












## Yenidoğanlarda Persistan Pulmoner Hipertansiyon Risk Faktörleri, Klinik ve Prognozun Belirlenmesi

### *Risk Factors for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn and Determining the Clinical Prognosis*

Beril Yaşa<sup>1</sup> , Emre Dincer<sup>1</sup> , Aslan Babayiğit<sup>1</sup> , Seda Yılmaz Semerci<sup>1</sup> , Şeyma Memur<sup>1</sup> ,  
Özge Sağlam<sup>1</sup> , İlker Gönen<sup>1</sup> , Halime Sema Can Bükür<sup>1</sup> , Serhat Özkan<sup>1</sup> , Helen Bornaun<sup>2</sup> ,  
Kazım Öztarhan<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: B.Y. 0000-0001-7871-3121; E.D. 0000-0003-1429-3206; A.B. 0000-0001-6970-4565; S.Y.S. 0000-0002-0411-9610; Ş.M. 0000-0001-6099-7496; Ö.S. 0000-0003-1650-4951; İ.G. 0000-0001-9630-1390; H.S.C.B. 0000-0003-2276-432X; S.Ö. 0000-0002-4425-3478; H.B. 0000-0001-9431-2256; K.Ö. 0000-0001-9919-1414; M.Ç. 0000-0002-7344-8637

**Atf/Citation:** Yasa B, Dincer E, Babayiğit A, Yılmaz Semerci S, Memur S, Sağlam O, Gonen I, Can Bükür HS, Ozkan S, Bornaun H, Öztarhan K, Cetinkaya M. Yenidoğanlarda persistan pulmoner hipertansiyon risk faktörleri, klinik ve prognozun belirlenmesi. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2022;22(2):110-116. <https://doi.org/10.26650/jchild.2022.1113770>

#### ÖZ

**Amaç:** Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu (PPHN) geçiş döneminde pulmoner vasküler direncin yüksek kalması sonucu gelişen önemli morbidite ve mortalite ile sonlanabilen ciddi bir klinik durumdur. Bu çalışmada PPHN tanısıyla izlenen yenidoğan bebeklerde risk faktörlerinin belirlenmesi, klinik prognozun, mortalite ve morbiditelerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Retrospektif gözlemsel bu çalışmada Ocak 2017-Ocak 2019 tarihleri arasında Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde (YYBÜ) PPHN tanısıyla izlenen bebeklerin verileri hastane kayıtlarından incelenmiş, PPHN etiyolojisi, bebeklerin klinik bulguları, morbiditeler ve mortalite değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** İki senelik çalışma periyodunda toplam 29.650 bebek dünyaya geldi, bebeklerin 920'si YYBÜ'de yatırıldı ve 50 bebekte PPHN saptandı. PPHN gelişen olguların %66'sı prematüre ve %52'si kız idi. PPHN gelişimi ile ilişkilendirilen en sık etiyolojik faktör term bebeklerde konjenital pnömoni (%65) iken, preterm bebeklerde respiratuar distres sendromu (%100) idi. Her iki grupta da en sık ikinci etiyolojik faktör perinatal asfiksi idi. Patent duktus arteriyozus, intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit ve bronkopulmoner displazi gibi morbiditeler PPHN gelişen preterm bebeklerde daha sık görülürken, mortalite oranı da preterm grupta daha yüksek bulundu.

**Tartışma:** Persistan pulmoner hipertansiyon, uygun kardiyorespiratuar destek ve güncel tedavilere rağmen yüksek neonatal mortaliteye sahip ciddi bir durumdur. Pulmoner hipertansiyon gelişimi ve mortalite üzerine etkili risk faktörlerinin belirlenmesi ile mortalite ve ilişkili morbiditelerin azaltılabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** persistan pulmoner hipertansiyon, yenidoğan, preterm

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Beril Yaşa E-mail: berilyasa@gmail.com

**Başvuru/Submitted:** 08.05.2022 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 27.05.2022 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 01.06.2022 • **Kabul/Accepted:** 04.08.2022



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

#### ABSTRACT

**Objective:** Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) is a serious clinical condition that developed through the persistence of high pulmonary vascular resistance during the transition period and results in severe morbidities and mortality. This study aims to determine the risk factors for developing PPHN and to evaluate the prognosis, morbidities, and mortality.

**Materials and Method:** This retrospective study was conducted between January 2017 and January 2019. Hospital records of infants who needed neonatal intensive care were evaluated retrospectively in terms of etiological causes of PPHN, clinical prognosis of neonates, morbidities, and mortality rates.

**Results:** A total of 29,650 infants were born during the 2-year study period, 920 of whom were admitted to a neonatal intensive care unit, of which 50 developed PPHN. Of the infants who developed PPHN, 66% were preterm and 52% were female. The most common etiology related to developing PPHN is congenital pneumonia (65%) in term infants and respiratory distress syndrome (100%) in preterm infants. The second most common etiology is perinatal asphyxia for both term and preterm infants. Morbidities such as patent ductus arteriosus, intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, and bronchopulmonary dysplasia were higher in the preterm group, with mortality rates also being significantly higher in preterm infants.

**Conclusion:** Persistent pulmonary hypertension of the newborn is a serious clinical condition that may result in high neonatal mortality even when appropriate cardiopulmonary support is given. Mortality and mortality-related morbidities are thought to be able to be decreased by defining the risk factors for developing PPHN.

