

Türkiye'nin güneydoğusunda üçüncü basamak yenidoğan yoğun bakım ünitesinde inhale nitrik oksit kullanım profili üzerine retrospektif bir çalışma

A retrospective study on inhaled nitric oxide use profile in a tertiary neonatal intensive care unit in southeastern Turkey

İD Mehmet KILIÇ¹, İD Halil ASLAN¹, İD İhsan YILDIRIM¹, İD Fatih İŞLEYEN¹

¹Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şanlıurfa, Türkiye

ÖZ

Amaç: İnhaled nitric oxide (iNO), yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu (PPHT) için terapötik bir ajan olarak kullanılan selektif bir pulmoner vazodilatördür. Bu çalışmada PPHT nedeniyle iNO tedavisi uyguladığımız term ve preterm olguları kategorize etmek, etnik kökene göre bireyler arası özellikleri ve iNO uygulamamızı değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma 1 Ocak 2019 – 31 Aralık 2023 tarihleri arasında iNO tedavisi alan hastalardan oluşmuştur. Hastalar gestasyon haftaları, etnik köken, hastanede yatış süresine pulmoner hipertansiyon tanısının zamanına göre sınıflandırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 31'i (% 42,5) kız ve 42'si (% 57,5) erkek 73 bebek alınmıştır. Hastalarımızın gestasyon haftası ortanca 37 (24-40) hafta, doğum ağırlığı ise ortanca 2800 (640-5400) gram idi. iNO tedavi süresi ortanca 120 (4-780) saat olarak saptandı. 37 hafta altında 35 (% 47,9) hasta varken >37 hafta 38 (% 52,1) hasta idi. 37 hafta altında iNO tedavisi başlama günü ortalama 6,66±11,47 gün iken >37 haftada 2,37±1,95 gün olarak saptanmıştır (p=0,026). Ortalama saturasyon değeri iNO öncesi 74,86±13,28 iken iNO sonrası 90,60±5,81 saptandı (p<0,001). Bebeklerin 53'ü (% 72,6) Türk ve 20'si (% 27,4) mülteci idi. Türk bebeklerde 29 hasta taburcu, 24 hasta eksitus iken mültecilerde ise 6 hasta taburcu ve 14 hasta eksitus oldu (p=0,059).

Sonuç: Term ve preterm bebeklerde iNO tedavisi PPHT durumunda kullanılmaktadır. Term bebeklerde olduğu gibi pretermelerde de iNO tedavisine iyi yanıt alınmaktadır. Prematüre bebeklerde endikasyon dışı bir tedavi olduğundan iNO tedavisine başlama kararına ilişkin parametreler optimize edilerek daha iyi tedavi stratejileri geliştirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, preterm, inhale nitrik oksit, yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu

ABSTRACT

Aim: Inhaled nitric oxide (iNO) is a selective pulmonary vasodilator used as a therapeutic agent for persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN). This study aimed to categorize term and preterm cases treated with iNO for PPHN, to evaluate inter-individual characteristics and iNO application according to ethnicity.

Materials and Methods: The study included patients who received iNO treatment between January 1, 2019 and December 31, 2023. Patients were categorized according to gestational weeks, ethnicity, length of hospital stay and time of pulmonary hypertension diagnosis.

Results: A total of 73 infants were included in the study, 31 (42.5%) were girls and 42 (57.5%) were boys. The median gestational age of our patients was 37 (24-40) weeks, and the median birth weight was 2800 (640-5400) grams. The median duration of iNO treatment was 120 (4-780) hours. There were 35 (47.9%) patients under 37 weeks and 38 (52.1%) patients above 37 weeks. The mean day of iNO treatment initiation was 6.66±11.47 days in those under 37 weeks and 2.37±1.95 days in those over 37 weeks (p=0.026). The average saturation value was 74.86±13.28 before iNO and 90.60±5.81 after iNO (p<0.001). 53 (72.6%) of the infants were Turkish and 20 (27.4%) were refugees. Among Turkish infants, 29 were discharged and 24 died, while among refugees, 6 were discharged and 14 died (p=0.059).

