

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOMİSYONU BAŞKANLIĞI

Bilim Alanı

Proje No 2013/219

PROJENİN ADI

Prematüre yenidoğanlarda tazedonmuş plazma ve dopamin infüzyonunun beyin oksijenizasyonu üzerine etkisinin kızıl ötesi spektroskopi (NIRS) ile araştırılması.

PROJE YÖNETİCİSİ

ADI SOYADI

BİRİMİ

Prof. DR. Ayşe Neslihan Tekin

Neonatoloji

PROJE ÇALIŞANLARI

Uz. Dr. Pelin Seyhan Fidan

Neonatoloji

Prof.Dr. M. Arif Akşit./.....

Neonatoloji

Başlama Tarihi : 5.12.2013

Proje Desteği :26460 TL

Bitiş Tarihi : 30.5.2015

ÖZET

Amaç: Hemodinamik dengesi bozulmuş preterm bebeklerde dolaşımın desteklenmesi için sıvı ve farmakolojik tedavi yöntemleri uygulanır. Klinik çalışmalar ile de uygulanan tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesine ihtiyaç vardır. Bu çalışmada 2000 gramın veya 34 gestasyonel haftanın altında doğan bebeklerde doğum sonrası ilk 72 saatte çeşitli endikasyonlarla taze donmuş plazma ve dopamin uygulanmış hastalarda bu tedavilerin serebral oksijenizasyon üzerine etkisinin NIRS ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonatoloji Bilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesinde tedavi gören 34 gebelik haftası veya 2000 gram altı doğan kan basınçları gestasyon yaşı veya doğum ağırlığına göre alt sınırdan %20 daha düşük saptandığı için inotrop tedavi ve/veya taze donmuş plazma ihtiyacı gösteren 25 hastada yapılmıştır.

Bulgular: Dopamin grubundaki hastaların sistolik kan 41.5 ± 9.4 , diastolik kan basınçları 19.2 ± 9.2 , vücut ısıları 36.2 ± 0.4 ; TDP grubunda sistolik kan basınçları 50.1 ± 12.5 , diastolik kan basıncı 26.9 ± 9.6 , oksijen saturasyonları 93.1 ± 11.8 ve vücut ısıları 36.4 ± 0.3 bulundu. Hastaların kapiller dolum zamanları değerlendirildiğinde dopamin grubunda 11'in 2 saniyenin altında, 10'unun 2-5 saniye arasında, 4'ünün 5 saniyenin üzerinde olduğu görüldü. TDP grubunda 12'sinin 2 saniyenin altında, 9'unun 2-5 saniye arasında, 4'ünün 5 saniyenin üzerinde olduğu saptandı.

Dopamin uygulaması yapılan hastalarda serebral oksijenizasyon değerleri, uygulamadan önce 5. dk 78.5 ± 9.3 , 4. dk 78.4 ± 9.0 , 3. dk 78 ± 9.1 , 2. dk 78 ± 9.1 , 1. dk 77.8 ± 9.2 ; uygulamadan sonra 1. dk 78 ± 9.5 , 2. dk 78.6 ± 9.6 , 3. dk 78.4 ± 10.6 , 4. dk 78.2 ± 11.2 , 5. dk 78.6 ± 10.7 bulundu.

Plazma uygulaması yapılan hastalarda serebral oksijenizasyon değerleri. Uygulamadan önce 5. dk 76.6 ± 13.2 , 4. dk 76.9 ± 13.4 , 3. dk 76.9 ± 13.2 , 2. dk 76.2 ± 13.2 , 1. dk 76.2 ± 13.4 ; uygulamadan sonra 1. dk 76.8 ± 13.7 , 2. dk 76.9 ± 13.6 , 3. dk 76.7 ± 13.1 , 4. dk 77.2 ± 13.3 , 5. dk 77.8 ± 13.8 bulundu.

Sonuç: Dopamin ve TDP uygulamasının preterm bebeklerde kısa dönemde NIRS ile elde edilen serebral doku oksijenizasyonunda değişime neden olmadığı saptandı.

Anahtar kelimeler: Near infrared spektroskopi(NIRS), prematüre, Dopamin, Taze donmuş plazma(TDP)

ABSTRACT

In preterm infants pharmacologic therapies and fluid replacement are used to restore hemodynamic homeostasis. Although there are many different approaches for circulatory support in premature newborns, efficiency of these therapies needs to be investigated.

In this study, the effect of fresh frozen plasma (FFP) on cerebral oxygenation were investigated by near infrared spectroscopy (NIRS) during first 72 hours postpartum in 50 premature newborn infants whose birth weight were less than 2000 grams or gestational age less than 34 weeks. At first basal control values were evaluated. In patients who were on routine fluid replacement therapy, and 25 patients who were on Dopamine therapy and 25 patients who are on FFP therapy, measurements of tissue oxygen extraction was done for 5 minutes, and following 15 minutes after the therapy.

