



Yenidoğanda Hipotansiyon ve Tedavisi

Hypotension in Newborn Infants and Its Treatment

Nilay Hakan, Mustafa Aydın

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZET

Sistemik hipotansiyon hasta prematüre bebeklerde sık görülen bir komplikasyon olup ventrikül içi kanamayı, nörogelişimsel morbiditeyi ve mortaliteyi de içeren bazı olumsuz sonuçlara neden olabilir. Neonatologlar arasında hem hipotansiyonun tanımı hem de nörolojik hasara neden olabilen sistemik arteriyel kan basıncı alt sınırı değeri bakımından bir fikir birliği yoktur. Bu nedenle bildirilen hipotansiyon prevalansları yenidoğan üniteleri arasında değişkenlik gösterir. Bununla birlikte, klinisyenlerin çoğu tarafından yenidoğanda nörolojik sonuçları ve yaşam oranlarını iyileştirdiği düşünülerek hipotansiyonun erken ve etkin tedavisi kabul görmüştür. Hipotansiyon tedavisinde amaç yeterli organ kan akımını, özellikle serebral kan akımını sağlamaktır. Tedavi kararı, serebral oksijen dağılımının yeterliliği ve organ perfüzyonunun değerlendirilmesindeki zorluklardan dolayı, klinik öngörü ile beraber gestasyonel ve postnatal yaşa göre belirlenmiş normal kan basıncı değerlerine göre verilmektedir. Günümüzde prematüre bebeklerde hipotansiyon tedavisinde hacim genişleticiler, inotrop, vazopressör ajanlar ve kortikosteroidler kullanılmaktadır. Yenidoğanda yaygın olarak kullanılan inotropik ajanlardan dopaminin kan basıncını arttırmada dobutaminden daha etkili olduğu bildirilmiştir. Bazı hipotansif prematüre bebeklerde adrenokortikal yetmezlik nedeniyle kortizol düzeyleri düşüktür ve kortikosteroidler genel olarak bu bebeklerde dirençli hipotansiyon tedavisi için bekletilir; bununla birlikte potansiyel yan etkileri nedeniyle profilaktik ya da rutin klinik kullanımı önerilmez. Bu yazıda yenidoğanda sistemik hipotansiyonun tanı ve tedavisi ile ilgili bazı tartışmalı noktalar gözden geçirilecektir. (Güncel Pediatri 2013; 11: 68-76)

Anahtar kelimeler: Yenidoğan, hipotansiyon, tedavi, damar büzücü ajanlar

SUMMARY

Systemic hypotension is a common complication of sick premature infants and may be associated with major adverse outcomes, including intraventricular hemorrhage, neurodevelopmental morbidity, and mortality. There is no consensus among neonatologists regarding either the definition of hypotension or the lower threshold level of systemic arterial blood pressure in which neurological injury is inevitable. For this reason, there is a considerable variation in the reported prevalence of hypotension among different neonatal units. However, it is widely accepted by many of clinicians that early and aggressive treatment of hypotension in the neonates leads to improved neurologic outcome and survival. The goal of treatment of hypotension is to maintain adequate organ blood flow, particularly, cerebral blood flow. Because of difficulties in evaluating organ perfusion and adequacy of cerebral oxygen delivery, treatment decisions are based on statistically defined gestational and postnatal age-dependent normative blood-pressure values combined with clinical intuition. Current treatment of hypotension in the premature infant includes the use of volume expansions, inotropes, vasopressor agents and corticosteroids. It has been reported that dopamine, as a commonly used inotropic agents in the neonatal period, is more effective than dobutamine in the raising of blood pressure. Some hypotensive premature infants have low cortisol levels because of adrenocortical insufficiency, and corticosteroids are generally reserved for treatment of refractory hypotension of these infants; however, it is not recommended for prophylaxis or routine clinical use because of its potential serious side effects. This article aims to review some of the controversies about diagnosis and management of systemic hypotension in the newborn infants. (Journal of Current Pediatrics 2013; 11: 68-76)

Key words: Newborn infant, hypotension, treatment, vasoconstrictor agents

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Nilay Hakan,
Dr. Sami Ulus Kadın Doğum,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 442 232 55 55
E-posta: nilayhakan1@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 20.12.2012

Kabul Tarihi/Accepted: 12.03.2013

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından basılmıştır.

© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

Giriş

Arteriyel kan basıncı, kardiyak atım hacmi ve periferik damar direnci tarafından belirlenir. Genel olarak hipotansiyon, yetersiz sistemik kan akımını veya yetersiz sol ventrikül atım hacmini ve bunun sonucunda gelişen yetersiz doku perfüzyonunu gösterir. Kan basıncındaki düşme kan akımının azalmasına ve belirli değerlerin altında ise organ perfüzyon bozukluğuna ve doku hipoksisine neden olur. Hipotansiyonun tanı ve tedavisi özellikle yenidoğan bebeklerde gelişebilecek serebral iskemik hasar, periventriküler lökomalazi (PVL) ve ventrikül içi kanama (VİK) gibi komplikasyonlardan kaçınmak için önemlidir (1,2). Sistemik hipotansiyon uzun dönemde prematüre bebeklerde nörogelişimsel morbiditeye neden olabilir, zamanında doğmuş bebeklerdeki etkilerine dair ise çok az bilgi vardır (3).

Bu yazının amacı yenidoğanda sistemik hipotansiyonun tanı ve tedavisindeki bazı tartışmalı noktaları gözden geçirmektir.

Sıklık

Neonatologlar arasında sistemik arteriyel kan basıncı alt sınırı değerleri bakımından herhangi bir fikir birliği olmadığından dolayı değişik üniteler arasında çok farklı sıklıklar bildirilmektedir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerine yatırılan bebeklerin yatışlarının ilk gününde dört ya da beşte birinde hipotansiyon olduğu bildirilmektedir (4). Hipotansiyon sıklığı özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) prematüre bebeklerde kısmen daha yüksektir. ÇDDA bebeklerin yaklaşık üçte birinde sistemik hipotansiyon tanısı konulmuştur (5).

Patofizyoloji

Hipotansiyon ve şokun başlangıcında çok sayıda kompensatuvar mekanizma (arteriolar damarlarda kasılma, kalp hızı ve kardiyak atım hacminde artma, antidiüretik ve vazoaaktif hormonların salınması) devreye girer. Bu kompensatuvar mekanizmalar, sistemik oksijen dağılımının en hayati organlara (beyin, kalp ve adrenal bezler) yönlendirilmesini sağlar. Bunun sonucunda böbreklerin, gastrointestinal sistem organlarının ve derinin perfüzyonu azalır (6).

Hipotansiyonun Nedenleri

Yenidoğanlarda hipotansiyonun pek çok nedeni vardır (7,8), (Tablo 1). Miadında doğmuş yenidoğanlarda hipotansiyonun belirlenmesi hipovolemik şok, sistemik enflamatuvar yanıt sendromu, kardiyak işlev bozuklukları (obstrüktif sol kalp lezyonları, miyokard hastalıkları, koroner arter anomalileri), pulmoner hava kaçağı,

perikard efüzyonu, metabolik ve endokrin bozuklukları (hipoglisemi, adrenal yetmezlik) akla getirir. Zamanında doğmuş bebeklerde hipotansiyona neden olan durumlar prematürelere de hipotansiyona yol açabildiği gibi, bu grupta hipotansiyonun başlıca nedenleri anormal periferik vazoregülasyon ve miyokard fonksiyon bozukluğudur. Kan hacmi ve basıncı arasındaki ilişkinin zayıflığı ve dopaminin kan basıncını yükseltmede hacim yüklemesine göre daha etkili olması, prematürelere de hipotansiyonda hipovoleminin rolünün daha az olduğunun önemli göstergeleridir (9). Buna karşın, fazla idrar çıkaran, aşırı transepidermal sıvı ve akut kan kaybı bulguları olan bir prematüre bebekte hipotansiyonun başlıca nedeni hipovolemi kabul edilerek tedavi ona göre planlanmalıdır. Ciddi asfiktik prematüre bebeklerde hipotansiyonun gelişmesinde miyokard fonksiyon bozukluğu asıl nedendir. Asfiktik bebeklerde ayrıca hipovolemi ve anormal vasküler tonus da hipotansiyona neden olabilir (10).

Klinik Bulgular

Öyküde hastada risk faktörlerinin olup olmadığı sorgulanır. Uzamış kapiller dolum zamanı, taşikardi, kutis marmoratus, soğuk ekstremiteler ve oligüri hipotansiyon ile birlikte şokun önemli fizik muayene bulgularıdır. Santral ve periferik vücut ısısı arasındaki fark hipovolemi ve sepsisin bir bulgusu olabilir. Solunum sesleri ve kalp sesleri dikkatlice dinlenmeli, periferik nabızlar muayene edilmelidir (11).

Hipotansiyon Tanısı

Klinikte özgül organ kan akımını ölçmek oldukça zordur. Kan basıncı dokuların perfüzyonunu tam olarak yansıtmadığı halde günlük pratikte sistemik dolaşımın yeterliliğini ölçmek için bir alternatiftir (4,8).

ÇDDA olan bebeklere özgül kan basıncı değerlerinin belirlenmesine ilişkin cevaplanmamış pek çok soru mevcuttur. Bu nedenle özellikle 28 hafta altında doğan prematüre bebeklerde hipotansiyonun tanımlanması güçlük taşımaktadır. Bununla birlikte, zamanında ve 28-36 haftalar arasında prematüre doğmuş sağlık sorunu olmayan yenidoğanlarda kan basıncı değerleri için tanımlayıcı veriler bulunmaktadır. Sistemik kan basıncı normal değerleri gestasyonel yaşa, doğum ağırlığı ve postnatal yaşa göre değişiklik gösterir ve bu değişkenler küçüldükçe ortalama kan basıncı değerleri azalır (12-14). Hipotansiyon, ortalama kan basıncının bebeğin doğum ağırlığı ve gestasyon yaşına özgül referans değerlerinin 5. veya 10. persentilin altında olması olarak tanımlanabilir. Pratik uygulamada, genel olarak, hipotansiyonu tanımlamada iki parametre kullanılmaktadır. Bunlar yaşamın ilk üç günü ortalama kan basıncı alt sınırının

pratik olarak bebeğin gestasyon haftasının altında olması ya da 30 mmHg'dan düşük olmasıdır. 3. günden sonra ise 23-26 haftalık bebeklerin %90'ında ortalama kan basıncı 30 mmHg'nın üzerindedir (12). Tablo 2 ve Şekil 1'de 1500 g ve altında doğan bebeklerin ortalama kan basıncı 10. ve 50. persentil değerleri verilmiştir (1,7).

Tablo 1. Yenidoğanda hipotansiyon nedenleri (1,7,8)

Hipovolemi
Plasental kanama, plasenta previa, ablasyo plasenta
Umblikal kord yaralanmaları
Feto-maternal kanama
İkizden ikize kanama
Doğum travması, kanama
Karaciğer/dalak rüptürü
Masif pulmoner kanama
Yaygın damar içi pıhtılaşması
Üçüncü boşluklara kayıp- intrakranial, intrabdominal, subgaleal kanamalar
Fetal-neonatal hemoliz: kan grubu uygunsuzlukları, eritrosit membran ve enzim defektları
Kardiyak nedenler
Intrauterin ve/veya intrapartum asfiksi
Aritmiler (supraventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi, fibrilasyon, uzun QT sendromu)
Konjenital kalp hastalıkları
Hipoplastik sol kalp, kritik aort stenozu, PDA*, total anormal venöz dönüş, vb.
Kardiyomyopati
Miyokardit
Perikard tamponadı
Kardiyotoksik ilaçlar
Pulmoner nedenler
Pulmoner hava kaçağı sendromları (pnömotoraks)
Yüksek basınçlı pozitif ventilasyon ile akciğerlerin aşırı distansiyonu
Diyafragma hernisi
Sepsis ve septik şok
Endokrin nedenler
Adrenogenital sendrom
Adrenal kanama
Maternal anestezi/hipotansiyon
İlaçlara bağlı hipotansiyon

*:patent duktus arteriozus

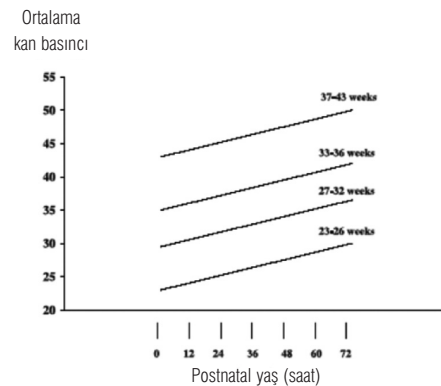
Hipotansiyonun Önemi

Özellikle ÇDDA olan bebeklerde hipotansiyon ve tedavisi tartışılırken bebeğin mevcut tanısı, fetal dolaşımdan postnatal dolaşıma geçiş, postnatal yaşamın ilk birkaç günü boyunca foramen ovale ve duktustan oluşan şantların varlığı, sistemik vazokonstriksiyon ve ayrıca sistemik ve serebral hemodinamiler arasındaki etkileşim önemlidir (15). Örneğin postnatal yaşamın ilk 6-12 saati boyunca bazı ÇDDA olan bebeklerde sistemik kan akımı düşüktür ve herhangi bir soruna neden olmaz (16). Bu dönemde sistemik kan akımının düşük olmasının nedeni umbilikal kordun klemplenmesinin ve düşük dirençli plasentanın uzaklaştırılmasının ardından sistemik vasküler direncin ani olarak artması ve buna bağlı immatür miyokardın pompa yeteneğinin azalmasıdır (17). Postnatal yaşamın 36. saatinden sonra ise düşük olan sistemik kan akımı normal düzeye döner (18).

ÇDDA olan bebeklerde doğumda serebral vaskülarizasyon tamamlanmamıştır ve doğumda strese cevap olarak ön beyin damarlarında önce vazokonstriksiyon ardından vazodilatasyon gelişir. Bu nedenle normal kabul edilen sistemik kan basıncı değerlerinde bile serebral kan akımı düşük olabilir (19). Gerçekten de prematüre bebeklerde serebral perfüzyon doğumu izleyen günlerden

Tablo 2. Doğum ağırlığına göre ortalama kan basıncı 10. persentil değerleri (1,7)

Doğum ağırlığı (g)	Ortalama kan basıncı 10. persentil değerleri (mmHg)
500-750	26
750-1000	28
1000-1250	29
1250-1500	30

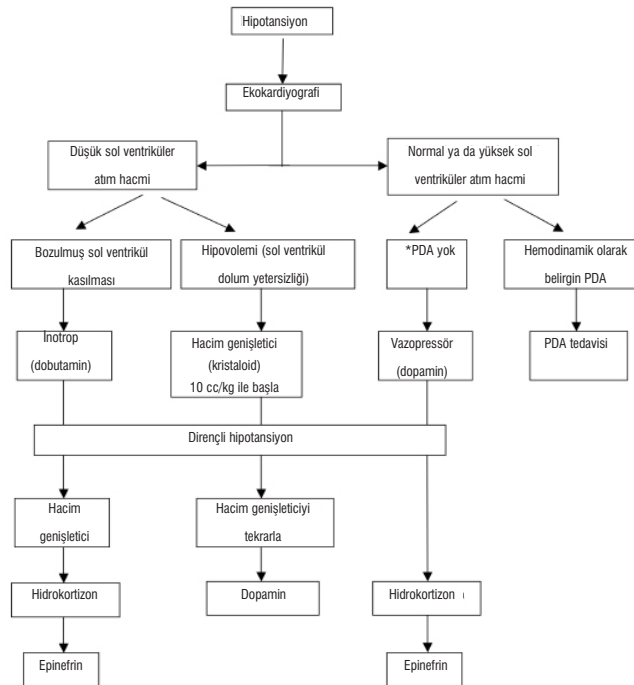


Şekil 1. Doğum ağırlığı 1500 g'ın altında olan bebeklerde ilk hafta içinde gestasyonel ve postnatal yaşa göre ortalama kan basıncının 50. persentil eğrileri (1,7)

Tablo 3. Yenidoğanın hipotansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar (26)

İlaç	Kategori	Etki mekanizması	Hemodinamik etkisi	Dozu
Epinefrin	İnotrop/vazopressör	α ve β adrenerjik agonist	Miyokard kontraktilesinde ve kardiyak atımda artış, periferik vazokonstrüksiyon	İntravenöz infüzyon 0,05-2,5 μ g/kg/dk
Norepinefrin	Vazopressör	α ve β adrenerjik agonist	Periferik vazokonstrüksiyon	İntravenöz infüzyon 0,1-1,5 μ g/kg/dk
Dopamin	İnotrop/vazopressör	α ve β adrenerjik agonist	Periferik vazokonstrüksiyon, miyokard kontraktilesinde ve kardiyak atımda artış	İntravenöz infüzyon 2,5-20 μ g/kg/dk
Dobutamin	İnotrop	β adrenerjik agonist	Miyokard kontraktilesi ve kardiyak atımda artış	İntravenöz infüzyon 5-20 μ g/kg/dk
Dopeksamin	İnotrop	β adrenerjik agonist	Miyokard kontraktilesi ve kardiyak atımda artış	İntravenöz infüzyon 2 μ g/kg/dk
Metilen mavisi	Çözünabilir guanilat siklaz inhibitörü	cGMP /Nitrik oksit yolu inhibisyonu	Periferik vazokonstrüksiyon	İntravenöz infüzyon 1 mg/kg, 1 saat
Hidrokortizon	Kortikosteroid	Dolaşımdaki katekolaminlerin duyarlılığını artırır	Kesin değil	İntravenöz puşe 2-6 mg/kg/gün, 2-6 doz
Hacim genişleticiler (örn. %0,9 sodyum klorür, %4,5 insan albümini)	Hacim genişletici	Damar içi hacmi artırma, Frank-Starling mekanizması	Kardiyak atımda artış	İntravenöz infüzyon 10-20 ml/kg, 30 dk

α : alfa; β : beta; cGMP: döngüsel guanosin monofosfat

**Şekil 2. Ekokardiyografik bulgular temelinde yenidoğanda hipotansiyon tedavi algoritması (26)**

*:patent duktus arteriozus

vitibaren 34. gestasyonel haftaya ulaşmaya kadar giderek artar (20).

Hipotansiyon ve serebral lezyon gelişimi arasındaki ilişki net değildir. Bazı çalışmalarda serebral kan akımı ve sistemik arteriyel ortalama kan basıncı arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiş, yenidoğanlarda serebral kan akımı otoregülasyon mekanizmasının korunduğu ve kan basıncının tek başına nörogelişimsel morbiditeden sorumlu olmayabileceği ileri sürülmüştür (21). Başka çalışmalarda ise yaşamın ilk birkaç gününde ortaya çıkan hipotansiyonun VK ve/veya PVL riskini belirgin oranda arttırdığı bildirilmiştir (1).

Hipotansiyonun süresi ve şiddeti de nörogelişimsel prognozda önemlidir (3). Goldstein ve ark. (22) yaptıkları bir çalışmada, hipotansiyonun süresinin uzaması ile nörogelişimsel geriliğin arttığını göstermişlerdir. Başka bir çalışmada hipotansiyonun ağırlığı ile Bayley psikomotor gelişim indeksi skorları ve dil gelişimi arasındaki ilişkiye bakılmış ve ağır derecede hipotansiyonu olan prematüre bebeklerin psikomotor ve dil gelişimlerinin geri olduğu bildirilmiştir (23).

Tedavi

Hipotansiyonun erken tanı ve tedavisi sistemik kan akımını sağlamak, başta serebral kan akımı olmak üzere organ perfüzyonu ve dokulara oksijen sunumu açısından önemlidir (15). Yenidoğan döneminde tedavi kararı, bazı güçlükler karşın, hemodinamik yetersizliği gösterilmiş, klinik olarak da organ perfüzyon bozukluğu belirtileri gösteren hastalarda daha kolaydır. Permisif hipotansiyonu olan (ortalama arteriyel kan basıncı kabul edilen sınırların altında olmasına karşın hemodinamik bozukluğu olmayan ve klinik belirti göstermeyen) prematüre bebeklerin tedavisi ile küçük prematüre bebeklerin hipotansiyonuna yönelik profilaktik tedavi tartışmalıdır (24). Ahn ve ark. (25) permisif hipotansiyonu olup tıbbi tedavi verilmeyen ÇDDA olan bebekler ile normotansif ÇDDA olan bebekleri 2 yaşında nörogelişimsel açıdan karşılaştırmış ve aralarında bir fark saptamadıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda permisif hipotansiyona sahip ÇDDA olan bebeklerde gereksiz tıbbi tedavilerden kaçınılması gerektiği belirtilmiştir.

Son yıllarda yayınlanan bir kılavuzda ÇDDA olan bebeklerde hipotansiyon tedavisine başlama kararı verirken organ perfüzyonu azalmasının indirekt klinik bulguları olan idrar çıkışındaki değişiklik, metabolik asidoz (yüksek serum laktat düzeyi), yüksek kalp atım hızı ve uzamış kapiller dolum zamanının göz önüne alınması gerektiği bildirilmiştir (15).

Tedavi planı yaparken etyolojide rol oynayan faktörler göz önüne alınmalıdır. Uygulanan tedavi yaklaşımları içinde hacim genişleticiler, dopamin, dobutamin, adrenalin

ve kortikosteroid ilaçlar bulunmaktadır (15). Yenidoğanın hipotansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar hakkındaki farmakolojik bilgiler Tablo 3'te özetlenmiştir (26). Sistemik hipotansiyon tedavisinin kısa ya da uzun dönem olumlu nörolojik sonuçlara yol açtığına dair yeterli veri yoktur (27). Pellicer ve ark. (3) yaptıkları bir çalışmada erken dönemde (yaşamın <24 saat) hipotansiyona sahip ÇDDA olan bebeklere inotropik destek tedavisi vermişler. Bu bebekleri 2-3 yaş arasında nörogelişimsel gerilik, serebral palsy ve mortalite açısından hemodinamik olarak stabil olan bebekler ile karşılaştırmış ve iki grup arasında bir fark bulmadıklarını bildirmişlerdir. Düşük sistemik kan basıncını tedavi ile normal aralığa yükseltmenin nörogelişimsel sonuçları düzeltip düzeltermeyeceği konusunda kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

A. Hacim Genişleticiler

Yenidoğanlarda hipotansiyon genellikle otonomik immatürite nedeniyle periferik vazoregülasyonun bozulması ve immatür miyokardın disfonksiyonu sonucu oluşur (9). Hipovolemi, özellikle prematüre bebeklerde hipotansiyon gelişiminde ikincil öneme sahiptir. Buna rağmen tedavide sıklıkla ilk basamak olarak hacim genişleticiler kullanılır (28). Kan basıncını arttırmada dopaminden daha az etkilidir (29-31). Küçük prematüre bebeklerde yüksek miktarda hacim genişletici kullanımı pulmoner, kardiyovasküler, gastrointestinal ve santral sinir sistemi morbiditesini arttırabilir (30-32).

Hipoalbuminemi veya kan kaybı yoksa hacim genişletici olarak 10-20 cc/kg dozunda serum fizyolojik (%0,9 NaCl) tercih edilmelidir. Bunun nedeni %0,9 NaCl'nin kan basıncını yükseltici etkisinin %5 albümin kadar iyi olması, daha az sıvı retansiyonuna yol açması ve daha az pulmoner yan etkiler oluşturmamasıdır (31). İntravasküler sıvı hacmi hidrostatik ve onkotik basınç arasındaki dengeye ve kapiller endotelin geçirgenliğine bağlıdır. Hasta prematürelere kapiller kaçak sendromuna bağlı olarak damar içi alandan interstisyuma sıvı ve plazma proteini geçişi olur. Hacim genişletici olarak %5 albümin kullanılan hastalarda erken dönemde ödem daha fazla görülmüştür. Hastanın kan basıncı normal düzeylere dönüp, idrar çıkarmaya başlayınca ve eğer devam eden bir sıvı kaybı da yoksa sıvı tedavisi kısıtlı verilmelidir. Hacim genişletici ile kan basıncında yükselme sağlanamaz ise erken dönemde inotropik ajanlar başlanmalıdır (29-31,33,34).

B. İnotropik ve Vazopressör Ajanlar

İnotropik ve vazopressör ajanlar sistemik hipotansiyonun tedavisinde uzun zamandır kullanılmakla birlikte bu ajanların etkinliğini gösteren az sayıda randomize kontrollü çalışma vardır. Hipotansif prematüre bebeklerde sol ventrikül disfonksiyonu sık olduğu için dopamin veya

dobutamin gibi inotropik ajanlar kullanılarak miyokardın kasılma gücü artırılabilir, ayrıca inotropikler sistemik vasküler tonusu da etkiler (29,34-36).

1. Dopamin

Yenidoğanın hipotansiyon tedavisinde en sık kullanılan farmakolojik ajandır. Noradrenalinin öncülü olan endojen bir katekolamindir. Karmaşık kardiyovasküler etkileri doğrudan dopaminerjik, adrenerjik ve serotonerjik reseptörlerin uyarılmasıyla, dolaylı olarak da sempatik sinir uçlarında norepinefrine dönüşmesi ile ortaya çıkar. Düşük dozlarda (0,5-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$) periferik dopamin reseptörlerinin, 2-6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ dozlarında adrenerjik beta 1 (β_1) ve beta 2 (β_2) reseptörlerinin, 6-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ dozların üzerinde ise adrenerjik alfa 1 (α_1) ve alfa 2 (α_2) reseptörlerinin uyarımı belirgin olur (29,30,34,35,37). Prematüre bebeklerde adrenerjik reseptör sistemindeki matürasyon eksikliği ve metabolik temizlenme hızı farklılığından dolayı α reseptör aktivasyonu daha düşük dozlarda gerçekleşir (29). Dopamin, miyokardın kasılmasını ve periferik vasküler direnci artırarak sistemik kan basıncını artırır (38). Miyokard kasılmasını arttırıcı etkisinin %50'si dolaylı yoldan kardiyak adrenerjik sinir uçlarında depolanmış noradrenalin salınışının uyarılması ile olur, dobutamin de bu etki yoktur (35,37). Dopamin 2-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ dozunda uygulanabilir, ancak kritik hastalarda adrenerjik reseptör sunumundaki değişiklikler, rölatif adrenal yetmezlik, immatürite ve lokal vazodilatör üretimindeki artışlar sonucu alışlagelmiş dozlarda cevap alınamayabilir (30). Bu durumlarda yüksek doz dopamin diğer semptomatik aminlerle birlikte verilebilir. Randomize kontrollü çalışmaların çoğunda çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %87-97'sinde dopamin tedavisine <10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ dozunda cevap alındığı gösterilmiştir. Asfiktik zamanında doğmuş bebeklerde 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ dozundaki dopaminin sol ventrikül kasılmasını, sistolik kan basıncını ve renal kan akımını arttırdığı gösterilmiştir (39).

Düşük doz dopaminin renal vasküler yapılar üzerine dopaminerjik vazodilatör etkisi net değildir. Seri ve ark. (37) yenidoğanlarda yaptıkları bir çalışmada, dopaminin renal vasküler direnci düşürüp kan akımını %30, glomerüler filtrasyon hızını ise %5-20 oranında arttırdığını göstermiştir. Cuevas ve ark. (40) ise respiratuvar distres sendromu olan hipotansif bebeklerde düşük doz (1-2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$) dopaminin renal fonksiyonlar üzerine etkisinin olmadığını bildirmiştir.

Hahn ve ark. (41) yenidoğan domuz yavruları üzerinde yaptığı bir çalışmada hipovoleminin ve dopaminin serebral vaskülarizasyon üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında serebral perfüzyonu lazer-Doppler ile serebral oksijenizasyonu ise near infrared spektroskopi ile değerlendirmişler ve hipovoleminin hipotansiyon olmaksızın

serebral otoregülasyonu belirgin olarak etkilemediğini, dopamin tedavisinin hacim destek tedavisine göre serebral perfüzyonu daha çok arttırdığını, bununla birlikte oksijenizasyonu etkilemediğini bildirmişlerdir.

Yapılan bir metaanalizde dopamin tedavisinin hipotansif prematüre bebeklerde ortalama ve sistolik kan basıncını arttırdığı, tek başına hacim genişletici, dobutamin ya da hidrokortizon tedavisine göre daha etkili olduğu, serebral kan akımını arttırdığı bildirilmiştir (42).

Dopaminin pulmoner dolaşım üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Pulmoner vasküler direnç üzerine etkisi, pulmoner dopaminerjik reseptörlerin vazodilatasyon yapıcı etkisi ile pulmoner α adrenerjik reseptörlerin vazokonstriksiyon yapıcı etkisi arasındaki dengeye ve mevcut pulmoner hipertansiyona bağlıdır (37). Kesin kanıtlanmamakla birlikte yüksek dozlarda dopaminin pulmoner vazokonstriksiyon yapma potansiyeli olduğu düşünülmektedir. Yenidoğanlarda yüksek dozda dopamin kullanımı, α reseptör aracılı periferik vazokonstriksiyona ve kardiyak atımda azalmaya yol açtığından dolayı önerilmemektedir (34). Dopamin tedavisine dobutamin veya epinefrin gibi başka bir ajanın eklenmesi sık tercih edilir, fakat hangi yaklaşımın daha uygun olacağı konusunda fikir birliği yoktur.

Dopaminin en sık görülen yan etkisi damar dışına kaçma sonrası ağır vazokonstriksiyon ve doku hasarına neden olmasıdır (29,30,37). Tedavide etkilenen alana α reseptör antagonisti olan fentolamin uygulanabilir. Kardiyak aritmi ve gangren diğer nadir komplikasyonlarıdır. Renal yan etkiler arasında hiponatremi ile uzun süreli kullanımda görülen hipofosfatemi ve proksimal renal tübüler asidoz gelişmesi bulunmaktadır (37).

2. Dobutamin

Kronotropik ve aritmojenik etkileri minimal olan bir pozitif inotropik ajan olarak geliştirilmiş sentetik bir katekolamindir. İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda bu ilacın miyokard kasılmasını, kardiyak atımı ve kan basıncını arttırdığı, ancak kalp hızını fazla arttırmadığı gösterilmiştir (30). Erişkinlerde kardiyak kasılmayı ve atım hacmini arttırmasına karşın kan basıncı üzerine daha az etkisi vardır (43). Dobutaminin, β adrenerjik etkisi daha belirgin olup doğrudan inotropik etkisi ile birlikte total periferik vasküler direnci azaltıcı etkisi vardır. α ve β adrenerjik reseptörleri birlikte uyararak birlikte göreceli olarak β_1 kardiyoselektif reseptörlere ilgisi daha fazla, periferik α_1 ve α_2 reseptörlere ilgisi daha düşüktür (30).

Dopamin ve dobutamin neonatal mortalite ve uzun dönem morbidite üzerine etkileri açısından karşılaştırıldığında herhangi bir fark saptanamamıştır. Ancak prematüre bebeklerde hipotansiyon tedavisinde kısa vadede dopamin, dobutaminden daha etkindir

(36,42). Greenough ve ark. (35), sistolik kan basıncının dopamin ile %23, dobutamin ile %11 oranında arttığını göstermişler; ancak orta ve uzun vadeli etkilerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlardır. Dobutamin başlıca sorunun miyokard fonksiyon bozukluğu olduğu durumlarda tercih edilmelidir. Septik şokta ise miyokard fonksiyon bozukluğu ve periferik vasküler tonus düşüklüğu bir arada olduğu için dopamin daha iyi bir tercih olabilir (30). Osborn ve ark.'nın (36) düşük sistemik kan akımı olan prematüre bebeklerde dopamin ve dobutamin tedavisini karşılaştırdıkları bir çalışmada, sistemik kan akımının göstergesi olarak superior vena cava akımı ölçülmüş ve dobutaminin dopamine göre bu akımı daha fazla arttırdığı saptanmıştır. Prematüre bebeklerde hayatın ilk günlerinde kan basıncı ile sistemik kan akımı arasındaki ilişki düşüktür. Bu nedenle dopaminin kan basıncını yükseltici etkisi dobutaminden fazla olmasına rağmen, sistemik kan akımını dobutamin daha fazla arttırmaktadır (36). Dobutaminin 5-10 µg/kg/dk dozunda sol ventrikül fonksiyonları üzerine olumlu etki gösterdiği, 10-20 µg/kg/dk dozunda ise sistemik kan akımını arttırdığı bildirilmiştir. Dobutaminin yenidoğandaki renal, serebral veya pulmoner hemodinamik etkileri konusunda fazla veri yoktur.

3. Diğer sempatomimetik ajanlar (epinefrin, norepinefrin ve isoproterenol)

Epinefrin, strese cevap olarak adrenal medulladan salınan ve doğrudan α ve β adrenerjik etkiler gösteren endojen bir katekolamindir. Düşük dozlarda β₁ ve β₂ etkisi daha belirgindir; miyokard kasılmasını artırır ve periferik vazodilatasyona neden olur. Yüksek dozlarda α reseptörlerini etkileyerek periferik vazokonstriksiyona neden olur ve sistemik vasküler direnci artırır (26).

Dopaminin yüksek dozlarına rağmen tedaviye dirençli hipotansiyon olgularında epinefrin infüzyonu başlanabilir. Kan basıncını yükseltici etkisi kardiyak kasılmayı artırması sonucudur (44).

Epinefrin hipotansiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmasına rağmen, vazopressör/inotrop etkilerine ve hasta yenidoğan bebeklerdeki klinik sonuçlarına dair az sayıda randomize kontrollü çalışma vardır. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde hipotansiyon tedavisinde epinefrine karşı dopamin tedavisini karşılaştıran sadece bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada DDA olan bebeklerde erken sistemik hipotansiyon tedavisinde düşük/orta doz epinefrinin düşük/orta doz dopamin kadar etkili olduğu, bununla birlikte geçici yan etkilerinin (taşikardi, hiperglisemi ve laktik asidoz) daha fazla olduğu bildirilmiştir (44). Epinefrin ve diğer yaygın kullanılan inotropik ajanları karşılaştıran daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Epinefrinin yan etkileri aşırı periferik vazokonstriksiyon sonucu kardiyak atımın azalması ve doku perfüzyonunun

bozulması, taşikardi ve damar dışına kaçma hasarıdır (26).

Norepinefrin ise periferik adrenerjik sinir uçlarından salınan bir katekolamindir. Çoğunlukla erişkin ve pediatrik yoğun bakım ünitelerinde; örneğin septik şok gibi, periferik vazodilatasyon ve hipotansiyonun birlikte bulunduğu durumlarda kullanılmaktadır (26).

İsoproterenol, β adrenerjik agonisttir. Miyokard kasılmasını artırması yanında taşikardi yapıcı etkisi belirgindir; ayrıca periferik vazodilatasyon ve hipotansiyon yapabilir (30).

C. Kortikosteroidler

Kritik hastalığı ve inotropik ajanlara rağmen dirençli hipotansiyonu olan hastalarda kısa süreli steroid tedavisi kardiyovasküler durumu stabilize edebilir (30,33). Ağır hasta prematürelere hipotalamo-pitüiter-adrenal aks olgunlaşmamıştır ve kısmi adrenal yetmezlik vardır; kritik hastalık durumunda bile endojen steroid üretimi yeterli oranda arttırılmaz (45). Scott ve ark. (45), plazma kortizol düzeyi ile gestasyon yaş arasında ters orantılı bir ilişki saptamış, özellikle inotropik desteği gerektiren hipotansif bebeklerde kortizol düzeyinin çok düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Kortikosteroidlerin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri mineralokortikoid etkilerine bağlı su ve sodyum tutulumu sonucu tansiyonu yükseltmesi ve vazoaaktif maddelere karşı olan vasküler reaktiviteyi ve miyokardiyal kasılmayı artırmasıdır. Kortizol düşüklüğünde norepinefrin ve anjiotensin II'ye yetersiz cevap gözlenir (33).

Moise ve ark. (46) yaptıkları bir çalışmada, ÇDDA olan bebeklerde antenatal steroid kullanımının kan basıncının desteklenmesine olan gereksinimi azalttığını göstermiştir. Helbock ve ark. (47), ÇDDA olan bebeklerde hacim genişletici, dopamin ve dobutamin desteğine rağmen dirençli seyreden hipotansiyonun tedavisinde hidrokortizonun kan basıncını arttırdığını bildirmiştir. Yapılan bir metaanalizde hidrokortizon tedavisinin prematüre bebeklerde vazopressör ilaç gereksinimini azalttığı ve kan basıncını normal seviyeye yükselttiği bildirilmiştir. Bununla birlikte klinik faydasının tartışmalı olduğu, uzun dönemde yan etkilerinin olabileceği belirtilmiştir (48). Düşük serum kortizol düzeyi olan hipotansif bebeklerde hidrokortizon tedavisi faydalı olabilir. Bu nedenle ÇDDA olan bebeklerde hidrokortizon tedavisi planlandığında bazal serum kortizol düzeyi bakılması düşünülebilir (15).

Sonuç olarak, rutin ve profilaktik olarak sistemik kortikosteroid kullanımı potansiyel yan etkileri nedeniyle önerilmemektedir. Ancak dirençli hipotansiyon ve hayatı tehdit eden durumlarda hacim genişletici ve vazopressör/inotropik tedaviye yardımcı bir ajan olarak kullanılabilir (49).

D. Diğer ajanlar

1. Dopeksamin

Dopaminerjik ve β_2 adrenerjik özellikleri olan sentetik bir katekolamindir. Hepatik, splanknik ve renal vasküler direnci azaltarak bu organlara kan akımını artırır. Pediatrik yoğun bakımda dopeksamin kullanımı ile ilgili az sayıda çalışma vardır. On yedi ÇDDA olan prematüre bebekte yapılan bir çalışmada, dopeksaminin kan basıncını ve idrar çıkışını arttırdığı gösterilmiştir (50).

2. Milrinon

Kardiyak kasılmadaki artışı intrasellüler döngüsel AMP (cAMP) düzeyini artırarak sağlayan bir inotropik ajandır; bu etkisini cAMP'yi yıkan fosfodiesteraz tip III enzimini inhibe ederek yapar (51). Yenidoğan döneminde bu ilacın etkinliği ve güvenilirliğine ilişkin yeterli bilgi yoktur.

3. Metilen mavisi

Yenidoğanda septik şokun neden olduğu hipotansiyonda guanilat siklaz aktivasyonu söz konusudur. Guanilat siklazı inhibe eden metilen mavisi septik şok ve dirençli hipotansiyonu olan yenidoğan bebeklerde kullanılmıştır (52). Fakat metilen mavisinin yenidoğan hipotansiyonunda etkinliğini değerlendiren kontrollü çalışmalar yoktur.

4. Arjinin vazopressin (AVP)

AVP, 1997'den bu yana vazodilatasyonla seyreden şok tablosundaki erişkin hastalarda vazopressör ajan olarak kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada düşük doz vazopressin infüzyonunun sistolik ve diastolik kan basıncını arttırdığı, yüksek doz epinefrin infüzyonuna ve/veya kortikosteroid tedavisine dirençli hipotansiyonu bulunan ÇDDA olan bebeklerde kullanılabileceği bildirilmiştir (53). Ancak prematüre bebeklerde vazopressin infüzyon tedavisinin etkinliği ve güvenliği konusunda çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Yenidoğanda hipotansiyon tedavisi için önerilen bir algoritma Şekil 2'de sunulmuştur (26).

Sonuç olarak, hipotansiyon tanımında sağlıklı yenidoğan bebeklerden elde edilen referans değerleri esas alınır. Hipotansiyonun tanı ve tedavisi yenidoğanda gelişebilecek olan PVL, VİK ve serebral iskemik hasar gibi komplikasyonlardan kaçınmak için önemlidir. Hacim genişleticiler, vazoaaktif tedavi ve kortikosteroidler hipotansiyon tedavisinin değişik kombinasyonları arasında yer alır. Dopamin prematüre bebeklerde görülen hipotansiyonun tedavisinde hacim genişletici desteğinden daha etkilidir. Dobutamin ile karşılaştırıldığında dopamin hipotansiyon tedavisinde daha etkilidir. Kortikosteroidler ve epinefrin dirençli hipotansiyon tedavisinde kullanılabilir.

Kaynaklar

- Watkins AM, West CR, Cooke RW. Blood pressure and cerebral haemorrhage and ischaemia in very low birthweight infants. Early Hum Dev 1989;19:103-10.
- Miall-Allen VM, de Vries LS, Whitelaw AG. Mean arterial blood pressure and neonatal cerebral lesions. Arch Dis Child 1987;62:1068-9.
- Pellicer A, Bravo MC, Madero R, Salas S, Quero J, Cabañas F. Early systemic hypotension and vasopressor support in low birth weight infants: impact on neurodevelopment. Pediatrics 2009;123:1369-76.
- Öztürk MA, Büyükayhan D. Yenidoğanda hipotansiyon. Bakırköy Tıp Dergisi 2011;7:1-5.
- Al-Aweel I, Pursley DM, Rubin LP, Shah B, Weisberger S, Richardson DK. Variations in prevalence of hypotension, hypertension, and vasopressor use in NICUs. J Perinatol 2001;21:272-8.
- Jones JG, Smith SL. Shock in the critically ill neonate. J Perinat Neonatal Nurs 2009;23:346-54.
- Fanaroff JM, Wilson-Costello DE, Newman NS, Montpetite MM, Fanaroff AA. Treated hypotension is associated with neonatal morbidity and hearing loss in extremely low birth weight infants. Pediatrics 2006;117:1131-5.
- Fanaroff JM, Fanaroff AA. Blood pressure disorders in the neonate: hypotension and hypertension. Semin Fetal Neonatal Med 2006;11:174-81.
- Seri I. Cardiovascular, renal, and endocrine actions of dopamine in neonates and children. J Pediatr 1995;126:333-44.
- Seri I. Circulatory support of the sick preterm infant. Semin Neonatol 2001;6:85-95.
- Perkin RM, Levin DL. Shock in the pediatric patient. Part I. J Pediatr 1982;101:163-9.
- Nuntnarumit P, Yang W, Bada-Ellzey HS. Blood pressure measurements in the newborn. Clin Perinatol 1999;26:981-96.
- Kent AL, Kecskes Z, Shadbolt B, Falk MC. Blood pressure in the first year of life in healthy infants born at term. Pediatr Nephrol 2007;22:1743-9.
- Kent AL, Meskill S, Falk MC, Shadbolt B. Normative blood pressure data in non-ventilated premature neonates from 28-36 weeks gestation. Pediatr Nephrol 2009;24:141-6.
- Vargo L, Seri I. New NANN Practice Guideline: the management of hypotension in the very-low-birth-weight infant. Adv Neonatal Care 2011;11:272-8.
- Kluckow M, Evans N. Low systemic blood flow in the preterm infant. Semin Neonatol 2001;6:75-84.
- Evans N. Assessment and support of the preterm circulation. Early Hum Dev 2006;82:803-10.
- 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;82:182-7.
- Noori S, Stavroudis TA, Seri I. Systemic and cerebral hemodynamics during the transitional period after premature birth. Clin Perinatol 2009;36:723-36.
- Kehrer M, Blumenstock G, Eehalt S, Goelz R, Poets C, Schöning M. Development of cerebral blood flow volume in preterm neonates during the first two weeks of life. Pediatr Res 2005;58:927-30.
- Tyszczyk L, Meek J, Elwell C, Wyatt JS. Cerebral blood flow is independent of mean arterial blood pressure in preterm infants undergoing intensive care. Pediatrics 1998;102:337-41.
- Goldstein RF, Thompson RJ Jr, Oehler JM, Brazy JE. Influence of acidosis, hypoxemia, and hypotension on neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. Pediatrics 1995;95:238-43.

23. Mattia FR, deRegnier RA. Chronic physiologic instability is associated with neurodevelopmental morbidity at one and two years in extremely premature infants. *Pediatrics* 1998;102:35.
24. Dempsey EM, Barrington KJ. Treating hypotension in the preterm infant: when and with what: a critical and systematic review *J Perinatol* 2007;27:469-78.
25. Ahn SY, Kim ES, Kim JK, Shin JH, Sung SI, Jung JM, Chang YS, Park WS. Permissive hypotension in extremely low birth weight infants (≤ 1000 gm). *Yonsei Med J* 2012;53:765-71.
26. Subhedhar NV. Treatment of hypotension in newborns. *Semin Neonatol* 2003;8:413-23.
27. Dempsey EM, Barrington KJ. Treating hypotension in the preterm infant: when and with what: a critical and systematic review. *J Perinatol* 2007;27:469-78.
28. Pladys P, Wodey E, Beuchée A, Branger B, Betremieux P. Left ventricle output and mean arterial blood pressure in preterm infants during the 1st day of life. *Eur J Pediatr* 1999;158:817-24.
29. Barrington KJ. Circulatory effects of dopamine in neonates. *J Pediatr* 1995;127:843-4.
30. Seri I, Evans J. Controversies in the diagnosis and management of hypotension in the newborn infant. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:116-23.
31. 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;76:43-6.
32. Sasidharan P. Role of corticosteroids in neonatal blood pressure homeostasis. *Clin Perinatol* 1998;25:723-40.
33. Göksedef D, Yalvaç EŞD, Ömeroğlu SN. İnotropik İlaçların Klinik Kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Surg-Special Topics* 2012;4:92-102.
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;69:59-63.
35. Greenough A, Emery EF. Randomized trial comparing dopamine and dobutamine in preterm infants. *Eur J Pediatr* 1993;152:925-7.
36. Osborn D, Evans N, Kluckow M. Randomized trial of dobutamine versus dopamine in preterm infants with low systemic blood flow. *J Pediatr* 2002;140:183-91.
37. Seri I. Cardiovascular, renal, and endocrine actions of dopamine in neonates and children. *J Pediatr* 1995;126:333-44.
38. Aşlıoğlu N, Demirkol D. Vazoaktif İlaçlar. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2011;7:96-103.
39. DiSessa TG, Leitner M, Ti CC, Gluck L, Coen R, Friedman WF. The cardiovascular effects of dopamine in the severely asphyxiated neonate. *J Pediatr* 1981;99:772-6.
40. Cuevas L, Yeh TF, John EG, Cuevas D, Plides RS. The effect of low-dose dopamine infusion on cardiopulmonary and renal status in premature newborns with respiratory distress syndrome. *Am J Dis Child* 1991;145:799-803.
41. Hahn GH, Heiring C, Pryds O, Greisen G. Cerebral vascular effects of hypovolemia and dopamine infusions: a study in newborn piglets. *Acta Paediatr* 2012;101:736-42.
42. Sassano-Higgins S, Friedlich P, Seri I. A meta-analysis of dopamine use in hypotensive preterm infants: blood pressure and cerebral hemodynamics. *J Perinatol* 2011;31:647-55.
43. Enrico C, Kanoore Edul VS, Vazquez AR, Pein MC, Pérez de la Hoz RA, Ince C, et al. Systemic and microcirculatory effects of dobutamine in patients with septic shock. *J Crit Care* 2012;27:630-8.
44. 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;117:1213-22.
45. Scott SM, Watterberg KL. Effect of gestational age, postnatal age, and illness on plasma cortisol concentrations in premature infants. *Pediatr Res* 1995;37:112-6.
46. Moise AA, Wearden ME, Kozinetz CA, Gest AL, Welty SE, Hansen TN. Antenatal steroids are associated with less need for blood pressure support in extremely premature infants. *Pediatrics* 1995;95:845-50.
47. Helbock HJ, Insoft RM, Conte FA. Glucocorticoid-responsive hypotension in extremely low birth weight newborns. *Pediatrics* 1993;92:715-7.
48. Higgins S, Friedlich P, Seri I. Hydrocortisone for hypotension and vasopressor dependence in preterm neonates: a meta-analysis. *J Perinatol* 2010;30:373-8.
49. Ibrahim H, Sinha IP, Subhedhar NV. Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;7: CD003662. doi: 10.1002/14651858.
50. Kawczynski P, Piotrowski A. Circulatory and diuretic effects of dopexamine infusion in low-birth-weight infants with respiratory failure. *Intensive Care Med* 1996;22:65-70.
51. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991;325:1468-75.
52. Driscoll W, Thurin S, Carrion V, Steinhorn RH, Morin FC 3rd. Effect of methylene blue on refractory neonatal hypotension. *J Pediatr* 1996;129:904-8.
53. Ikegami H, Funato M, Tamai H, Wada H, Nabetani M, Nishihara M. Low-dose vasopressin infusion therapy for refractory hypotension in ELBW infants. *Pediatr Int* 2010;52:368-73.