Conclusion: iNO therapy is used in both term and preterm infants with PPHN. A good response to iNO treatment is observed in preterms as well as in term infants. Since it is an off-label treatment in preterm infants, parameters related to the decision to initiate iNO treatment should be optimized and better treatment strategies should be developed.

Keywords: Newborn, premature, inhaled nitric oxide, persistent pulmonary hypertension of the newborn

Cite as: Kılıç M, Aslan H, Yıldırım İ, İşleyen F. Türkiye'nin güneydoğusunda üçüncü basamak yenidoğan yoğun bakım ünitesinde inhale nitrik oksit kullanım profili üzerine retrospektif bir çalışma. Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi 2025;22(2):139–146.

Geliş/Received: 23.07.2024 • Kabul/Accepted: 15.11.2024

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Halil ASLAN, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şanlıurfa, Türkiye

E-mail: drhaslan1@gmail.com

Çevrimiçi Erişim/Available online at: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/jgon>

GİRİŞ

Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu (PPHT), geç preterm ve term bebeklerin %10'unda görülen, kanın duktus arteriosus ve/veya foramen ovale boyunca sağdan sola şanti sonrası pulmoner vasküler direncin artması ile karakterize ciddi hipoksemiye yol açan bir hastalıktır (1). Gelişmekte olan ülkelerde inhale nitrik oksit (iNO) ve ekstrakorporeal membran oksijenasyon erişim eksikliği, mortalite ve morbiditenin artmasına, özellikle de nörolojik bozulmaya yol açabilmektedir. Pulmoner hipertansiyon ile ilişkili hipoksik solunum yetmezliği olan yenidoğanların tedavisinde iNO kullanımı ile zamanında ve erken doğmuş bebeklerde ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu ihtiyacı azalmaktadır (2). Nitrik oksit (NO) düşük miktarlarda kan akışının düzenlenmesi, trombosit reaktivitesi ve nörotransmisyon yaparken, daha yüksek NO konsantrasyonu sitotoksik ve sitostatik özelliklere sahiptir. Yenidoğanın PPHT tedavisinde iNO'nun tercih edilmesinin nedeni, sistemik vasküler tonusta bir azalma olmadan pulmoner vasküler tonusu etkileyebilmesidir (3,4).

Nitrik oksit doğal olarak oluşan ve pulmoner dolaşımın ekstrauterin hayata adaptasyonunu kolaylaştıran bir gazdır. Nitrik oksit ayrıca antiinflamatuvar ve modüle edici özelliklere de sahiptir (5). Nitrik oksit molekülü; pulmoner spesifik bir vazodilatördür. Serbest bir radikal gaz olan ve inhalasyon yoluyla uygulanan NO hücre zarlarından kolaylıkla geçebilen küçük bir molekül olup, yarılanma ömrü saniyeler kadar kısadır (6). Yenidoğanlarda endojen NO sentezi, doğum, stres, oksijen artışı veya sepsis gibi olaylarla indüklenerek nitrik oksit sentaz aracılığıyla oluşur ve cGMP aracılığıyla düz kas hücrelerinde vazodilatasyona neden olur. İn hale NO, pulmoner venlerde vazodilatasyon yapmakta ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğunu azaltarak alveollerdeki kan akışının artmasını sağlamaktadır (7). İn hale NO kullanımı PPHT olan yenidoğanlarda oksijenizasyonu iyileştirir (8). Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi, iNO tedavisini PPHN tanılı 34. gebelik haftasında doğan term ve preterm bebeklerde onayladı (9). Bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesinde iNO kullandığımız term ve preterm olguları kategorize etmek ve iNO uygulamamızı değerlendirmek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma retrospektif olarak 1 Ocak 2019 – 31 Aralık 2023 yılları arasında Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yenidoğanın PPHT tanısı ile iNO tedavisi uygulanan term ve preterm bebekler alınarak gerçekleştirildi. Etik onay Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 15.04.2024 tarihinde verilen 24.04.27 sayılı izinle alındı. Majör konjenital, kalp ve multipl anomalileri olan bebekler çalışma dışı bırakıldı. Bebekler

