



## Postnatal Kardiyovasküler Adaptasyon Postnatal Cardiovascular Adaptation

Ferda Özlü

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Turkey

### ABSTRACT

Fetus depends on placental circulation in utero. A successful transition from intrauterine to extrauterine life depends on successful physiological changes during labor. During delivery, fetus transfers from a liquid environment where oxygen comes via umbilical vein to air environment where oxygenation is supported via air breathing. Endocrinological changes are important for fetus to adapt to extrauterine life. In addition to these, cord clamping plays a crucial role in postnatal adaptation. Establishment of neonatal postnatal life and successful overcome, the fetal cardiovascular transition period are important to stay on.

**Key words:** Fetus, transition period, postnatal adaptation.

### ÖZET

Fetal dönemde bebek plasentaya bağımlı olarak yaşar. İntrauterin ortamdan ekstrauterin yaşama başarılı bir geçiş doğumda oluşan fizyolojik değişikliklere bağlıdır. Doğumda, bebek umbilikal venden oksijen sağlanan sıvı içindeki bir ortamdan oksijenlenmenin solumaya bağlı olduğu hava ortamına geçer. Endokrinolojik değişiklikler fetüsün dış ortama hazırlanmasında önemlidir. Doğum öncesindeki bu değişikliklere ek olarak doğumda kord klemplenmesi de dış ortama adaptasyonda önemlidir. Kardiyovasküler sistemin geçiş döneminin başarılı şekilde atlatılması, neonatal sistem döngüsünün yerleşmesi yaşamda kalmak için önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** Fetus, geçiş dönemi, postnatal adaptasyon.

### Giriş

Yenidoğan bebekler için anne karnındaki simbiyotik yaşamdan ekstrauterin yaşama geçiş önemlidir. Bu geçişteki olaylarla ilgili çalışmalar son yıllarda artarak gelişmektedir. İlk önce koyunlarda yapılan çalışmalarla ortaya konmaya çalışılmıştır. Postnatal yaşama adaptasyon



açısından solunumsal fonksiyonlar kadar kardiyak fonksiyonlar da önemlidir. Aslında saniiyeler içinde olan bu geçişin vücuttaki tüm sistemleri etkilediği bilinmekle beraber hala etkileşimin nasıl olduğu tam açıklanamamıştır. Son 20 yılda giderek artan bilgi birikimi ile geçişteki olaylar açıklanmaya başlamıştır. Burada sistemler arasındaki bu etkileşim yeni literatürlerle açıklanmaya çalışılmıştır.

## Fetal Dönem

Kalp embriyolojik gelişimde tam olarak oluşan ilk organdır. Postkonsepsiyonel 23. günde kalp atımı başlar ve 7. haftada da kalp tam olarak gelişmiştir<sup>1</sup>. Plasenta oldukça düşük vasküler dirence sahip olan bir yapıdır. Fetal kardiyak atımın sadece yaklaşık %40'ını alır bu nedenle fetal dönemde sistemik basınç düşüktür<sup>2</sup>. Fetüs büyüdükçe somatik oksijen ihtiyacı artar. Artan bu somatik ihtiyaç maternal plasental kan akımının artması ve fetüsün oksijen yakalama becerisinde artış ile kompanse edilir. Fetal hayatta ikinci aydan sonra oluşmaya başlayan hemoglobin F (Hb F) erişkinlerdeki hemoglobin A'dan farklıdır. Hb F, yüksek oksijen yakalama ve dokulara oksijen verme kapasitesi ile fetal hayatta artan oksijen ihtiyacını karşılar. Ayrıca fetal hayatta PO<sub>2</sub> oldukça düşüktür, oksijeni en yüksek olan umbilikal vendeki pO<sub>2</sub> 55±7 mmHg'dır<sup>2</sup>.