**Keywords:** Persistent pulmonary hypertension, neonates, preterm

## GİRİŞ

Fetus, intrauterin hayatta postnatal ortama göre göreceli olarak hipoksik bir ortamda bulunmaktadır. İntrauterin hayatta hipoksinin neden olduğu vazokonstriksiyon fetusun pulmoner vasküler direncinin ve dolayısıyla pulmoner arter basıncının yüksek olmasına yol açmaktadır. Bu dönemde pulmoner hipertansiyon fetal dolaşımın sağlanması için gerekli fizyolojik bir durumdur. Bu şekilde fetal dolaşımdaki kanın büyük çoğunluğu akciğerlere uğramadan daha düşük basınçlı sistemik dolaşıma katılarak plasentaya ulaşmakta ve gaz değişimi placentaya aracılığıyla gerçekleşmektedir (1). Doğum eylemi gerçekleştikten sonra kordun klemplenmesi ile sistemik vasküler direnç artmakta, ilk nefes ile akciğerler genişlemekte, oksijenizasyon artmakta ve pulmoner vazodilatasyon sonucu pulmoner vasküler direnç düşmektedir (2). Geçiş döneminde yaşanan herhangi bir soruna bağlı olarak pulmoner vasküler direncin düşmemesi ve anormal yüksek kalması "yenidoğanın persisten pulmoner hipertansiyonu (**Persistent Pulmonary Hypertension of Newborn, PPHN**)" olarak tanımlanmaktadır (3).

PPHN'de tipik klinik bulgu hipoksik kardiyopulmoner yetmezliktir. Preduktal-postduktal saturasyon farkı %5 ve üzerindedir. Hipoksemisi olan bir yenidoğanda konjenital kalp hastalığı varlığı açısından öncelikle kalbin morfolojik yapısı ekokardiyografi (EKO) ile değerlendirilmelidir. PPHN'da esas olay artmış pulmoner vasküler direnç sonucunda gelişen yüksek pulmoner arter basıncı, duktal ve/veya atrial düzeyde sağdan sola şant ve sağ ventrikül disfonksiyonudur. EKO incelemesinde 1) Artmış ard yüke bağlı olarak sağ ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonlarında bozulma 2) Sağ ventrikül dolumu ve debisinde azalma 3) Pulmoner kan akımında azalma ve buna bağlı gelişen ventilasyon-perfüzyon uygunsuzluğu 4) Sağ ventrikül dilatasyonu neticesinde D harfi şeklini almış sol ventrikül ve azalmış sol ventrikül ön yükü 5) Azalmış sol ventrikül debisi 6) Duktus arteriozus ve/veya atriyumlar düzeyinde sağdan sola şant varlığı gösterilmesi PPHN tanısı koydurur (4-6). EKO ile triküspid yetersizlik akımından pulmoner arter basıncı ölçülmeli, duktus arteriozus ve/veya foramen ovale düzeyinde şantın yönü belirlenmeli, sağ ventrikül-sağ atrium ve pulmoner arterlerde dilatasyon varlığı değerlendirilmelidir (6).

PPHN, primer/idiyopatik ya da altta yatan kardiyopulmoner etiyojilere bağlı sekonder olarak gelişebilmektedir. PPHN gelişiminde pulmoner vasküler yatak gelişiminde bozukluğu içeren *maldevelopment*, mekonyum aspirasyon sendromu, respiratuvar distres sendromu (RDS), pnömoni, sepsis gibi parankimal akciğer hastalıklarında pulmoner vasküler yatakta bozulmuş adaptasyonu içeren *maladaptasyon* ile oligohidramniyoz/konjenital diyafram hernisi (KDH) gibi akciğer gelişim bozukluklarını içeren *underdevelopment* mekanizmaları suçlanmaktadır (7).

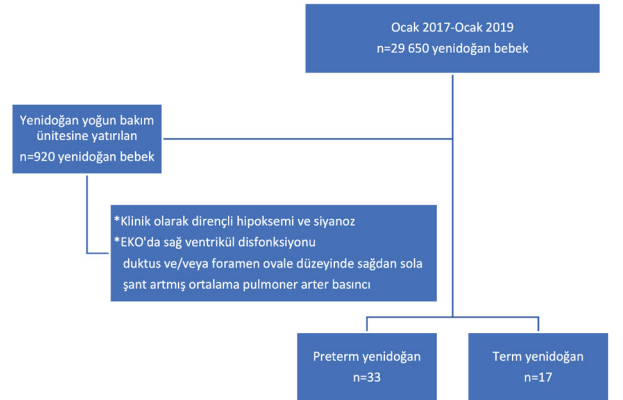
İnsidansı 1.9:1000 canlı doğum olarak bildirilen PPHN'de ağır vakalarda uygun tedaviye rağmen mortalite %5-10 oranında olup, %25 olguda nörogelişimsel bozukluğa yol açabilmektedir (7,8). Sıklıkla term bebeklerde karşılaşılmamasına

rağmen prematüre bebeklerde de sıklığı giderek artmaktadır. Yenidoğan döneminde ciddi bir hastalık olması, giderek artan oranlarda tanı konulması ve uygun tedavi ile prognozunu düzeltilebilmesi nedeni ile PPHN risk faktörleri, klinik, tanı ve tedavi yöntemlerinin bilinmesi son derece önemlidir.