gestasyonel haftasına göre <37 hafta (grup I) ve ≥37 hafta (grup II) olarak iki gruba ayrıldı. İn hale NO tedavisi, ciddi solunum yetmezliği olan (FiO2 0,9 ve MAP ≥10 cm H₂O olmasına rağmen saturasyon [sPO2] <%85 olması) konvansiyonel ventilasyon sonrası yüksek frekanslı osilatuvar ventilasyon uygulamalarına yanıt vermeyen bebeklere başlandı. Tüm bebeklerde preduktal ve postduktal olarak ölçülen sPO2 farkı %10'un üzerindeydi. iNO, selektif pulmoner vazodilatasyon yaparak ekstrapulmoner sağ sol şantta azalma sağladığı ve alveolar ventilasyon perfüzyon bozukluğunu düzelttiği için iNO başlanması için ekokardiyografik inceleme şartı aranmadı. Ekokardiyografik inceleme doğuştan kalp hastalıkları tanısını dışlamak amacıyla yapıldı. Mekanik ventilasyon sırasında intratrakeal olarak sürekli iNO tedavisi uygulandı. Hastalara NO gazı mekanik ventilatör devresinin aferent koluna eklenen bir set ile verildi. İn hale NO tedavisi sırasında oluşan NO₂ gazının ölçüm değerleri ppm olarak sürekli kaydedildi. Tedaviye 20 ppm dozunda başlandı ve tedavinin 1. saatinde FiO2 değeri 0,20'den fazla düşen hastalar pozitif yanıt verenler olarak kabul edildi. Pozitif yanıt verenlerde, OI <10'a ve FiO2 <60'a ulaşana kadar tedavi 20 ppm'de tutularak sonrasında her 4-6 saatte iNO dozu kademeli azaltıldı. Bir saat boyunca tedaviye rağmen FiO2 düzeyi değişmediyse veya 0,10'dan daha az düştüyse protokole göre iNO tedavisi sonlandırıldı. Bu bebeklere magnezyum sülfat infüzyonu (200 mg/kg yüklemeyi takiben 50 mg/kg/saat infüzyon), iloprost inhalasyonu (100 ng/kg), sildenafil (3 mg/kg/gün, oral yol ile) uygulandı. Bebekler stabil olduktan sonra iNO kademeli azaltılarak kesildi. Hastalar iNO tedavisine başlama zamanına göre erken (postnatal ilk 3 günde) ve geç (postnatal 4. gün ve sonrası) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Persistan pulmoner hipertansiyon etiyolojisinde RDS, yenidoğanın geçici takipnesi, pnömoni, pnömotoraks, neonatal sepsis, mekonyum aspirasyon sendromu, perinatal asfiksi, konjenital diyafram hernisi, hidrops fetalis, özefagus atrezisi gibi çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Gebelik yaşına göre küçük (SGA; gebelik haftasına göre doğum ağırlığı <%10 persentil), normal (AGA; %10-90 persentil) ve gebelik haftasına göre büyük (LGA; gebelik haftasına göre doğum ağırlığı >%90 persentil) olarak hastalar sınıflandırıldı. Hasta dosyalarından ve elektronik kayıt sisteminden annenin gebelik öyküsü, doğum ile ilgili demografik özellikler, doğum öncesi steroid uygulaması, doğum haftası, doğum ağırlığı, cinsiyet, doğum şekli, 1. ve 5. dakika Apgar skoru, iNO tedavisi öncesi kan gazı parametreleri, inotrop ihtiyacı, mekanik ventilasyon süresi ve modu, iNO başlangıç zamanı, iNO tedavi süresi, iNO öncesi ve sonrası methemoglobin, sPO2 ve kalp tepe atım değerleri, sürfaktan gereksinimi, hastanede yatış süresi ve ölüm verileri geriye dönük olarak toplandı.