## Fetal Dolaşım

Fetal dolaşım plasenta yoluyla fetuse gelen maternal kan ile sağlanır. Umbilikal ven aracılığıyla bebeğe geçen yüksek oksijen taşıyan kan karaciğeri duktus venozus yoluyla bypass ederek inferior vena kava aracılığıyla sağ atriyuma taşınır. Umbilikal venle gelen kanın çok az bir miktarı karaciğeri sular. Inferior vena kava ile sağ atriyuma gelen oksijenli kanın, buradaki kapakçıklar sayesinde superior vena kavadan gelen düşük oksijenli kan ile karışmadan, doğrudan foramen ovaleye doğru yönlendirilerek sol atriyuma geçmesi sağlanır. Böylelikle oksijenin beyin, koroner damarlar gibi vital organlara akışı sağlanmış olur. Sol atriyum aracılığıyla sol ventriküle gelen kan aorta kanalıyla santral sisteme ve üst ekstremitelere doğru akar. Düşük oksijen içeren superior vena kava aracılığı ile sağ atriyuma gelen kan ise sağ ventriküle ve pulmoner artere doğru yönelir. Yüksek pulmoner basınç nedeniyle pulmoner arterdeki kanın çoğu duktus arteriozus aracılığıyla karotid ve koroner arterlerin orijininden sonra aortadaki kan ile karışarak alt ekstremiteye doğru yol alır. Alt ekstremiteler ve aortadan gelen kan umbilikal arterler içinde plasentaya doğru akar ve maternal dolaşıma geçer. Fetal dolaşımdaki 3 köprü önemlidir:

1. Foramen ovale; iki atriyum arasındaki basıncı eşitlet

2. Duktus arteriozus; aorta ve pulmoner arter arasındaki basıncı eşitler
3. Duktus venozus; yüksek dirençli karaciğeri by-pass yaparak yüksek oksijenli kanın kalp kası ve beyine ulaşmasını sağlar<sup>3</sup>.

## Fetal Ventriküller

Fetal myokard erişkinden farklıdır, daha çok kontraktil olmayan elemanlardan oluşmaktadır. Erişkinlerde myokardın %30'u kontraktil olmayan elemanlar iken fetüste bu oran %60'dır<sup>4</sup>. Fetal ventriküller tüm gestasyon boyunca eşit hızda gelişir. Eğer diastolik basınçlar eşitlenirse iki ventrikülün kontraktilitesi eşittir. Her iki ventrikül pompasına karşı olan direnç debiyi belirler. Fetüsün kardiyak debiyi ayarlamadaki becerisi sınırlıdır; kontraktil elemanları az sayıdadır, ventriküler kompliyans düşüktür, önyükü arttırmak için gereken adaptasyon mekanizmaları yetersizdir<sup>5</sup>. Kalp innervasyonu henüz tamamlanmadığından adrenerjik sinir sistemi yetersizdir. Fetal dolaşım erişkinde olduğu gibi seri bir dolaşım olmayıp fetüste paralel dolaşım söz konusudur.

## Fetal Pulmoner Yatak

Fetal hayatta düşük olan parsiyel oksijen basıncı ve düşük oksijen konsantrasyonu pulmoner damar yatağında vazokonstriksiyon ve yüksek pulmoner basınca neden olur. Gestasyonun erken dönemlerinde yüksek olan pulmoner vasküler direnç nedeniyle 20. gestasyon haftasında ventrikül debisinin ancak %3-4, 30 GH'da ise %8-10'u pulmoner yatağa geçer<sup>6</sup>. Düşük pulmoner kan akımına bağlı olarak endotelden salınan nitrik oksit ve prostasiklin düzeylerindeki düşüklük de pulmoner direncin yüksek kalmasına katkıda bulunur<sup>7</sup>.

İntrauterin akciğer gelişimi birçok faktöre bağlı olarak gerçekleşir. Bu faktörlerden biri pulmoner epitelden salgılanan klordan zengin yüksek hacimlerdeki sıvıdır. Fetüs uterus içindeyken akciğerler pulmoner epiteldeki klorid iyonlarının sekresyonuna yanıt olarak salgılanan fetal akciğer sıvısı ile doludur<sup>8</sup>. Göğüs kafesinin şekli önemlidir. Fetal akciğer sıvısının doğumdan sonra temizlenmesi ve alveollerin yeterli ekspansiyonu için göğüs kafesinin uygun şekilde olması gerekir. Göğüs kafesi deformateleri hem akciğer gelişimini hem de postnatal geçişi etkiler<sup>9</sup>.

## Geçiş Dönemi

İntrauterin ortamdan ekstrauterin yaşama başarılı bir geçiş doğumda oluşan fizyolojik değişikliklere bağlıdır. Doğumda, bebek umbilikal venden oksijen sağlanan sıvı içindeki bir ortamdan oksijenlenmenin solumaya bağlı olduğu hava ortamına geçer.