Bu çalışmanın amacı referans bir yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) pulmoner hipertansiyon tanısı almış olgularda morbidite ve mortalitenin değerlendirilmesidir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde (YYBÜ) Ocak 2017-Ocak 2019 tarihleri arasında yatırılan bebeklerin verileri hastane kayıtlarından retrospektif olarak incelendi. Çalışma periyodu boyunca toplam 29.650 bebek dünyaya geldi. Bu bebeklerin 920'si YYBÜ'ne yatırıldı. Dirençli hipoksemi nedeniyle yapılan ekokardiyografik değerlendirmede triküspid kapakta yetersizlik saptanan, sağ ventrikül ve sağ atriumda dilatasyon gözlenen, duktal düzeyde sağdan sola şant gözlenen bebeklere pulmoner hipertansiyon tanısı konuldu (6). PPHN tanısı konulan ve 37 gebelik haftasından önce doğan 33 prematüre bebek ile 38-42. gebelik haftalarında doğan 17 term bebek çalışmaya dahil edildi (Şekil 1).



Şekil 1: Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Bebeklerin demografik ve klinik verileri ile respiratuvar distres sendromu (RDS), patent duktus arteriozus (PDA), nekrotizan enterokolit (NEK), intraventrükler kanama (İVK), prematüre retinopatisi (ROP), bronkopulmoner displazi (BPD), neonatal sepsis gibi prematüre morbiditeleri ve mortalite değerlendirildi. RDS tanı ve tedavisi için Türk Neonatoloji Derneği (TND) Respiratuvar Distres Sendromu ve Sürfaktan Tedavi Rehberi kullanıldı (9). Hemodinamik anlamlı PDA tanısı klinik ve ekokardiyografik inceleme ile konuldu, izlemde TND Prematüre Bebekte Patent Duktus Arteriozus'a Yaklaşım Rehberi kullanıldı (10). BPD, yaşamın ilk 28 gününde oksijen desteği alan bebeklerde, postmenstrual 36. gebelik haftasındaki oksijen ihtiyacına göre hafif, orta ve ağır BPD olarak sınıflandırıldı (11). NEK tanısı klinik ve radyolojik bulgulara dayanarak konuldu ve Bell sınıflamasına göre sınıflandırıldı (12). İVK Volpe sınıflamasına göre değerlendirildi (13). ROP tanısı için Uluslararası Prematüre Retinopatisi sınıflandırması kullanıldı

(14). Yenidoğan sepsisi TND Yenidoğan İnfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberine göre tanımlandı (15).

TND Respiratuvar Distres Sendromu ve Sürfaktan Tedavi Rehberi bilgileri ışığında klinik ve radyolojik olarak RDS bulguları olan ve FIO<sub>2</sub> ihtiyacı  $\geq$ 40 olan bebeklere sürfaktan tedavisi uygulandı (9). Ekokardiyografi ile hemodinamik anlamlı PDA saptanan, klinik olarak mekanik ventilasyon ihtiyacında artış gösteren, diyastolik hipotansiyon ön planda olmak üzere sistolik ve diastolik hipotansiyonu olan, metabolik asidoz ve dolaşım bozukluğu gelişen bebeklerde TND rehberi önerileri doğrultusunda PDA kapatma tedavisi uygulandı (10).

İstatistiksel analizler IBM SPSS 22.0 (IBM SPSS for Windows version 22, Armonk, NY, USA) istatistik programı ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikte normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ortanca (min-maks), kategorik değişkenler n (%) olarak tanımlandı. Ortanca değerler arasındaki farkın anlamlılığı Mann Whitney U testi ile, kategorik veriler arasındaki farkın anlamlılığı ise Fischer's exact test ile değerlendirildi.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

YYBÜ'e yatırılan 920 bebekten 50 (%5,4)'üne EKO bulgularıyla PPHN tanısı konuldu. PPHN gelişen bebeklerin %76'sı sezaryen doğum ile dünyaya gelmişti. Olguların %66'sı prematüre ve %52'si

kız idi. Bebeklerin ortalama gebelik yaşı ve doğum ağırlıkları sırasıyla 33,1 $\pm$ 4,8 (24-40) hafta ve 2294 $\pm$ 1107 (470-4290) gramdı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

PPHN gelişimi ile ilişkili etiyolojik nedenler değerlendirildiğinde 33 (%66) bebekte RDS, 17 (%34) bebekte konjenital pnömoni, 11 (%22) bebekte perinatal asfiksi ve 1 (%2) bebekte mekonyum aspirasyon sendromu saptandı. Dört (%8) olguda konjenital diyafram hernisi ilişkili akciğerlerde gelişen *underdevelopment* nedenli pulmoner hipertansiyon saptandı. Preterm bebeklerin tümünde (%100) RDS mevcuttu, 25 (%76) bebeğe sürfaktan tedavisi uygulandı. PPHN gelişimi ile ilişkilendirilen en sık etiyolojik faktör term bebeklerde konjenital pnömoni (%65) iken, preterm bebeklerde RDS (%100) olarak bulundu. Her iki grupta da en sık ikinci etiyolojik faktör perinatal asfiksi idi. Pulmoner hipertansiyon ile ilişkili etiyolojik faktörler ve gebelik haftasına göre gruplar arası dağılımları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Pulmoner hipertansiyon tanısı olan olgularda en sık klinik bulgu solunum sıkıntısı, yüksek konsantrasyonda oksijen/mekanik ventilasyon desteğine rağmen devam eden inatçı siyanoz ve hipoksemi idi. Tedavi öncesi ortanca pulmoner arter basıncı 50 (45-75) mm Hg ölçüldü. Preterm bebeklerde tedavi öncesi ortanca pulmoner arter basıncı 47 (41-65) mm Hg iken, term bebeklerde 58 (45-76) mm Hg olup, tanı anındaki pulmoner arter basıncı term bebeklerde preterm bebeklerden anlamlı olarak yüksek idi. PPHN tanısı prematüre bebeklerde ortanca 4 (2-7) günde, term bebeklerde ortanca 2 (1-4) günde konulmuş

**Tablo 1: Persistan pulmoner hipertansiyon saptanan bebeklerin demografik verileri**

Demografik veriler	Preterm (n=33) n (%)	Term (n=17) n (%)	Toplam (n=50) n (%)
Preterm doğum, n(%)			33 (%66)
Sezaryen doğum, n(%)	26 (%78,8)	12 (%70,5)	38 (%76)
Cinsiyet, n Kız/Erkek	18/15	8/9	26/24
Gestasyonel yaş (hafta), ortalama $\pm$ SS (min-maks)	30,8 $\pm$ 4,1 (23-36)	38,1 $\pm$ 0,8 (37-40)	33,1 $\pm$ 4,8 (24-40)
Doğum tartısı (g), ortalama $\pm$ SS (min-maks)	1834 $\pm$ 955 (470-3750)	3271 $\pm$ 706 (1980-4290)	2294 $\pm$ 1107 (470-4290)
1. dakika Apgar skoru, ortalama $\pm$ SS (min-maks)	3,6 $\pm$ 2,7 (0-9)	5,7 $\pm$ 1,9 (2-8)	4,2 $\pm$ 2,6 (0-9)
5. dakika Apgar skoru, ortalama $\pm$ SS (min-maks)	6 $\pm$ 2,7 (0-10)	8,6 $\pm$ 1,3 (5-10)	6,8 $\pm$ 2,6 (0-10)
İnvaziv ventilasyon süresi (gün) ortanca (min-maks)	13 (1-58)	5 (0-11)	7,5 (1-58)
Non-invaziv ventilasyon süresi (gün) ortanca (min-maks)	8 (1-54)	4 (2-34)	7 (1-54)
Hastanede yatış süresi (gün) ortanca (min-maks)	16 (1-179)	18 (1-29)	17 (1-179)

**Tablo 2: Yenidoğanda persistan pulmoner hipertansiyon ile ilişkili etiyolojik faktörler**

Etiyolojik Faktör	Preterm (n=33) n (%)	Term (n=17) n (%)	Toplam (n=50) n(%)
Konjenital Pnömoni	6 (%18,1)	11 (%64,7)	17 (%34)
Respiratuvar Distres Sendromu	33 (%100)	0	33 (%66)
Perinatal asfiksi	7 (%21,2)	4 (%23,5)	11 (%22)
Diyafram hernisi	3 (%9)	1 (%5,9)	4 (%8)
Mekonyum aspirasyon sendromu	0	1 (%5,9)	1 (%2)

olup, tanı zamanı açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Pulmoner hipertansiyon saptanan bebeklerin %20 (n=10)'u tedavisiz izlendi. Ucuz ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle en sık uygulanan tedavi magnezyum sülfat idi. Bebeklerin %74 (n=37)'sine magnezyum sülfat tedavisi uygulandı. Toplam 17 (%34) olguda inhale nitrik oksit (iNO) uygulandı. Sildenafil ve inhale prostasiklin kullanılan diğer ilaçlar idi. Tedavi sonrası ortanca pulmoner arter basıncı 36 (15-69) mm Hg'ya geriledi. Tedavi sonrası pulmoner arter basıncı gebelik haftasına göre değerlendirildiğinde preterm ve term bebekler için sırasıyla 30 (15-48) mmHg ve 41 (15-69) mmHg olarak saptandı. Term bebeklerin ortanca pulmoner arter basıncı tedavi sonrasında da preterm bebeklere göre anlamlı yüksek bulundu. Preterm bebeklere uygulanan ortanca tedavi süresi term bebeklerden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Preterm bebeklerde mortalite oranları da daha yüksek olduğundan tedavi süresinin anlamlı olarak daha kısa bulunması bebeklerin erken dönemde kaybedilmesi ve daha kısa süre tedavi alabilmeleri ile ilişkilendirildi. Persistan

pulmoner hipertansiyon saptanan bebeklerin tanısı ve tedavi yönetimi Tablo 3'de özetlenmiştir.

Preterm bebeklerin tümünde RDS gelişmesine rağmen bebeklerin 25 (%76)'sına sürfaktan uygulandı ve 16 (%64) bebeğin tekrarlayan sürfaktan uygulaması ihtiyacı oldu. PPHN gelişen prematüre bebeklerin ortanca ventilasyon süreleri 13 (1-58) gün idi. Toplam 20 (%61) prematüre bebekte PDA tespit edildi. Hemodinamik anlamlı PDA'sı olan 9 (%27) bebeğe tıbbi PDA kapatma tedavisi uygulandı. PPHN tanısı olan 23 (%70) prematüre bebeğe hipotansiyon nedeniyle inotrop tedavi başlandı. PPHN tanısı ile izlenen 12 (%36.4) preterm bebekte  $\geq$ Evre 2 NEK saptandı. NEK gelişen 7 (%58) bebeğe cerrahi girişim uygulandı, 3 (%25) bebekte gastrointestinal perforasyon saptandı. PPHN tanısı olan 13 (%39) prematüre bebekte İVK gelişti, 5 (%15) bebekte Evre 2 üzeri İVK saptandı. Toplam 12 (%36) prematüre bebekte BPD gelişti, 7 bebeğe steroid tedavisi uygulandı. Prematüre bebeklerin 3 (%9)'unda masif pulmoner kanama gözlemlendi. Pulmoner hipertansiyona eşlik eden morbiditeler ve mortalite Tablo 4'de belirtilmiştir.

**Tablo 3: Persistan pulmoner hipertansiyon saptanan bebeklerin tanısı ve uygulanan tedaviler**

	Preterm (n=33)	Term (n=17)	Toplam (n=50)
PPHN tanı zamanı (gün) ortanca (min-maks)	4 (2-7)	2 (1-4)	4 (1-7)
*PPHN tanı anında Pulmoner Arter Basıncı (mmHg) ortanca (min-maks)	47 (41-65)	58 (45-76)	50 (45-75)
*PPHN tedavi sonrasında Pulmoner Arter Basıncı (mmHg) ortanca (min-maks)	30 (15-58)	41 (15-69)	36 (15-69)
Uygulanan tedaviler n (%)			
Tedavisiz izlem	6 (18,2)	4 (23,5)	10 (20)
İnhale nitrik oksit	10 (30,3)	7 (41,2)	17 (34)
Magnezyum	27 (81,8)	10 (58,8)	37 (74)
Sildenafil	12 (36,4)	9 (52,9)	21 (42)
İnhale prostasiklin	15 (45,5)	7 (41,2)	22 (44)
*Tedavi süresi (gün) ortanca (min-maks)	4 (0-68)	31 (0-69)	5 (0-69)

\* Mann Whitney U test, p<0.05

**Tablo 4: Pulmoner hipertansiyona eşlik eden morbiditeler ve mortalite**

Morbidite	Preterm n (%)	Term n (%)	Toplam n (%)
Patent Duktus Arteriyozus	20 (60,6)*	6 (35,2)	26 (52)
Hipotansiyon	23 (69,7)*	10 (58,8)	43 (86)
Nekrotizan enterokolit (NEK)	12 (36,4)*	3 (17,6)	15 (30)
Evre 2 ve üzeri NEK	12 (36,4)*	1 (5,9)	13 (26)
İntraventriküler kanama (İVK)	13 (39,4)*	1 (5,9)	14 (28)
Evre 2 üzeri İVK	5 (15,2)*	0	5 (10)
Bronkopulmoner Displazi (BPD)	12 (36,4)*	1 (5,9)	13 (26)
BPD tedavisi	7 (21,2)*	1 (5,9)	8 (16)
Prematüre retinopatisi (ROP)	6 (18,1)*	0	6 (12)
Masif pulmoner kanama	3 (9,1)*	0	3 (6)
Mortalite	19 (57,6)*	4 (23,5)	23 (46)

\*Fischer's exact test, p<0.05

Pulmoner hipertansiyonu olan term bebeklerde RDS gözlenmedi. PDA term bebeklerin 6 (%35.2)'sinde saptanırken hemodinamik anlamlı PDA'sı olan 2 term bebeğe medikal PDA kapatma tedavisi uygulandı. Term bebeklerin %58.8'ine hipotansiyon nedeniyle inotrop tedavi başlandı. Toplam 3 (%18) term bebekte NEK gelişirken, bir bebekte Evre 2 ve üzeri NEK saptandı. Bir bebekte kronik akciğer hastalığı gelişti. Term bebeklerde masif pulmoner kanama gözlenmedi.

PPHN gelişen 23 bebek kaybedildi, 19 (%58) prematüre ve 4 (%24) term bebek, genel mortalite oranı %46 bulundu. Masif pulmoner kanama gelişen prematüre bebeklerin tümü kaybedildi ve pulmoner kanama varlığında mortalite %100 olarak değerlendirildi.

## TARTIŞMA

Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan ve pulmoner hipertansiyon gelişen bebeklerin retrospektif olarak değerlendirildiği bu çalışmada pulmoner hipertansiyon insidansı literatürle uyumlu olarak 1.7:1000 olarak bulundu. En sık etiyolojik faktör preterm bebeklerde RDS iken, term bebeklerde konjenital pnömoni idi. PDA, İVK, NEK ve BPD gibi morbiditeler PPHN gelişen preterm bebeklerde daha sık görülürken, mortalite oranı da preterm grupta daha yüksek bulundu.

PPHN, doğumdan sonra gelişen değişken hipoksemi ve diferansiyel siyanoz (preduktal SpO<sub>2</sub>'nin postduktal SpO<sub>2</sub>'den daha yüksek olması) şeklinde kliniğe yansımaktadır (16). Esas tanı için EKO ile değerlendirme önemlidir. EKO'da ekstrapulmoner şantların yeri, sağ ve sol ventrikül fonksiyonları değerlendirilmelidir (16). PPHN varlığında artmış pulmoner vasküler direnç, pulmoner arter ortalama basıncında da artışa yol açar, duktus ve/veya atrial düzeyde sağdan sola şant gelişir ve şantlar neticesinde sağ / sol ventrikül disfonksiyonu oluşur. EKO'da PPHN tanı kriterleri 1) artmış ardyük nedeniyle sağ ventrikül sistolik ve diastolik disfonksiyon 2) pulmoner kan akımında azalma 3) sağ ventrikülde dilatasyon ve uyguladığı bası nedeniyle sol ventrikülün D-şeklinde gözlenmesi 4) sol ventrikül atım hacminde azalma 5) duktus arteriyozus ve/veya foramen ovale düzeyinde sağdan sola şant olarak tanımlanmış olup, çalışmamızda da bu değerlendirmeler göz önüne alınarak PPHN tanısı konmuştur (6).

PPHN primer/idiyopatik olarak gelişebileceği gibi altta yatan kardiyopulmoner patolojilere sekonder olarak da gelişebilir (1). Literatürde PPHN gelişen bebeklerde en sık etiyolojik nedenin enfeksiyon olduğu ve bebeklerin %30'una eşlik ettiği, ikinci sıklıkla mekonyum aspirasyon sendromunun bebeklerin %24,4'ünde görüldüğü, idiyopatik PPHN'nin ise %19,7 bebekte görüldüğü ve üçüncü en sık etiyoloji olduğu tanımlanmıştır (17). Yine aynı çalışmada geç preterm bebeklerde en sık etiyolojik nedenin enfeksiyon ve RDS olduğu, term bebeklerde de enfeksiyon ve mekonyum aspirasyon sendromunun PPHN gelişimine yol açtığı bildirilmiş olup, idiyopatik pulmoner hipertansiyonun sekonder PPHN'e oranla daha az sıklıkta görüldüğü belirtilmektedir. Perinatal asfiksinin de PPHN gelişiminde rol oynadığı bildirilmektedir (18). Bizim

çalışmamızda da literatürle benzer şekilde sekonder PPHN idiyopatik PPHN'den daha sık bulundu. Hasta grubumuzda en sık etiyolojik faktör preterm bebekler için RDS, term bebekler için konjenital pnömoni olarak belirlendi. Preterm ve term bebekler için ikinci sıklıkta karşılaşılan etiyolojik faktör ise perinatal asfiksi idi. Çalışma grubumuzda perinatal asfiksi oranı literatürde tanımlanandan daha yüksek bulundu, bu durum hastanemize başvuran hastaların heterojen oluşuna, düzenli gebelik takiplerinin yapılmamasına, uygun antenatal bakım verilmemesine bağlıdır.

PPHN term ve geç preterm bebeklerin hastalığı olarak kabul edilse de düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde tanınma sıklığının arttığı bildirilmektedir (19). Literatürde prematüre bebeklerde pulmoner hipertansiyonu değerlendiren az sayıda çalışma olmakla birlikte prematüre bebeklerdeki pulmoner hipertansiyon sıklıkla BPD ile ilişkilendirilmektedir (20-22). Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yaşamın ilk haftasında RDS ile ilişkili, hastanede izlem sürecinde ise BPD ilişkili PPHN saptanabileceği belirtilmektedir (23). RDS'nin yanısıra intrauterin büyüme kısıtlılığı ve farklı derecelerde akciğer hipoplazisine yol açabilen uzamış erken membran rüptürü de preterm bebeklerde PPHN gelişimi açısından risk faktörü olarak tanımlanmıştır (16). Bir çalışmada, pulmoner hipertansiyon gelişen yenidoğan bebeklerde preterm doğum oranının pulmoner hipertansiyon gelişmeyen kontrol grubuna göre 3 kat fazla olduğu bildirilmektedir (22). Çalışma grubumuzda PPHN tanısı alan olguların çoğu prematüre idi (%66).

Preterm bebeklerde gelişmekte olan pulmoner mikrovasküler yatak oksidatif hasara çok duyarlıdır. BPD, uzamış erken membran rüptürü ve annede klinik koryamniyonit varlığında pulmoner vasküler yatakta gelişen sitokin etkisi ile PPHN gelişebilir (24) Literatürde PPHN gelişen preterm bebeklerin %90'ında BPD geliştiği, %26.5'inde sepsis görüldüğü, %24,5'inde evre 2 üzeri İVK saptandığı, %38.7'sinde PDA geliştiği, %32.6'sında evre 2 ve üzeri NEK geliştiği, %20 ,4 hasta için cerrahi girişim gerektiği bildirilmektedir (24). Yine aynı çalışmada PPHN gelişen prematüre bebeklerde mortalite %14 olarak belirtilmiştir (25). Bir başka çalışmada PPHN gelişen prematüre bebeklerde RDS gelişimi %97, BPD gelişimi %72, sepsis %7, tedavi gerektiren PDA %46,7, evre 2 ve üzeri NEK %15, evre 3 ve üzeri İVK %30 olarak bildirilmiştir (26). Bu çalışmada ölüm oranı %13,3 bildirilirken, ölüm ya da majör morbidite oranı %78 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda PPHN gelişen prematüre bebeklerde RDS gelişme oranı literatürle benzerdi (%100). Prematüre morbiditeleri açısından değerlendirildiğinde PDA gelişme oranı, Evre 2 ve üzeri NEK sıklığı, Evre 2 üzeri İVK saptanma oranı literatürde bildirilenden daha yüksek bulundu. Bu durum da bebeklerin düzenli antenatal izlemlerinin olmamasına, antenatal steroid uygulanma oranlarının düşük olmasına ve annelerin kötü obstetrik öykülerine bağlıdır.

Term bebeklerde PPHN gelişimi için en önemli risk faktörleri perinatal asfiksi ve mekonyum aspirasyon sendromu olarak tanımlanmıştır (27). Steurer ve ark ise term bebeklerdeki PPHN etiyolojisinde perinatal asfiksinin de yer aldığını ancak

infeksiyon ve mekonyum aspirasyon sendromundan daha nadir bir neden olduğunu belirtmişlerdir. (17) Mekonyum hava yolunu parsiyel ya da tam olarak tıkayarak surfaktanı inaktive eder ve bu durum ventilasyon perfüzyon dengesinin bozulmasına, intrapulmoner sağdan sola şantların artmasına yol açar. Pulmoner vasküler direncin artmasına yol açan bir diğer durum da perinatal asfiksidir. Perinatal asfiksi gelişen bebeklerin %20'sinde PPHN varlığı bildirilmiştir (28).

PPHN'de optimal ortam ısı, yeterli beslenme desteği, stres yaratacak girişimlerden ve fazla temastan kaçınılması, ihtiyaç halinde hafif sedasyon uygulanmasını içeren destek tedavi çok önemlidir (5). Uygun ventilasyon desteği altında hiperventilasyon/hipoventilasyondan kaçınılması, parsiyel oksijen ve karbondioksit basınçlarının fizyolojik sınırlar içerisinde tutulması (PaO<sub>2</sub>:60-100 mmHg, PaCO<sub>2</sub>:40-60 mmHg) en uygun tedavi yaklaşımıdır. Hastaya hafif sedasyon uygulanabilir ancak artmış mortaliteye neden olduğundan hastanın paralize edilmesinden kaçınılmalıdır (4). Eskiden kullanılan hiperventilasyon ve alkali infüzyon tedavileri serebral dolaşımı bozduğu ve sensorinöral işitme kaybına neden olduğu için günümüzde terkedilmiştir (28,29). Pnömoni, RDS, mekonyum aspirasyonu sendromu gibi durumlarda sürfaktan inaktivasyonu gelişebileceğinden sürfaktan tedavisi uygulanabilir. Akciğer açıklığının sağlandığından emin olduktan sonra bebeğin oksijenizasyon durumu, kan basıncı, ventriküler fonksiyonları değerlendirilmelidir.

Tedavide pulmoner vazodilatasyonun sağlanması için en sık kullanılan ajan inhale nitrik oksit (iNO) (30). iNO tedavisinin term bebeklerin solunum sıkıntısında ECMO ihtiyacını azalttığı bildirilmektedir (31). Fakat uzun dönem izlemlerinde akciğer fonksiyonunda düzelleme, hastanede yatış süresi ve mortalitede azalmaya neden olmadığı, morbiditeler ve nörogelişimsel prognoz üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (32). Gestasyon yaşı 34 hafta altındaki prematüre bebeklerde ise iNO kullanımına yönelik kısıtlı kanıt sunan çalışmalar mevcuttur (33-35).

iNO tedavisinin uygulanmadığı, ya da tedaviye yanıt alınamayan durumlarda sildenafil, milrinon, inhale protasiklin, endotelin reseptör antagonistleri ve magnezyum sülfat tedavileri kullanılabilir (36-38). PPHN varlığında hipotansiyon gelişirse ve eşlik eden kardiyak disfonksiyon da varsa, hemodinami hızla bozulabilir. Bu grup hastalarda ECMO tedavisi hayat kurtarıcı olabilir (39).

PPHN saptanan yenidoğan bebekler uzun dönemde gelişim geriliği, motor gerilik ve işitme kaybı gelişimi açısından artmış risk taşımaktadır (40). PPHN tanısı alan tüm bebeklerin 6-12. ayda nörogelişimsel açıdan değerlendirilmesi, hastaneden taburcu olmadan işitme testinin yapılması ve 18-24. aylarda işitme testinin tekrar edilmesi önerilmektedir.

Sonuç olarak, pulmoner hipertansiyon, uygun kardiyorespiratuvar destek ve güncel tedavilere rağmen yüksek neonatal mortaliteye sahip ciddi bir durumdur. PPHN gelişimi açısından risk faktörlerinin belirlenmesi ile mortalite ve ilişkili morbiditelerin azaltılabileceği düşünülmektedir.

**Etik Komite Onayı:** Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Etik kurul onay no: 2019.03.78.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- B.Y., E.D., A.B., M.Ç.; Veri Toplama- B.Y., E.D., A.B., O.S., İ.G., Ş.M., S.Y.S., S.O., H.B., K.O.; Veri Analizi/Yorumlama- B.Y., M.Ç.; Yazı Taslağı- B.Y., E.D., H.S.C.B.; Son Onay ve Sorumluluk- B.Y., E.D., A.B., S.Y.S., Ş.M., Ö.S., İ.G., H.S.C.B., S.Ö., H.B., K.Ö., M.Ç.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by the ethics committee of Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital, approval no: 2019.03.78.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- B.Y., E.D., A.B., M.Ç.; Data Acquisition- B.Y., E.D., A.B., O.S., İ.G., Ş.M., S.Y.S., S.O., H.B., K.O.; Data Analysis/Interpretation- B.Y., M.Ç.; Drafting Manuscript- B.Y., E.D., H.S.C.B.; Final Approval and Accountability- B.Y., E.D., A.B., S.Y.S., Ş.M., Ö.S., İ.G., H.S.C.B., S.Ö., H.B., K.Ö., M.Ç.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

- Steinhorn RH. Neonatal Pulmonary Hypertension. *Pediatr Crit Care Med* 2010;11(2 Suppl):S79-S84.
- Hooper SB, Te Pas AB, Lang J, et al. Cardiovascular transition at birth: a physiological sequence. *Pediatr Res* 2015;77:608-14.
- Aktas SY, Diniz G, Ortac R, Aktas EÖ. Pulmonary hypertension grading in the neonate: Pediatric autopsy series compared with etiology of lung disease. *Aegean Pathology Journal* 2004;1:76-80.
- Jain A, McNamara PJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Advances in diagnosis and treatment. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015;20(4):262-71.
- Lakshminrusimha S, Keszler M. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Neoreviews* 2015;16:e680.
- de Boode WP, Singh Y, Molnar Z, Schubert U, Savoia M, Sehgal A et al. Application of neonatologist performed echocardiography in the assessment and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatric Research* 2018;84:68-77.
- Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CC, Korones SB, Stevenson DK et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatr* 2000;105:14-20.
- Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in term and near term infants: neurodevelopmental follow-up of the neonatal inhaled nitric oxide study group (NINOS). *J Pediatr* 2000;136:611-7.

9. Ozkan H, Erdeve O, Kutman HGK. Turkish Neonatal Society guideline on the management of respiratory distress syndrome and surfactant treatment. *Turk Pediatri Ars* 2018;53(S1):S45-S54. Doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.01806
10. Köksal N, Aygün C, Uras N. Turkish Neonatal Society guideline on the management of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Turk Pediatri Ars* 2018; 53(S1):S76-87.
11. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(7):1723-9. doi: 10.1164/ajrccm.163.7. 2011060
12. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986;33(1):179-201. doi: 10.1016/s0031-3955(16) 34975-6
13. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. In: Volpe JJ, editor. *Neurology of the newborn*. 5<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Elsevier; 2008. Pp. 517-588.
14. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-9. Doi:10.1001/archoph.123.7.991
15. Satar M, Arisoy AE, Celik IH. Turkish Neonatal Society guideline on neonatal infections-diagnosis and treatment. *Turk Pediatri Ars* 2018;53(S1):S88-S100. Doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.01809.
16. Fuloria M, Aschner JL. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2017.03.004>
17. Steurer MA, Jelliffe-Paeloeski LL, Baer RJ, Partridge JC, Rogers EE, Keller RL. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in late preterm and term infants in California. *Pediatrics* 2017;139:1:e20262265.
18. Lapointe A, Barrington KJ. Pulmonary hypertension and asphyxiated newborn. *J Pediatr* 2011;158(2):e19-24.
19. Kumar VH, Hutchison AA, Lakshminrusimha S, Morin FC III, Wynn RJ, Ryan RM. Characteristics of pulmonary hypertension in preterm neonates. *J Perinatol* 2007;27(4):214-9.
20. O'Connor MG, Cornfield DN, Austin ED. Pulmonary hypertension in the premature infant: A challenging comorbidity in a vulnerable population. *Curr Opin Pediatr* 2016;28(3):324-30.
21. Farrow K, Steinhorn RH. Pulmonary hypertension in premature infants, sharpening the tools of detection. *Am J Resp Crit Care Med* 2015;191(1):12-3.
22. Naumburg E, Söderström L. Increased risk of pulmonary hypertension following premature birth. *BMC Pediatrics* 2019;19:288
23. Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment. *Semin Perinatol* 2014;38(2):78-91.
24. Nakanishi H, Suenaga H, Uchiyama A, Kusuda S, on behalf of the Neonatal Research Network, Japan. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in extremely preterm infants: A Japanese cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018;103:F554-F561.
25. Weismann CG, Asnes JD, BAzzy-Asaad A, Tolomeo C, Ehrenkranz RA, Bizzarro MJ. Pulmonary hypertension in preterm infants: results of prospective screening program. *Journal of Perinatology* 2017;37:572-7.
26. Seth SA, Soraisham AS, Harabor A. Risk factors and outcomes of early pulmonary hypertension in preterm infants. *The Journal of Maternal Fetal & Neonatal Medicine*, DOI: 10.1080/12767058.2017.129
27. Razzaq Athar, Quddusi AI, Nizami N. Risk factors and mortality among newborns with persistent pulmonary hypertension. *Pak J Med Sci* 2013;29(5):1099-104.
28. Bifano EM, Pfannenstiel A. Duration of hyperventilation and outcome in infants with persistent pulmonary hypertension. *Pediatrics* 1988;81(5):657-61.
29. Hendricks Munoz KD, Walton JP. Hearing loss in infants with persistent fetal circulation. *Pediatrics* 1988;81(5):650-6.
30. Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, et al; The I-NO/PPHN Study Group. Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double masked, placebo controlled, dose response, multicenter study. *Pediatrics* 1998;101(3):325-34.
31. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, et al; Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med*. 2000;342(7):469-74.
32. Hosono S, Ohno T, Kimoto H, Shimizu M, Takahashi S, Harada K. Developmental outcomes in persistent pulmonary hypertension treated with nitric oxide therapy. *Pediatr Int* 2009;51(1):79-83.
33. Kumar P, Committee on F, Newborn, American Academy of P. Use of inhaled nitric oxide in preterm infants. *Pediatrics* 2014;133:164-70.
34. Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 1, CD000509 (2017).
35. Cole FS, Alleyne C, Barks JD, Boyle RJ, Carroll JL, Dokken D et al. NIH Consensus Development Conference statement: inhaled nitric oxide therapy for premature infants. *Pediatrics* 2011;127(2):363-9.
36. Pandya KA, Puligandla PS. Pulmonary hypertension management in neonates. *Semin Pediatr Surg* 2015;24(1):12-6.
37. Radicioni M, Bruni A, Camerini P. Combination therapy for life threatening pulmonary hypertension in a premature infant: first report on bosentan use. *Eur J Pediatr* 2011;170(8):1075-8.
38. Rao S, Bartle D, Patole S. Current and future therapeutic options for persistent pulmonary hypertension in the newborn. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8(6):845-62.
39. Puthiyachirakkal M, Mhanna MJ. Pathophysiology, management and outcome of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a clinical review. *Front Pediatr* 2013;1:23.
40. Ellington M Jr, O'Reilly D, Allred EN, et al. Child health status, neurodevelopmental outcome and parental satisfaction in a randomized, controlled trial of nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2001;107:1351-6.