The mean gestational week was 29.3 ± 3.0 (median:30), first min. of APGAR score was 4.7 ± 2.8 (median:5), fifth min. of APGAR score was 6.5 ± 2.7 (median:7), haemoglobin was 16.1 mg/dl, haematocrit was %50. Four of patient were included in the study died and the rest of them were discharged. Newborns (before administration of dopamine 5 mcg/kg/min) systolic blood pressure was 41.5 ± 9.4 mm Hg, the diastolic blood pressure was 19.2 ± 6.6 mm Hg, oxygen saturation was 93.3 ± 9.2 and the body temperature was 36.2 ± 0.4 °C. Newborns (before administration of FFP) systolic blood pressure was 50.1 ± 12.5 mm hg, diastolic blood pressure was 26.9 ± 9.6 mm hg, oxygen saturation was 93.1 ± 11.8 , body temperature was 36.4 ± 0.3 °C (table -3) Capillary refill time of dopamine administration group, was below 2 seconds for 11 patients, was between 2-5 seconds for 10 patients and was longer 5 seconds for 4 patients. In FFP group of capillary refill time was below 2 seconds for 12 patients, was between 2-5 seconds for 9 patients and was longer than 5 seconds for 4 patients.

In this study tissue oxygen extraction did not change with the use of FFP and dopamine which is routinely used in neonatal intensive care units to increase blood pressure and to expand the volume, on cerebral circulation.

GİRİŞ ve AMAÇ

Yenidoğanlarda beyin dokusunun zarar görmesi oldukça sık görülmektedir. Neonatal dönemde beyin hasarının oluşmasında rol alan başlıca faktörler; kraniyal kan akımındaki ani değişiklikler ve inflamasyondur(1).

Yenidoğanların uzun dönem sonuçları perinatal ve postnatal dönemdeki 2 ana mekanizmanın; hipoksi ve hiperoksi ile giden oksijen dengesindeki bozukluk ve inflamatuvar hasarın kümülatif etkisine bağlıdır. Optimal hemodinamik fonksiyon alveolar düzeyde yeterli oksijen alımı, normal kardiyak output, kanın yeterli oksijen taşıma kapasitesi ve otheregölasyonu sağlayan mekanizmaların normal end-organ fonksiyonu için yeterli oksijeni ulaştırması

Doğum sonrası stabilizasyon sağlandıktan sonra beyin kan akımı, doğrudan sistolik kan basıncı ile ilişkili hale gelir.

Kan beyin bariyeri nedeniyle karbondioksit(CO₂) değişikliklerinin serebral kan akımını etkilemesi, diğer organlara olan etkisinden daha fazladır. CO₂ artışına bağlı serebral vazodilatasyon veya hiperventilasyonla ilişkili CO₂ düşüklüğüne bağlı serebral vazokonstriksiyonunun termlerde olmasa da prematürelde serebral hasarlanma ile ilişkili olduğu görülmüştür. Ancak bu hasarlanmanın tek başına CO₂ değişikliğinden başka hipoksemi, hipoglisemi, sempatik aktivasyon, konvulzyon ya da yüksek sitokin seviyeleriyle ilişkili olabilir(2-3).

Erişkinde birkaç dakika süre ile serebral kan akımı 10ml/100g/dk olan minimal sınırlara getirildiğinde akut bir beyin hasarı oluşur. Kalıcı hasarlanan bir bölge dışında kısmi kan akımının olduğu ancak elektriksel aktivitenin tam olmadığı border zone yada penumbra denilen kurtarılabilecek bir beyin dokusu da bulunmaktadır. Erişkinde 20ml/100g/dk lık kan akımı elektriksel aktivitenin sürdürülmesi için yeterlidir(4).

Neonatal dönem için bu tarz kesin veriler bulunmamakla birlikte 10ml/100g/dktan daha az akımın bile elektriksel aktivitenin sürdürülebilmesi için yeterli olabileceği düşünülmektedir. Ancak beyaz cevherde iskemiye yol açarak ciddi kötü nörogelişimsel sonuçlara yol açabilecek kan akımı hızıyla, güvenli olan serebral kan akımı arasında net bir sınır bilinmemektedir(5).

Yenidoğanda serebral kan akımını göstermek için Doppler ultasonografi, NIRS, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Pozitron Emisyon Tomografi gibi bir çok yöntem bulunmaktadır. Ancak bu yöntemlerin dezavantajları ve avantajları bulunmaktadır. Özellikle doppler ultrasonografi ve Yakın Kızılötesi Görüntüleme(NIRS) ile yatak başında non invaziv şekilde ölçüm yapılabilmektedir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde hemodinamisi stabil olmayan hastalara yapılmak istenen görüntülemelerin, yatak başında yapılması önem arz ettiğinden özellikle bu iki yöntem kullanım kolaylığı açısından öne çıkmaktadır(6-7).