## Endokrinolojik Etkiler

Endokrinolojik değişiklikler fetüsün dış ortama hazırlanmasında önemlidir. Anneden transplasental olarak fetüse geçen kortizol bebeğin kendi adrenal aksının olgunlaşması ile devre dışı kalır. Fetal kortizol düzeyi yaklaşık 30 GH'na kadar oldukça düşük düzeylerde (5-10 ug/ml) iken, 36 GH'da artarak miadında bebeklerde doğumdan hemen önce 45 ug/ml düzeylerine ulaşır. Doğum sırasında bu artış devam ederek doğumdan sonraki ilk saatlerde 200 ug/ml düzeyinde ölçülür<sup>10</sup>. Doğumdan hemen önce kademeli olarak başlayan bu artış bebeğin dış ortama hazırlanmasında anahtar rol oynar. Kortizol artışı akciğer maturasyonu ve surfaktan sentezini, fetal akciğer sıvısının temizlenmesini, kalp ve akciğer başta olmak üzere tüm doku ve organlarda beta reseptör yoğunluğunda artışı, katekolamin salınımında artışı ve tiroid aksın maturasyonunu sağlar<sup>11</sup>.

Kortizol artışı ile birlikte akciğer alveollerindeki sodyum kanallarının (ENaC) gen ekspresyonu artarak hem sayısı hem de fonksiyonu artar. Aktif klor sekresyonunun azalmasını sağlayarak fetal akciğer sıvı üretimini sonlandırır. Akciğer tip2 hücrelerinden bazal Na-K-ATPaz aktive edilerek bu sıvının temizlenmesini sağlar. Preterm fetal koyunlara verilen kortizolün, termlerde görülen sodyum kanal aktivasyonunu sağladığı gösterilmiştir<sup>12</sup>.

## Kord Klemplenmesinin Etkileri

Doğum öncesindeki bu değişikliklere ek olarak doğumda kord klemplenmesi de dış ortama adaptasyonda önemlidir. Koyunlarda yapılan çalışmalarda kordun klemplenmesi ile birlikte kanda hızlı bir norepinefrin (NE) ve epinefrin artışı gösterilmiştir. Term fetüslerde adrenal medulla ve diğer sempatik dokulardan uyarı ve strese yanıt olarak katekolamin salınımı olabilmektedir. Kortizolün de katkısı ile olan bu katekolamin artışı pretermelerde daha yavaş olmakla beraber term bebeklerin 3-5 katına ulaşır. Reseptörlerdeki maturasyon yetersizliği, alınması gereken cevap ortaya çıkana kadar bu hormonların artışı devam eder. Yapılan çalışmalarda fetal dönemde adrenektomi yapılan bebeklerin doğumdan sonra epinefrin ve norepinefrin düzeyleri oldukça düşük saptanmış ve buna paralel olarak kan basınçları, kalp atım hızları, akciğer kompliyanslarının da düşük seyrettiği gösterilmiştir<sup>13</sup>. Ezaki ve arkadaşları<sup>14</sup> ağır hipotansiyon olan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde dopaminin norepineprine dönüşümünde yetersizlik olduğunu göstermişlerdir. Sezaryen doğumlarda da kord katekolamin düzeyleri daha düşüktür. Kan basıncının regülasyonunun yanı sıra glikoz ve yağ asitlerinin artışı ve pulmoner adaptasyonda da rol oynar. Oysa intrauterin dönemde fetüs, katekolamin artışının bu pulmoner ve metabolik etkilerinden plasenta aracılığıyla

metabolize edilmelerinden dolayı korunur. Doğum eylemi başlamadan sezaryen ile doğan bebeklerde hem kortizol hem de katekolamin düzeylerinde artış olmadığı gösterilmiştir<sup>15</sup>.

Kord klemplenmesi solunumun başlatılmasında da etkilidir. Fetal koyunlarda yapılan bir çalışmada doğumdan sonra kord klemplenmediğinde solunumun başlamadığı saptanmıştır<sup>16</sup>. Solunumun başlatılmasında plasentadan salınan prostaglandinlerin rolü araştırılmış, prostaglandin E<sub>2</sub> infüzyonu yapılan koyunlarda kord klemplenmesine rağmen solunumun başlamadığı ancak prostaglandin sentaz inhibitörlerinin verilmesinden sonra solunumun başladığı gösterilmiştir<sup>17</sup>. Plasentadan salınan prostaglandinler de postnatal yaşama adaptasyonda etkilidir.

## Ventilasyonun Etkileri

Doğumda bebek toraksta yüksek bir negatif basınç oluşturur, bu da akciğerleri hava ile doldurur. Katekolaminler, solunum hareketlerini artırır. Artan solunum ile birlikte parsiyel oksijen basıncında artış olur. Ventilasyon ve oksijenizasyon ile pulmoner yataktaki nitrik oksit düzeyleri artar. Bu da pulmoner vasküler yataktaki basıncın azalmasında önemli rol oynar. Gerilim ve mekanik etkilerle beraber akciğerde üretilen prostasiklin de önemli bir pulmoner vazodilatör etki yapar<sup>18</sup>. Doğumda verilmesi gereken oksijen konstransyonu ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Oda havasındaki oksijen ile başlanan yenidoğan resüsitasyonunda term bebeklerde olumlu cevap alındığı bilinmektedir. Neonatal resüsitasyon programında da altı çizildiği gibi postnatal yaşama geçişte en önemli basamak ventilasyondur. Oksijen konsantrasyonu değişmeden sadece ventilasyon yapılması pulmoner direnci düşürerek pulmoner kan akımında yaklaşık %400 artış yaptığı gösterilmiştir<sup>19</sup>.

İlk nefeslerle fetal akciğer sıvısının büyük kısmı atılır. Kalan kısım pulmoner lenfatikler ve kapiller tarafından ilk 6-12 saatte emilir. Katekolaminler intratorasik basıncın azalmasında ve açılan pulmoner vasküler yatağın korunmasında da etkilidir. İnspiratuar basınç artışı alveolleri genişletir ve fonksiyonel rezidual kapasiteyi (FRC) oluşturur. Akciğer genişlemesi sürfaktan sentezini de uyarır, sürfaktan alveolar yüzey gerilimini azaltır, kompliyansı artırır ve FRC'yi stabilize eder. Lang ve arkadaşları<sup>20</sup> yaptığı çalışma ile artan pulmoner vasküler dolaşımın akciğer havalanmasına değil bilinmeyen başka nedenlere bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. Alveolar havalanma değil lokal pulmoner dolaşımı sağlayan mekanizmalar henüz tartışılmaya devam etmektedir.

## Duktus Venozus ve Duktus Arteriozus

Kordun klempenip, umbilikal damarlardaki dolaşımın sonlanması ile beraber duktus venozus dolaşımı da ortadan kalkar. Akımın olmaması yanında prostaglandinler ve katekolaminler de duktus venozusun kapanmasında etkilidir. Duktus venozusun kapanmasında hangi mekanizmanın etkili olduğu günümüzde henüz açıklanamamıştır. Genellikle konjenital duktus venozus yokluğu eşlik eden anomalilerle seyredebileceği gibi normal gelişim gösteren bebeklerde de yokluğu saptanabilmektedir. Doğumdan sonra artan oksijenin duktus venozus kapanmasında etkisi gösterilmemiştir<sup>21</sup>. Pulmoner vasküler direncin azalması, pulmoner kan akımının artması ve parsiyel arteriyel oksijen konsantrasyonunda artış ile duktus arteriozus ve foramen ovale üzerindeki şantlar azalarak yok olur<sup>22</sup>.

Sol atriyum ve sağ atriyum arasındaki basınç farkının sol atriyum lehine artması foramen ovalenin flepinin önce fonksiyonel sonra da anatomik olarak kapanmasını sağlar. Ancak bebekte doğumdan sonra toraks içi basıncı artıracak bir neden varlığında sağ-sol şantın devam etmesi söz konusudur. En son kapanan şant duktus arteriozudur. Duktus arteriozusun kapanmasında oksijen büyük rol oynar; oksijen duyarlı potasyum kanalları aracılığıyla duktus arteriozusta vazokonstriksiyon başlar. Ayrıca artan sistemik basınç, plasentanın ayrılması ile azalan prostaglandinler, bradikinin, araziidonik asit metabolitleri ve katekolaminler de duktus arteriozusun kapanmasında etkilidir<sup>23</sup>.

## Ventriküllerdeki Etkiler

Oksijen pulmoner vasküler yatakta dilatasyon yaparken sistemik vasküler yatakta konstriksiyon yaparak sistemik basıncın artışına katkıda bulunur. Sağ ventrikül fetal hayatta baskın ventrikül olarak çalışırken, geçiş döneminde sol ventrikülde giderek artan iş yükü başlar. Sol ventrikül önce hem yüksek basınca karşı çalışır, hem de daha fazla kan hacmi ile dolar. Erişkin dönemde ise sadece yüksek basınca karşı çalışır. Doğumdan önce sol ventrikül sadece beyin, üst ekstremiteler ve koronerler için çalışırken, doğumdan sonra tüm vücuda kan pompalama görevini üstlenir. İntrauterin dönemde fetüsün sol ventrikül debisini arttırma kapasitesi sınırlı iken, doğumdan sonra bu debiyi üç katına arttırır<sup>24</sup>.

Bu adaptasyonda kortizol, artan adrenerjik reseptör aktivitesi, tiroid hormonlar rol oynar. Artan bu kardiyak debi bazal metabolizma, solunum iş yükü, termogenez için gereklidir. Doğumdan sonra kalp, böbrekler, GIS ve akciğerlerin kan akışları artar. Matür dolaşımda sol ventrikül daha yüksek basınca karşı kan pompalasa da geçiş döneminde buna ek olarak daha fazla kanı da pompalar. Doğumdan sonra oksijen tüketimi ve ihtiyacı, solunum,

termoregülasyon nedenleri ile sol ventrikül daha fazla kanı pompalamak zorundadır. Sol ventrikül debisindeki artış kalp hızı ve vuru hacminin artışı ile olur<sup>24</sup>.

## Kan Basıncına Etkileri

Preterm bebeklerde antenatal yapılan steroid de kalp fonksiyonlarında iyileşme sağlar. Hem kardiyak debi hem sol ventrikül kontraktilesi hem de kan basıncında artışta rol oynar. Fetal hayatta PaO<sub>2</sub> azaldığında yaşamsal önemi olan organların kan akımı artarken, pulmoner kan akımı azalır. Umbilikal ve plasental dolaşımında erişkindeki gibi otoregülasyon mekanizmaları olmadığından kan akımı değişiklikleri basınç değişikliklerine bağlıdır. Fetüste sistemik sistolik kan basıncı 16 gestasyon haftasında 15-20 mmHg iken 28 gestasyon haftasında 30-40 mmHg basıncına artar<sup>25</sup>. Postnatal dönemde dolaşımın düzenlenmesinde katekolaminler önemlidir. Buna ek olarak arkus aortada ve sinüs karotikusta bulunan baroreseptörler görev alır. Gebeliğin ilerlemesi ile bu reseptörlerin yoğunluğunda ve duyarlılıklarında artış olur. Ancak bu reseptörlerin fetal hayattaki rolleri net değildir. Gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan periferde, karotid ve aort cisimciklerinde, medulla oblongata ventral yüzünde bulunan kemoresptörler de dolaşımın düzenlenmesinde rol oynar. Fetal hayatın erken dönemlerinde miyokardda  $\alpha$ -adrenerjik reseptörler baskın iken, gebeliğin ilerlemesi ile bu ortadan kalkarak yerini  $\beta$ -adrenerjik reseptörlere bırakır<sup>26</sup>. Sistemik dolaşımında ise giderek  $\alpha$ -adrenerjik tonus artar. Angiotensin II ve renin düzeyleri de doğumla artarak kan basıncındaki artışa destek olur<sup>25</sup>.

## Prematüre Bebeklerdeki Durum

Prematüre bebeklerin postnatal hayata hazırlanmadan doğmaları çeşitli sorunları da beraberinde getirir. Erken doğan bebeklerdeki geçici hipotansiyon dönemi önemlidir. Süresi belli olmayan, bebekten bebeğe değişen bu periodda bebeklerin vital organ perfüzyonunda neler olduğu hala araştırılmaktadır. Oksijen duyarlı potasyum kanallarının immatüritesi, prostaglandin temizleyici enzimlerin yetersizliği duktus arteriozusun açık kalmasına neden olur<sup>2</sup>. Buna bağlı olarak pulmoner basınçta azalma ve sistemik basınçta artma gerçekleşmez ya da pulmoner kan akımının aşırı artışı hipoksiye yol açar. İmmatür akciğer ve surfaktan eksiklikleri de gaz değişimini negatif yönde etkileyen faktörlerdir. Myokard kontraktilesi elemanlarının yetersiz olması sol ventrikül vuru hacmini ve doluşunu etkileyerek dolaşım yetersizliğine neden olur<sup>7</sup>. Beyin doku perfüzyonu ile kan basıncı ilişkisi bozulduğundan ve otoregülasyon immatüritesine bağlı olarak intraventriküler kanama riskleri artmıştır.

## Sonuç

Sonuç olarak, doğumda kan akış paternleri ve kardiyovasküler fonksiyonlarda önemli ve hızlı değişiklikler olur. Postnatal hayatın ilk dakikalarında hemodinamik ve metabolik dengenin devam edebilmesi için yenidoğanlarda önemli adaptasyonların ve değişikliklerin olması gerekir; pulmoner kan akımı artar, santral şantlar ortadan kalkar, artmış yeni enerji gereksinimi için kombine ventrikül debisi artar. Geçişin başarılı olması için; alveolar sıvının temizlenmesi, akciğerlerin ekspansiyonu gereklidir. Solunum, umbilikal kordun kesilmesi, oksijenasyon ve termoregülasyonun kardiyovasküler adaptasyonda bağımsız etkileri vardır.

Dolaşımdaki değişikliklerin çoğu doğumdan hemen sonraki dakikalar içinde gerçekleşir. Fetüs uterus içindeyken akciğerler pulmoner epiteldeki klorid iyonlarının sekresyonuna yanıt olarak salgılanan akciğer sıvısı ile doludur. Doğum sırasında artan adrenalin seviyeleri akciğer sıvı salgılamasını durdurarak emilimi başlatır. İlk nefesle beraber pulmoner kan akımı artar. Buna ek olarak artan oksijen miktarı ile pulmoner vazodilatasyon gerçekleşir. Doğumdan sonraki 24 saat içinde pulmoner vasküler basınç sistemik basıncın yarısına ulaşır. Sonraki birkaç hafta içinde pulmoner vasküler kas tabakalarındaki değişiklikler ile pulmoner basınç erişkin düzeylerine geriler.

Bebeklerin çoğu bu geçişi özel bir yardım gerektirmeden başarıyla tamamlar. Ancak bir kısmında yardıma ihtiyaç vardır. Prematüre bebeklerde kortisol ve katekolamin etkisinin ve etkinliğinin yetersiz olması, organlardaki maturasyon gerilikleri bu bebekleri daha riskli hale getirir. Kardiyovasküler sistemin geçiş döneminin atlatılması, neonatal sistem döngüsünün yerleşmesi her bebekte farklı zamanda olur. Bu kadar kompleks ve birbiri ile ilişkili olayların sorunsuz bir şekilde çözümlenmesi ve yeni hayata organ ve sistemlerin hazırlıklı olarak başlaması, sonraki problemlerin de çözümünü ve hayatta kalmayı belirleyen en önemli faktördür.

## Kaynaklar

1. Anderson RH, Webb S, Brown NA, Lamers W, Moorman A. Development of the heart. *Heart*. 2003;89:806–14.
2. Noori S, Stavroudis TA, Seri I. Principles of developmental cardiovascular physiology and pathophysiology. In *Hemodynamics and Cardiology*. 2nd ed. (Eds C Kleinman, I Seri):3-27, New York, Elsevier, 2012.
3. Rudolph AM. Distribution and regulation of blood flow in the fetal and neonatal lamb. *Circ Res*. 1985;57:811-21



4. Friedman WF. The intrinsic physiologic properties of the developing heart. *Prog Cardiovasc Dis.* 1972;15:87–111.
5. Kiserud T. Physiology of the fetal circulation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005;10:493-503.
6. Hooper SB, Harding R. Role of aeration in the physiological adaptation of the lung to air-breathing at birth. *Curr Respir Med Rev.* 2005;1:185–95.
7. Gao Y, Raj JU. Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn. *Physiol Rev.* 2010;90:1291–335.
8. O'Brodovich H. Epithelial ion transport in the fetal and perinatal lung. *Am J Physiol.* 1991;261:C555-64.
9. Hooper SB, te Pas AB, Lewis RA, Morley CJ. Establishing functional residual capacity at birth. *NeoReviews* 2010;11:474–83.
10. Murphy-Pearson BE, LaPlante-Branchand C. The Fetal Adrenal. In *Maternal-fetal Endocrinology* (Eds D Tulchinsky, AB Little):275-95. Philadelphia, WB Saunders, 1994.
11. Padbury JF, Ervin MG, Polk DH. Extrapulmonary effects of antenatally administered steroids. *J Pediatr.* 1996;128:167–72.
12. Olver, RE. Fluid and solute transport in the airspaces of the lungs. In *Fluid Secretion and Adsorption in the Fetus* (Eds RM Effros, HK Chang):281-302. Marcel Dekker, New York, 1994.
13. Padbury J, Agata Y, Ludlow J, Ikegami M, Baylen B, Humme J. Effect of fetal adrenalectomy on catecholamine release and physiologic adaptation at birth in sheep. *J Clin Invest.* 1987;80:1096–103.
14. Ezaki S, Suzuki K, Kurishima C, Miura M, Moriwaki K, Arakawa H et al. Levels of catecholamines, arginine vasopressin and atrial natriuretic peptide in hypotensive extremely low birth weight infants in the first 24 hours after birth. *Neonatology.* 2009;95:248-55.
15. Watterberg K. Fetal and neonatal adrenalcortical physiology. In *Fetal and Neonatal Physiology*, 4 edition (Eds R Polin, W Fox, S Abman):1995-2004.. Philadelphia, Elsevier, 2011.
16. O'Donnell CP, Kamlin CO, Davis PG, Morley CJ. Crying and breathing by extremely preterm infants immediately after birth. *J Pediatr.* 2010;156:846-7
17. Kitterman JA. Arachidonic acid metabolites and control of breathing in the fetus and newborn. *Semin Perinatol.* 1987;11:43–52
18. Marsal K. Fetal and placental circulation during labor. In *Fetal and Neonatal Physiology*. 4 edition. (Eds R Polin, W Fox, S Abman):837-46. Philadelphia, Elsevier, 2011.
19. Lakshminrusimha S, Steinhorn RH, Wedgwood S, Savorgnan F, Nair J, Mathew B et al. Pulmonary hemodynamics and vascular reactivity in asphyxiated term lambs resuscitated with 21 and 100% oxygen. *J Appl Physiol.* 2011;111:1441–7.
20. Lang JA, Pearson JT, te Pas AB, Wallace MJ, Siew ML, Kitchen MJ et al. Ventilation/perfusion mismatch during lung aeration at birth. *J Appl Physiol.* 2014;117:535–43.
21. Coceani F, Olley PM. The control of cardiovascular shunts in the fetal and perinatal period. *Can J Pharmacol.* 1988;66:1129-34.

22. Crossley KJ, Allison BJ, Polglase GR, Morley CJ, Davis PG, Hooper SB. Dynamic changes in the direction of blood flow through the ductus arteriosus at birth. *J Physiol.* 2009;587:4695–704.
23. Rychik J. Fetal cardiovascular physiology. *Pediatr Cardiol.* 2004;25:201-9.
24. Hooper SB, Te Pas AB, Lang J, van Vonderen JJ, Roehr CC, Kluckow M et al. Cardiovascular transition at birth: a physiological sequence. *Pediatr Res.* 2015;77:608-14.
25. Johnson P, Maxwell DJ, Tynan MJ, Allan LD. Intracardiac pressures in the human fetus. *Heart* 2000;84:59-63.
26. Artman M, Mahony L, Teitel DF. Perinatal cardiovascular physiology. In *Neonatal Cardiology*, 2nd edition (Eds M Artman, L Mahony, DF Teitel):45-61. New York, McGraw Hill, 2011.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Ferda Özlü  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Neonatoloji Bilim Dalı  
Adana, Turkey  
e-mail: fozlu@cu.edu.tr

**Geliş tarihi/ Received:** 21.07.2015**Kabul tarihi/Accepted:** 29.11.2015