Verilerin istatistiksel analizleri, SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) analiz programı kullanılarak yapıldı. Tüm sürekli değerler, uygun olduğu yerde medyan ve ortalama ± standart sapma olarak

sunuldu. Kategorik değerler frekans ve yüzde olarak sunuldu. İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında kategorik değişkenler için Pearson ki-kare analizi, sürekli değişkenler için Student's t-testi, parametrik olmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak belirlendi.

BULGULAR

Çalışmaya 31'i (%42,5) kız ve 42'si (%57,5) erkek olmak üzere iNO tedavisi uygulanan 73 bebek alınmıştır. Hastalarımızın gestasyon haftası ortalama 37 (24-40) hafta, doğum ağırlığı ise ortalama 2800 (640-5400) gram idi. Hastalarımız gestasyonel haftaya göre değerlendirildiğinde 37 hafta altında doğan (grup I) hasta sayımız 35 (%47,9) iken 37 hafta ve üzerinde doğan (grup II) hasta sayısı ise 38 (%52,1) idi. Bebeklerin 53'ü (%72,6) Türk ve 20'si (%27,4) mülteci idi. Toplamda 73 hastamızın 35'i taburcu olabirirken 38

hastada eksitus gerçekleşti. Grup I olarak adlandırılan 37 hafta altında doğan hastaların 12'si taburcu ve 23'ü ise eksitus oldu. Grup II olarak adlandırılan 37 hafta ve üzeri doğan bebeklerde ise 23 hasta taburcu olabirirken, 15 hastada eksitus gerçekleşti. Grup I bebeklerde, grup II bebeklere göre eksitus oranı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,035$). Türk bebeklerden 29 hasta taburcu olabirirken 24 hastada eksitus gerçekleşti. Mülteci bebeklerde ise sadece 6 hasta taburcu olabirirken 14 hasta eksitus oldu. Eksitus oranı mülteci bebeklerde Türk bebeklere oranla anlamlı olmasa da daha yüksek olarak gözlemlendi ($p=0,059$).

iNO tedavi süresi ortalama 120 (4-780) saat olarak saptandı. Normal spontan doğan (n:47) grupta ortalama iNO süresi $156,9 \pm 147,7$ saat iken sezaryen doğum ile doğanlarda (n:26) ortalama iNO süresi $150,1 \pm 163,5$ saat idi ($p=0,858$). Hastaların iNO tedavisi öncesi ve tedavi sonrası ortalama kalp tepe atımı, methemoglobin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Hastaların iNO tedavisi öncesi ortalama sPO2 değeri $74,86 \pm 13,28$ iken iNO tedavisi sonrası

Tablo 1. Bebeklerin Doğum Haftasına Göre Demografik Verileri ve Vital Bulgularının Karşılaştırılması

Değişkenler	Grup	n	Ort	S	% 95 Güven Aralığı		t	p
					Alt Sınır	Üst Sınır		
iNO öncesi sPO2	< 37	35	76,23	9,78	-4,07	5,34	,269	,789
	≥ 37	38	75,59	10,22				
iNO sonrası sPO2	< 37	35	91,11	5,37	-1,74	3,75	,732	,467
	≥ 37	38	90,11	6,24				
iNO öncesi kalp tepe atımı	< 37	35	141,00	21,27	1,38	24,41	2,233	,029
	≥ 37	38	128,11	27,18				
iNO sonrası kalp tepe atımı	< 37	35	134,06	21,62	-5,01	15,24	1,007	,317
	≥ 37	38	128,95	21,45				
iNO öncesi methemoglobin	< 37	34	,69	,39	-,39	,19	-,677	,501
	≥ 37	34	,79	,77				
iNO sonrası methemoglobin	< 37	34	1,43	,52	-,56	,16	-1,099	,276
	≥ 37	34	1,63	,91				
iNO toplam tedavi süresi, saat	< 37	35	151,26	146,66	-77,87	65,54	-,171	,864
	≥ 37	38	157,42	159,52				
iNO başlama zamanı, postnatal gün	< 37	35	6,66	11,47	,52	8,06	2,271	,026
	≥ 37	38	2,37	1,95				
İnvaziv ventilasyon süresi, gün	< 37	33	15,30	16,45	-5,83	6,97	,179	,859
	≥ 37	38	14,73	9,91				
Noninvaziv ventilasyon, gün	< 37	31	2,13	3,65	-2,15	1,06	-,679	,500
	≥ 37	38	2,68	2,99				
Toplam oksijen süresi, gün	< 37	32	18,25	20,26	-9,88	6,55	-,406	,686
	≥ 37	38	19,92	13,69				
Yatış süresi, gün	< 37	35	21,26	23,82	-13,94	6,41	-,739	,463
	≥ 37	38	25,03	19,72				

iNO: inhale nitrik oksit, sPO2: saturasyon

ortalama sPO2 değeri $90,60 \pm 5,81$ olup iNO tedavisi sonrası sPO2 değerinde dramatik artış saptandı ($p < 0,001$). Tüm hastalarımız inotropik ajan tedavisi aldı. İkili inotrop tedavisi 18 hastada, üçlü inotrop 15 hastada, dördü inotrop tedavisi ihtiyacı ise 30 hastada gözlemlendi.

Demografik verilere ve vital bulgulara ilişkin sonuçların bebeklerin doğum haftasına göre farklılaşıp farklılaşmadığını incelemek için hastalar değerlendirildiğinde grup I'de yer alan bebeklerin iNO tedavisi öncesi ortalama kalp tepe atımı sayısının grup II'ye göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p = 0,029$). Grup I'de iNO tedavisi başlama günü ortalama $6,66 \pm 11,47$ gün iken grup II'de ise $2,37 \pm 1,95$ gün olarak saptanmıştır (Tablo 1). Grup II'de grup

I'e göre postnatal ilk günlerde iNO tedavisi başlama gereksinimi daha fazla olup anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmektedir ($p = 0,026$). Ancak diğer araştırma değişkenlerinin ortalamaları arasında anlamlı bir farklılaşma elde edilmemiştir ($p > 0,05$).

Araştırma değişkenlerine ilişkin demografik verilerin ve iNO tedavisi öncesi alınan kan gazı parametrelerinin, bebeklerin Türk ya da mülteci olmasına bağlı olarak farklılaşıp farklılaşmadığı incelendiğinde, Türk bebeklerin yatış gün sayısı ortalamalarının mülteci bebeklerden anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmektedir ($p = 0,027$). Ancak diğer araştırma değişkenlerinin ortalamaları arasında anlamlı bir farklılaşma elde edilmemiştir ($p < 0,05$). Bulgular Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Bebeklerin Demografik Verileri ve iNO Tedavisi Öncesi Alınan Kan Gazı Parametrelerinin Etnik Kökene Göre Karşılaştırılması

Değişkenler	Grup	n	Ort	S	% 95 Güven Aralığı		t	p
					Alt Sınır	Üst Sınır		
pH	Türk	50	7,04	,17	-,15	,05	-1,072	,288
	Mülteci	18	7,10	,21				
pCO2, mmHg	Türk	50	69,98	24,88	-6,75	18,48	,929	,356
	Mülteci	18	64,11	16,34				
HCO3, mmol/L	Türk	50	15,12	6,34	-3,97	2,63	-,407	,686
	Mülteci	18	15,79	4,07				
Baz Açığı, mmol/L	Türk	50	-11,42	6,96	-5,35	2,52	-,717	,476
	Mülteci	18	-10,01	7,77				
Laktat, mmol/L	Türk	50	6,37	4,65	-1,64	3,68	,766	,447
	Mülteci	18	5,35	5,01				
iNO başlama zamanı, postnatal gün	Türk	53	4,77	9,22	-3,09	5,63	,583	,562
	Mülteci	20	3,50	5,18				
iNO tedavi süresi, saat	Türk	53	170,94	169,44	-18,92	139,21	1,517	,134
	Mülteci	20	110,80	82,08				
iNO öncesi sPO2	Türk	53	74,69	9,94	-9,51	,80	-1,687	,096
	Mülteci	20	79,05	9,47				
iNO sonrası sPO2	Türk	53	90,08	6,16	-4,91	1,17	-1,229	,223
	Mülteci	20	91,95	4,67				
iNO öncesi kalp tepe atımı	Türk	53	134,98	25,86	-11,11	15,47	,327	,744
	Mülteci	20	132,80	23,83				
iNO sonrası kalp tepe atımı	Türk	53	132,37	22,28	-7,99	14,72	,591	,556
	Mülteci	20	129,00	19,78				
İnvaziv ventilasyon süresi, gün	Türk	51	16,41	14,74	-1,87	12,27	1,467	,147
	Mülteci	19	11,21	7,32				
HFOV süresi, gün	Türk	24	9,13	6,35	-5,46	6,56	,188	,852
	Mülteci	17	8,57	8,44				
Noninvaziv ventilasyon süresi, gün	Türk	50	2,76	3,54	-,53	3,05	1,402	,166
	Mülteci	18	1,50	2,33				
Toplam oksijen süresi, gün	Türk	53	21,38	18,84	-,85	17,08	1,807	,075
	Mülteci	20	13,26	8,24				
Yatış süresi, gün	Türk	53	26,64	23,94	1,44	23,54	2,254	,027
	Mülteci	20	14,15	9,95				

iNO: inhale nitrik oksit, sPO2: saturasyon, HFOV: yüksek hızda titreşimli ventilasyon

Bebeklerin taburcu ya da eksitus olma oranlarının annelerin maternal bir hastalığa sahip olma durumlarına göre farklılaşp farklılaşmadığını incelemek için analiz edildiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılaşma olmadığı gözlenmiştir (Tablo 3).

Hastalar pulmoner hipertansiyon durumuna göre erken ve geç pulmoner hipertansiyon olarak gruplandırıldığında 53 hasta erken PH, 20 hasta ise geç PH idi. Hastalarımızın 69 tanesi tekil gebelik sonrası doğarken 4 hasta ikiz gebelik sonrası doğmuştur. Erken PH tekil gebeliklerde daha sık gözlenirken ikiz gebelik ile doğan hastalarımızda geç PH daha sık saptandı (Tablo 4). Sürfaktan ihtiyacı

açısından hastalar değerlendirildiğinde geç PH olan hastalarda erken PH olan hastalara göre daha fazla sayıda sürfaktan verilme ihtiyacı olduğu gözlemlendi ($p<0,001$).

TARTIŞMA

Yenidoğanın PPHT, hipoksemi nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan yenidoğanlarda yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip kritik bir durumdur. Doğumda insan akciğer dolaşımı, yüksek dirençli pulmoner dolaşımdan düşük dirençli

Tablo 3. iNO Tedavisi Uygulanan Bebeklerin Taburcu veya Eksitus Olma Oranlarının Maternal Hastalık Durumlarına Göre Karşılaştırılması

Maternal Hastalık	Taburcu n (%)	Eksitus n (%)	Toplam n (%)	χ^2	p
Yok	25	23	48	8,037	,154
	52,1	47,9	100,0		
Hipertansiyon	1	3	4		p>0,05
	25,0	75,0	100,0		
Gestasyonel diyabetes mellitus	5	2	7		
	71,4	28,6	100,0		
Erken membran rüptürü	1	8	9		
	11,1	88,9	100,0		
Koryoamniyonit	1	1	2		
	50,0	50,0	100,0		
Preeklampsi	2	1	3		
	66,7	33,3	100,0		
Toplam	35	38	73		
	47,9	52,1	100		

Tablo 4. