve myokardiyal kontraktileti artırıcı etki gösterir.^{33,46} Birkaç çalışmada, sıvı uygulaması ve inotrop ajan desteğine rağmen dirençli hipotansif preterm bebeklerde, kortikosteroid tedavisinin kan basıncını artırdığı bildirilmiştir.^{47,48}

KAYNAKLAR

1. Kluckow M. Low systemic blood flow and pathophysiology of the preterm transitional circulation. *Early Hum Dev* 2005;81(5):429-37.
2. Hakan N, Aydın M. Yenidoğanda Hipotansiyon ve Tedavisi. *Güncel Pediatri* 2013; 11:68-76.
3. Mupanemunda RH. Cardiovascular support of the sick neonate. *Current Paediatrics* 2006; 16:176-81.
4. Kluckow M, Evans N. Relationship between blood pressure and cardiac output in preterm infants requiring mechanical ventilation. *J Pediatr* 1996;129(4):506-12.
5. Kluckow M, Evans N. Low systemic blood flow in the preterm infant. *Semin Neonatol* 2001;6(1):75-84.
6. Osborn DA. Diagnosis and treatment of preterm transitional circulatory compromise. *Early Hum Dev* 2005;81(5):413-22.
7. Evans JR, Short BL, Meurs KV. Cardiovascular support in preterm infants. *Clin Ther* 2006;28(9):1366-84.
8. Evans N. Assessment and support of the preterm circulation. *Early Hum Dev* 2006; 82(12):803-10.
9. Seri I. Circulatory support of the sick preterm infant. *Semin Neonatol* 2001;6(1):85-95.
10. Meek JH, Tyszczyk L, Elwell CE, Wyatt JS. Low cerebral blood flow is a risk factor for severe intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81(1):F15-8.
11. Pryds O. Low neonatal cerebral oxygen delivery is associated with brain injury in preterm infants. *Acta Paediatr* 1994;83:705-10.
12. Watkins AM, West CR, Cooke RW. Blood pressure and cerebral hemorrhage and ischemia in very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 1989;19(2):103-10.
13. Goldstein RF, Thompson RJ Jr, Oehler JM, Brazy JE. Influence of acidosis, hypoxemia, and hypotension on developmental outcome in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1995;95(2):238-43.
14. Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Hemodynamic and antecedent risk factors of early and late periventricular/intraventricular hemorrhage in preterm babies. *J Pediatr* 2003;142(1 Pt 1):33-9.
15. Hunt RW, Evans N, Rieger I, Kluckow M. Low superior vena cava flow and neurodevelopmental outcome at three years in very preterm babies. *J Pediatr* 2004;145(5): 588-92.
16. Miall-Allan VM, de Vries LS, Whitelaw AG. Mean arterial blood pressure and neonatal cerebral lesions. *Arch Dis Child* 1987;62(10): 1068-9.

17. Pellicer A, Valverde E, Elorza MD. Cardiovascular support for low birth weight infants and cerebral hemodynamics: A randomized, blinded, clinical trial. *Pediatrics* 2005;115(6): 1501-12.
18. Vargo L, Seri I. New NANN practice guideline. The management of hypotension in the very-low-birth-weight infant. *Adv Neonatal Care* 2011;11(4):272-8.
19. Dempsey EM, Barrington KJ. Diagnostic criteria and therapeutic interventions for the hypotensive very low birth weight infant. *J Perinatol* 2006;26(11):677-81.
20. Kent AL, Meskell S, Falk MC, Shadbolt B. Normative blood pressure data in non-ventilate premature neonates from 28-36 weeks gestation. *Pediatr Nephrol* 2009;24(1):141-6.
21. Ahn SY, Kim ES, Kim JK, Shin JH, Sung SI, Jung JM, et al. Permissive hypotension in extremely low birth weight infants. *Yonsei Med J* 2012;53(4):765-71.
22. Synnes AR, Chien LY, Peliowski A, Baboolal R, Lee SK; Canadian NICU Network. Variations in intraventricular hemorrhage incidence rates among Canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr* 2001;138(4): 525-31.
23. Zhang J, Penny DJ, Kim NS, Yu VY, Smolich JJ. Mechanisms of blood pressure increase induced by dopamine in hypotensive preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81(2):F99-F104.
24. Mizoguchi MB, Chu TG, Murphy FM, et al. Dopamine use is an indicator for the development of threshold retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1999;83(4):425-8.
25. Nist MD, Backes CH, Moorehead P, Wispe J. Blood pressure support in the very low-birth-weight infant during the first week of life. *Advances in Neonatal Care* 2012;12(3):158-63.
26. Subhedar NV. Treatment of hypotension in newborns. *Semin Neonatol* 2003;8(6):413-23.
27. Gewitz MH, Philips JB. Fetal and neonatal cardiovascular physiology. In: Polin RA, Fox WW, eds. *Fetal and neonatal physiology*. 2nd ed Philadelphia: W.B. Saunders; 2003. p.793-1032.
28. Osborn D, Evans N, Kluckow M. Randomized trial of dobutamine versus dopamine in preterm infants with low systemic blood flow. *J Pediatr* 2002;140(2):183-91.
29. Cox DJ, Groves AM. Inotropes in preterm infants-evidence for and against. *Acta Paediatr Suppl* 2012 Apr;101(464):17-23.
30. Ernst D, Belzberg AS, Dodek PM. Distribution of normal saline and 5% albumin infusions in septic patients. *Crit Care Med* 1999;27(1):46-50.
31. Schmaltz C. Hypotension and shock in the preterm neonate. *Adv Neonatal Care* 2009; 9(4):156-62.
32. Hausdorff WP, Caron MG, Lefkowitz RJ. Turning off the signal: desensitization of β -adrenergic receptor function. *FASEB J* 1990; 4(11): 2881-9.
33. Watterberg KL. Adrenal insufficiency and cardiac dysfunction in the preterm infant. *Pediatr Res* 2002;51(4):422-4.
34. Rozé JC, Tohier C, Maingueneau C, Lefèvre M, Mouzard A. Response to dobutamine and dopamine in the hypotensive very preterm infant. *Arch Dis Child* 1993;69(1 Spec No):59-63.
35. Seri I, Rudas G, Bors Z, Kanyicska B, Tulasay T. Effects of low-dose dopamine infusion on cardiovascular and renal functions, cerebral blood flow, and plasma catecholamine levels in sick preterm neonates. *Pediatr Res* 1993;34(6):742-9.
36. Munro MJ, Walker AM, Barfield CP. Hypotensive extremely low birth weight infants have reduced cerebral blood flow. *Pediatrics* 2004; 114: 1591-6.
37. Hentschel R, Hensel D, Brune T, RAbe H, Jorch G. Impact on blood pressure and intestinal perfusion of dobutamine or dopamine in hypotensive preterm infants *Biol Neonate* 1995; 68: 2881-2890.
38. Ruelas-Orozco G, Vargas-Origel A. Assessment of therapy for arterial hypotension in critically ill preterm infants. *Am J Perinatol* 2000;17(2):95-9.
39. Greenough A, Emery EF. Randomized trial comparing dopamine and dobutamine in preterm infants. *Eur J Pediatr* 1993;152(11): 925-7.
40. Chatterjee A, Bussey ME, Leuschen MP et al. The pharmacodynamics of inotropic drugs in premature neonates. *Pediatr Res* 1993; 33: 206A.
41. Subhedar NV, Shaw NJ. Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2: CD001242.
42. Heckmann M1, Trotter A, Pohlandt F, Lindner W. Epinephrine treatment of hypotension in very low birthweight infants. *Acta Paediatr* 2002;91(5):566-70.
43. Valverde E, Pellicer A, Madero R, Elorza D, Quero J, Cabañas F. Dopamine versus epinephrine for cardiovascular support in low birth weight infants: analysis of systemic effects and neonatal clinical outcomes. *Pediatrics* 2006;117(6): 1213-22.
44. Paradis M, Evans N, Kluckow M, Osborn D. Randomized trial of milrinone versus placebo for prevention of low systemic blood flow in very preterm infants. *J Pediatr* 2009;154(2): 189-95.
45. Watterberg KL. Adrenal insufficiency and cardiac dysfunction in the preterm infant. *Pediatr Res* 2002;51(4):422-4.
46. 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(2):F122-4.
47. Helbock HJ, Insoft RM, Conte FA. Glucocorticoid-responsive hypotension in extremely low birth weight newborns. *Pediatrics* 1993;92(5): 715-7.
48. Gaissmaier RE, Pohlandt F. Single-dose dexamethasone treatment of hypotension in preterm infants. *J Pediatr* 1999;134(6):701-5.