Yıllardır kullanılan indirekt göstergeler olan periferik ısı değişiklikleri, kapiller dolum zamanı gibi göstergeler ileri metodlar gelişmeden önce klinik açıdan oldukça yol gösterici olmuş olsa da

günümüzde artık hastanın stabilizasyonun bozulduğunu daha erken gözlemlene şansına sahibiz. Organ akımlarını değerlendirmek, kardiyak outputu ölçmek hastanın hemodinamisini daha yakın gözlemlene imkanı vermiştir. Böylece klinik açıdan hastaya yansımadan sorunlar gözlemlenebilmekte ve bu sorunların daha erken çözülmesine fırsat bulunabilmektedir. Bu da özellikle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen preterm bebekler için hayat kurtarıcı olmaktadır(8-9-10).

Son on yıldır; fonksiyonel yakın kızılötesi spektroskopi(fNIR) beynin fonksiyonları üzerine çalışmalar yürütmek üzere kullanılan yeni bir görüntüleme yöntemi olarak ortaya çıkmıştır. fNIR teknolojisi; beynin çalışması süresince oksijenlenmemiş hemoglobin(deoxygenated hemoglobin_deoxy-Hb) ve oksijenlenmiş hemoglobin (oxygenated hemoglobin_oxy-Hb) yoğunluğundaki değişimlerin noninvazif olarak ölçümüne olanak sağlayan ve kafa derisine uygulanan belirli dalga boyundaki ışığı kullanır.

NIRS ile oksijen, deoksi ve total hemoglobin miktarı rölatif olarak; rSo2,TOI ve hbo2 saturasyonu dolaylı olarak ölçülebilir. Farklı ışık emisyonları ile laser ya da led teknolojisi ile miks oksijen saturasyonu(%25), kapiller(%5),venöz(%70) ölçümü ile bölgesel serebral oksijenizasyonun(RsCo2) ve doku oksijenizasyon indeksinin (TOI)belirlenmesi mümkün olmuştur. Arteriyel SO2 ve rSo2 arasındaki fark fraksiyonel doku ekstrasyonu(fTOE) olarak tanımlanır.

$$fTOE=(saO_2-rSO_2 \text{ veya } TOI/saO_2)$$

fTOE ;oksijenin dağılımı ve tüketimi rasındaki dengeyi yansıtır.

$$\text{serebral oksijen miktarı}=\text{serebral kan akımı} \times Hb \times SaO_2 \times 1.39$$

$$\text{periferik dokuya ulaşan oksijen miktarı}=\text{periferik kan akımı} \times Hb \times SaO_2 \times 1.39$$

Beyne ulaşan oksijen miktarı, beyin kan akımı, hemoglobin konsantrasyonu ve arteriyel oksijenizasyondan etkilenmektedir.Yani normal bir hemoglobin konsantrasyonu ve arteriyel oksijenizasyon olsa da serebral kan akımını azaltan bir faktör varsa beyin dokusuna sunulan oksijen miktarı azalacaktır(10-11-12).

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, serebral kan akımının postnatal yaş ve gestasyon yaşı arttıkça arttığı bilinmektedir.NIRS ile ortalama serebral kan akımının prematürelde 9.3 ml/100g/dakika olduğu hesaplanmıştır.Xenon tekniği ve pozitron emisyon tomografi ile de benzer sonuçlar elde edilmiştir.Sağlıklı preterm beyin gelişimi için 5.0 ml/100g/dakika sınırındaki kan akım hızının yerli olduğu görölse de özellikle beyaz cevherde hasar oluşturabilecek iskemi sınırı ile güvenli sınırın birbirine oldukça yakın olduğu da unutulmamalıdır(13).

Son yıllarda aşırı pretermilerin yaşam olasılığının arttığı görölmektedir. Erken perinatal dönemde oluşan beyin hasarı ile ileri dönem nörogelişimsel prognoz oldukça yakından ilişkilidir. Oluşan bu hasarın multifaktöryel olsa da de başlıca hipoksi,hiperkarbi ve hemodinamik instabiliteye

bağlı olduğu bilinmektedir. Bu dönemde hemodinamik değişikliklerin iyi monitorize edilmesi ve erken tedavi edilebilmesi, hayatta kalım ve nörogelişimsel sonuçlarda düzelme olarak karşımıza çıkacaktır. Devamlı monitorizasyon ile EKG, kalp atım hızı, arteryel oksijen saturasyonu, ısı değişiklikleri izlenebilmektedir. Ancak son zamanlarda amplitid elektroensefelografi(aEEG) ve NIRS da devamlı monitorizasyon tekniği olarak tanımlamalara girmiştir(14-15-16-17).

NIRS ile değerlendirilen rScO₂ leri klinikte anlamlı olarak değerlendirip yorumlayabilmek için preterm ve term bebeklerde çalışmalar yapılarak pulse oksimetre ile eşzamanlı saO₂ takibi de değerlendirelerek hastalar arası farklılıklar değerlendirilmiş böylelikle bir normogram oluşturulmaya çalışılmıştır.Bu limitlerin -%17 ile +%17 arası normal sınırlar kabul edilmiştir.

Postnatal yaş ve klinik durumlarından bağımsız olarak normal arteryel oksijen saturasyonlarına sahip prematürelerle yapılan geniş çaplı çalışmalarla rSco₂ veya TOI için n-referans değerler belirlenmiştir.

rScO₂ aralığı %55 ile %85 arasında alınarak erişkin, term ve preterm infantlarda postnatal yaşlarına göre beklenen ve normal kabul edilen değerler belirlenmiştir.(Tablo-1)

Term infantlarda aEEG ve NIRS ile yapılan çalışmalar göstermiştir ki ilk 24 saatin sonrasında elde edilen yüksek rSco₂ ölçümleri ciddi perinatal asfiksi, anormal aEEG patterni ve 2 yaşta nörogelişimsel skorun düşüklüğü ile koreledir(18-19).

Düşük rSCO₂:

1. pda
2. hipotansiyon
3. serebral otonöregülasyonun kaybı
4. hipoksi
5. hipokapni
6. anemi
7. yüksek ortalama hava yolu basıncı

Yüksek rSco₂:

1. yüksek oksijen desteği
2. pulmoner hipertansiyon
3. pnömotoraks
4. apne
5. perinatal asfiksi
6. hiperkapni

YAPILAN ÇALIŞMALAR

Çalışmaya etik kurul onayı alındıktan sonra; Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonatoloji Bilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesinde tedavi gören 34 gebelik haftası veya 2000 gram altı doğan kan basınçları gestasyon yaşı veya doğum ağırlığına göre alt sınırdan %20 daha düşük saptandığı için inotrop tedavi ayrıca koagülasyon parametreleri uzadığı ??? taze donmuş plazma ihtiyacı gösteren 25 hasta alınmıştır. Hastaların vital bulguları değerlendirilmiş tedavi öncesi 5 dakika boyunca NIRS ile ölçüm yapılmış, dopamin ve TDP uygulanmalarından 15 dk sonra tedavi etkinliğini değerlendirmek için 5 dk boyunca tedavi sonrası ölçüm yapılmıştır. Böylece non invaziv hemodinamik göstergeler ile tedavi ihtiyacı gösteren bu hasta grubunda 5 mcg/kg/dk'tan dopamin ve 10 ml/kg'dan TDP verilmesinin serebral oksijenizasyon üzerine etkisinin bir başka non invaziv değerlendirme aracı olan NIRS ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

İstatistiksel analiz yöntemlerinden, sürekli değişkenleri tanımlamak için deskriptif istatistikler kullanılmıştır. (ortalama, standart sapma, minimum, medyan, maksimum) Kesikli değişkenleri tanımlamak için frekans ve yüzde kullanılmıştır. Bağımlı ve normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler iki grup karşılaştırması için Wilcoxon Signed Rank testi uygulanmıştır.

Eşlendirilmiş ölçümlerin karşılaştırılması için Tekrarlı Ölçümler ANOVA çözümlemesi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak belirlenmiştir. Analizler MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2013) Programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların, 19'u erkek, 6'sı kız; doğum şekline bakıldığında 23'ü sezaryen, 2'si normal doğum; 17'i tekil doğum, 8'i çoğul doğum olup ikisi üçüz, diğerleri ikiz gebelikti. Doğum haftalarına bakıldığında 24 ile 34 arası değişmekte olup ortalama 29.3 ± 3.0 ; 1. Dakika APGAR skoru 4.7 ± 2.8 ; 5. Dakika APGAR skoru 6.5 ± 2.7 idi.

Antenatal özellik açısından değerlendirildiğinde 14 hastada özellik yok ancak 11'in özelliği vardı. Bunlardan 5'i preeklempatik, 2'si kronik hipertansif, 2'si tip 2 diabetes mellituslu, 2'si gestasyonel diabetli anne bebeğiydi. Gestasyona göre ağırlıklarına bakıldığında 4'ü SGA(Gestasyon yaşına göre küçük), 21'i AGA(gestasyon yaşına göre uygun ağırlıkta) olup hastaların hiçbiri LGA(gestasyon yaşına göre büyük) değildi. Doğum odasında resüsitasyon ihtiyacına bakıldığında bebeklerin 5'ine sadece başlangıç basamakları uygulanmış, kalan 20'sine başlangıç basamakları dışında uygulamalar yapılmıştır. Ölçümler yapılırken hastaların 23'ü solunum desteğine(Hood ile

O2, CPAP, nIPPV, SIMV) ihtiyaç duymuştur. Ancak 2 tanesine herhangi bir solunum desteği verilmemiştir. Hastalara ait demografik ve tanısal özellikler tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1: Hastaların Demografik ve Tanısal Özellikleri

Cinsiyet N(%)	
Erkek	19 (76)
Kız	6 (24)
Doğum şekli N(%)	
Sezaryen	23 (92)
Normal doğum	2 (8)
Çoğul Gebelik N (%)	
Yok	17 (68)
Var	8 (32)
Doğum Haftası	
Ort $\pm$ St. sapma	29.3$\pm$3.0
Med (min-max)	30 (21-34)
APGAR_1.Dak	
Ort $\pm$ St. sapma	4.7$\pm$2.8
Med (min-max)	5 (1-9)
APGAR_5.Dak	
Ort $\pm$ St. sapma	6.5$\pm$2.7
Med (min-max)	7 (1-10)
Antenatal Özellik N (%)	
Yok	14 (56)
Var	11 (44)
Gestasyona göre Ağırlık N (%)	
1	4 (16)
2	21 (84)
Doğum Odası Resüsitasyon N (%)	
Yok	5 (20)
Var	20 (80)
Solunum Desteği N (%)	
Yok	2 (8)
Var	23 (92)

Hastaların ortalama hemoglobin değeri 16mg/dl, hematokrit değeri ise %50 bulundu. Çalışmaya alınan hastaların 212i taburcu edilmiş, 4'ü ise kaybedilmiştir.

Hastaların dopamin grubunda sistolik kan basınçları 41.5 $\pm$ 9.4, diastolik kan basınçları 19.2 $\pm$ 6.6, oksijen satürasyonları %93.3 $\pm$ 9.2 ve vücut ısıları 36.2 $\pm$ 0.4; TDP grubunda sistolik kan basınçları 50.1 $\pm$ 12.5, diastolik kan basıncı 26.9 $\pm$ 9.6, oksijen satürasyonları %93.1 $\pm$ 11.8 ve vücut ısıları 36.4 $\pm$ 0.3 bulundu (tablo 2).

Hastaların kapiller dolum zamanları değerlendirildiğinde dopamin grubunda 11'inin 2 saniyenin altında, 10'unun 2-5 saniye arasında, 4'ünün 5 saniyenin üzerinde olduğu görüldü. TDP

grubunda 12'sinin 2 saniyenin altında, 9'unun 2-5 saniye arasında, 4'ünün 5 saniyenin üzerinde olduğu görüldü. Çalışmaya alınan hastalara dopamin ve TDP uygulama zamanına göre 3 gruba ayrılmıştır. Dopamin hastaların 17'sine ilk 4 saatte, 5'ine 4-24 saat arasında kalan 3'üne 24 saatten sonra uygulama yapılmıştır. TDP ise 16'sına ilk 4 saatte, 6'sına 4-24 saat arasında kalan 3'üne 24 saatten sonra uygulama yapılmıştır (tablo 3)

Tablo 2: Kan Basıncı Ölçümleri / Dopamin / TDP

	Dopamin		T D P
	Ort $\pm$ St. sapma	Med (min-max)	Ort $\pm$ St. sapma
KB_1 (SKB)	41.5 $\pm$ 9.4	42 (21-58)	50.1 $\pm$ 12.5
KB_2 (DKB)	19.2 $\pm$ 6.6	18 (10-36)	26.9 $\pm$ 9.6
Satürasyon	93.3 $\pm$ 9.2	96 (56-99)	93.1 $\pm$ 11.8
Vücut Isısı	36.2 $\pm$ 0.4	36.3 (35.4-36.8)	36.4 $\pm$ 0.3

Tablo 3: Uygulama Zamanı / Kapiller Dolum

Uygulama Zamanı	Dopamin n (%)	TDP n (%)
1	17 (68)	16 (64)
2	5 (20)	6 (24)
3	3 (12)	3 (12)
Kapiller Dolum		
1	11 (44)	12 (48)
2	10 (40)	9 (36)
3	4 (16)	4 (16)

Hastaların vital bulguları değerlendirilip tedavi öncesi 5 dakika boyunca NIRS ile ölçüm yapılmış, takiben dopamin ve TDP uygulanıp 15 dk sonra tedavi etkinliğini değerlendirmek için 5 dk boyunca tedavi sonrası ölçüm yapılmıştır. Non invaziv hemodinamik göstergeler ile tedavi ihtiyacı gösteren bu hasta grubunda 5 mcg/kg/dk'tan dopamin ve 10 ml/kg'dan TDP verilmesinin serebral oksijenizasyon üzerine etkisine NIRS ile bakılmıştır. Bakılırken her dakika için veri

alınarak, bu veriler dopamin ve TDP için ayrı ayrı karşılaştırılıp tablo 4 de verilmiştir.

Tablo 4: DOPAMİN VE TDP UYGULAMASINA GÖRE ÖLÇÜMLER

	Dopamin		TDP	
	Ort $\pm$ St. sapma	Med (min-max)	Ort $\pm$ St. sapma	Med (min-max)
Uygulamadan önce 5 dk	78.5 $\pm$ 9.3	82 (65-95)	76.6 $\pm$ 13.2	80 (42-93)
Uygulamadan önce 4 dk	78.4 $\pm$ 9.0	79 (65-95)	76.9 $\pm$ 13.4	80 (42-94)
Uygulamadan önce 3 dk	78.0 $\pm$ 9.1	75 (66-95)	76.9 $\pm$ 13.2	81 (43-94)
Uygulamadan önce 2 dk	78 $\pm$ 9.1	75 (66-95)	76.2 $\pm$ 13.2	78 (43-93)
Uygulamadan önce 1dk	77.8 $\pm$ 9.2	75 (66-95)	76.2 $\pm$ 13.4	78 (42-92)
Uygulamadan sonra 1 dk	78.0 $\pm$ 9.5	77 (64-94)	76.8 $\pm$ 13.7	79 (43-94)
Uygulamadan sonra 2 dk	78.6 $\pm$ 9.6	77 (65-93)	76.9 $\pm$ 13.6	80 (43-93)
Uygulamadan sonra 3 dk	78.4 $\pm$ 10.6	75 (64-94)	76.7 $\pm$ 13.1	78 (42-92)
Uygulamadan sonra 4 dk	78.2 $\pm$ 11.2	76 (60-95)	77.2 $\pm$ 13.3	79 (43-92)
Uygulamadan sonra 5 dk	78.6 $\pm$ 10.7	75 (64-95)	77.8 $\pm$ 13.8	81 (42-94)

*Wilcoxon Signed Rank Test

Dopamin uygulaması yapılan hastalarda serebral oksijenizasyon değerleri, uygulamadan önce 5. dk 78.5 $\pm$ 9.3, 4. dk 78.4 $\pm$ 9.0, 3. dk 78 $\pm$ 9.1, 2. dk 78 $\pm$ 9.1, 1. dk 77.8 $\pm$ 9.2; uygulamadan sonra 1. dk 78 $\pm$ 9.5, 2. dk 78.6 $\pm$ 9.6, 3. dk 78.4 $\pm$ 10.6, 4. dk 78.2 $\pm$ 11.2, 5. dk 78.6 $\pm$ 10.7 bulundu.

Plasma uygulaması yapılan hastalarda serebral oksijenizasyon değerleri. Uygulamadan önce 5. dk 76.6 $\pm$ 13.2, 4. dk 76.9 $\pm$ 13.4, 3. dk 76.9 $\pm$ 13.2, 2. dk 76.2 $\pm$ 13.2, 1. dk 76.2 $\pm$ 13.4; uygulamadan sonra 1. dk 76.8 $\pm$ 13.7, 2. dk 76.9 $\pm$ 13.6, 3. dk 76.7 $\pm$ 13.1, 4. dk 77.2 $\pm$ 13.3, 5. dk 77.8 $\pm$ 13.8 bulundu.

Her bir zaman diliminde Dopamin ve TDP uygulaması yapılan hastaların ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tekrarlı Ölçümler ANOVA Çözümlemesi

Tek Yönlü Tekrarlı Ölçümler ANOVA

Dopamin uygulanan hastaların ölçüm değerleri ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktur. (Repeated Measures ANOVA p=0.992, Mauchly test for Sphericity p<0.001, Pillai's Trace Test p=0.992)

TDP uygulanan hastaların ölçüm değerleri ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktur. (Repeated Measures ANOVA p=0.478, Mauchly test for Sphericity p<0.001, Pillai's Trace Test p=0.478)

TARTIŞMA

NIRS, vücudun çeşitli bölgelerine (alın, abdomen ve sırt gibi) yerleştirilen probalar aracılığı ile bölgesel doku oksijenasyonunun izlenmesini sağlar. Her probta, bir ışık kaynağı ve farklı doku derinliklerindeki oksijen düzeyini ölçen iki fotodedektör mevcuttur. Bunların biri yüzey doku oksijenasyonunu diğeri ise derin doku oksijenasyonunu değerlendirir(20). NIRS, farklı dokulardaki bölgesel oksijen kullanımını değerlendirebilmesi nedeniyle Neonatolojide ilgi görmeye başlamıştır. Alderliesten ve ark. 32.gh nın altındaki 30 preterm infantta yaptıkları çalışmada major periventriküler kanaması olanları sık cranial usglerle takip etmiş ve serebral hiperperfüzyonun serebral otoregulasyondaki kısıtlılık nedeniyle beyin kan akımında fluktuasyonlara neden olduğunu görmüş bunu da major periintraventricüler kanamayla ilişkilendirmişlerdir. MAP'ın uzun süreli yükseklikleri serebral perfüzyonun ve serebral oksijenizasyonun da artışına yol açmakta bu da zaten zedelenmeye müsait olan hassas dokuda kanamayla sonuçlanmaktadır. Bizim çalışmamızda ise kan basınçları hipotansif değerlerde olduğunda serebral oksijenizasyonla doğrudan ilişkisi görülmemiştir. Bunun sebebinin kan basınçları hipotansif de olsa serebral hipoperfüzyona geçmeden organizmanın diğer kompensatuar mekanizmaları devreye sokması böylece serebral dokuyu korumaya bir süre daha devam etmesi olduğu düşünülebilir(20).

Grant ve arkadaşlarının ilk 15 gününde 33.ghdan büyük olan 43 yenidoğanda yaptığı bir çalışmada hipoglisemi, metabolik, hipoksik iskemi veya fokal arteriyel iskemi nedeniyle beyin hasarlanması olan hastalar kan basınçları ve NIRS ile ölçülen serebral oksijenizasyonları açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışmada beyin hasarlanması olan ve olmayan kontrol grubu da karşılaştırılmış ve erken dönemde ölçümlerde herhangi bir farklılık görülmemiştir. Küçük bir grupta ise 2. haftanın sonunda istatistiksel olarak anlamsız bir farklılık gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da TDP ve dopamin verilmesi ile infantlarda anlamlı bir serebral oksijenizasyon değişikliği gözlenmemiştir. Bu da belki de bize serebral perfüzyonu göstermede NIRS'ın sanıldığı kadar sensitif bir ölçüm tekniği olmadığını düşündürebilir(21).

Bonestroo ve arkadaşlarının 32 gestasyon haftasının altında 71 yenidoğanla yaptığı çalışmada MAP değerlerinin düşük olması nedeniyle dopamin infüzyonu uygulanan hastalar çalışmaya alınmış ve 5mcg/7kg/dktan infüzyon başlatılmış ancak cevapsız 9 olguda 7.5 mcg/kg/dk ya 11 olguda ise 10 mcg/kg/dk ya infüzyon dozu arttırılmıştır. Sonuç olarak infüzyon başlanmadan önce düşük saptanan serebral oksijenizasyon değerlerinin kademeli dopamin infüzyonu arttırılması ile artış gösterdiği gözlenmiştir(22). Bizim çalışmamıza alınan tüm hastalar 5 mcg/7kg/dk dopamin infüzyonu ile MAP değerleri normale döndüğü için doz artışına ihtiyaç göstermedi ve

hastalarımızın dopamin infuzyonu ile serebral oksijenizasyonlarında anlamlı bir artış izlenmedi. Bu da bize düşük doz dopaminin serebral oksijenizasyonda yükselmeye yol açmadığını düşündürmektedir.

Bailey ve arkadaşlarını ortalama gestasyon haftası 28.6 olan 52 hastada splanik serebral oksijen oranının pretermelerde kan transfüzyon ihtiyacını belirlemede marker olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırmış transfüzyon ihtiyacı olanlarda bu skor belirgin düşük olarak saptamış ve değerlerin transfüzyon ile yükseldiğini gözlemiştir(23). Bizim çalışmamıza ise anemik olmayan infantlar alınmış ve tdp sonrası serebral oksijenizasyonda değişiklik gözlenmemiştir.

Yenidoğanlarda TDP kullanımı ile ilgili, randomize olmayan çalışmalardan elde edilmiş sınırlı veri mevcuttur. Kılavuzlarda yer almamasına rağmen TDP halen yenidoğanlarda volüm genişletici olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte bu çalışmalarda TDP'nin faydası gösterilememiştir. TDP'nin intraventriküler hemoraji profilaksisinde kullanımı ile ilgili yapılan geniş bir randomize çalışmada TDP'nin yenidoğanlarda intraventriküler kanamayı engelleyici etkisinin bulunmadığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da TDP öncesi ve sonrası serebral oksijenizasyon değerlerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık elde edilememiştir. Bu da belki de bizim TDP uygulama endikasyonlarımızı tekrar gözden geçirmemiz gerektiği konusunda uyarıcı olmaktadır.

Sonuç olarak NIRS yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kullanıma giren ve non invazif olması nedeniyle gittikçe öne çıkan bir takip yöntemidir. Özellikle erken dönemde serebral kan basıncı değişikliklerinden kolayca etkilenebilecek olan prematüre beyin dokusunu korumak amacı ile kullanımı uygundur.

KAYNAKLAR

1. Jobsis, F.F., *Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters*. Science, 1977. **198**(4323): p. 1264-7.
2. Tobias, J.D., *Cerebral oximetry monitoring with near infrared spectroscopy detects alterations in oxygenation before pulse oximetry*. J Intensive Care Med, 2008. **23**(6): p. 384-8.
3. Watzman, H.M., et al., *Arterial and venous contributions to near-infrared cerebral oximetry*. Anesthesiology, 2000. **93**(4): p. 947-53.
4. Weiss, M., et al., *Near-infrared spectroscopic cerebral oxygenation reading in neonates and infants is associated with central venous oxygen saturation*. Paediatr Anaesth, 2005. **15**(2): p. 102-9.
5. Naulaers, G., et al., *Use of tissue oxygenation index and fractional tissue oxygen extraction as non-invasive parameters for cerebral oxygenation. A validation study in piglets*. Neonatology, 2007. **92**(2): p. 120-6.
6. Kaufman, J., et al., *Correlation of abdominal site near-infrared spectroscopy with gastric tonometry*

in infants following surgery for congenital heart disease. Pediatr Crit Care Med, 2008. 9(1): p. 62-8.

7. Hofer, A., et al., *Monitoring of selective antegrade cerebral perfusion using near infrared spectroscopy in neonatal aortic arch surgery. Eur J Anaesthesiol, 2005. 22(4): p. 293-8.*
8. Fenton, K.N., et al., *Cerebral oxygen saturation does not normalize until after stage 2 single ventricle palliation. Ann Thorac Surg, 2007. 83(4): p. 1431-6.*
9. Underwood, M.A., J.M. Milstein and M.P. Sherman, *Near-infrared spectroscopy as a screening tool for patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. Neonatology, 2007. 91(2): p. 134-9.*
10. Lemmers, P.M., M.C. Toet, and F. van Bel, *Impact of patent ductus arteriosus and subsequent therapy with indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants. Pediatrics, 2008. 121(1): p. 142-7.*
11. Drougia, A., et al., *Incidence and risk factors for cerebral palsy in infants with perinatal problems: a 15-year review. Early Hum Dev, 2007. 83(8): p. 541-7.*
12. Fabres, J., et al., *Both extremes of arterial carbon dioxide pressure and the magnitude of fluctuations in arterial carbon dioxide pressure are associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants. Pediatrics, 2007. 119(2): p. 299-305.*
13. Victor, S., et al., *Effect of carbon dioxide on background cerebral electrical activity and fractional oxygen extraction in very low birth weight infants just after birth. Pediatr Res, 2005. 58(3): p. 579-85.*
14. Giannakopoulou, C., et al., *Significance of hypocarbia in the development of periventricular leukomalacia in preterm infants. Pediatr Int, 2004. 46(3): p. 268-73.*
15. Vanderhaegen, J., et al., *The effect of changes in tPCO₂ on the fractional tissue oxygen extraction--as measured by near-infrared spectroscopy--in neonates during the first days of life. Eur J Paediatr Neurol, 2009. 13(2): p. 128-34.*
16. Emery, E.F., A. Greenough, and H.R. Gamsu, *Randomised controlled trial of colloid infusions in hypotensive preterm infants. Arch Dis Child, 1992. 67(10 Spec No): p. 1185-8.*
17. Acunas, B.A., et al., *Effect of fresh frozen plasma and gammaglobulin on humoral immunity in neonatal sepsis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1994. 70(3): p. F182-7.*
18. Stanworth, S.J., et al., *Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. Br J Haematol, 2004. 126(1): p. 139-52.*
19. *A randomized trial comparing the effect of prophylactic intravenous fresh frozen plasma, gelatin or glucose on early mortality and morbidity in preterm babies. The Northern Neonatal Nursing Initiative [NNNI] Trial Group. Eur J Pediatr, 1996. 155(7): p. 580-8.*
20. [Cerebral oxygenation, extraction, and autoregulation in very preterm infants who develop peri-intraventricular hemorrhage.](#) Alderliesten T, Lemmers PM, Smarius JJ, van de Vosse RE, Baerts W, van Bel F.J *Pediatr. 2013 Apr;162(4):698-704.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.09.038. Epub 2012 Nov 6.*

21. [Increased cerebral blood volume and oxygen consumption in neonatal brain injury](#). Grant PE, Roche-Labarbe N, Surova A, Themelis G, Selb J, Warren EK, Krishnamoorthy KS, Boas DA, Franceschini MA. J Cereb Blood Flow Metab. 2009 Oct;29(10):1704-13. doi: 10.1038/jcbfm.2009.90. Epub 2009 Jul 15.
22. *Effect of antihypotensive treatment on cerebral oxygenation of preterm infants without PDA*. Bonestroo HJ, Lemmers PM, Baerts W, van Bel F. Pediatrics. 2011 Dec;128(6):e1502-10. doi: 10.1542/peds.2010-3791. Epub 2011 Nov 7.
23. [Splanchnic-cerebral oxygenation ratio \(SCOR\) values in healthy term infants as measured by near-infrared spectroscopy \(NIRS\)](#). Bailey SM, Hendricks-Muñoz KD, Mally P. Pediatr Surg Int. 2013 Jun;29(6):591-5. doi: 10.1007/s00383-013-3285-9. Epub 2013 Feb 28.

PROJE DESTEĞİ	:	264600.....TL
HARCANAN MİKTAR	:	26460.....TL
EK DESTEK	:	..0.....TL
PROJE KAPSAMINDA ALINAN CİHAZ VE DEMİRBAŞLAR:		
No	Adı	Markası Yeri
	NIRS cihazı ölçüm problemleri 100 adet	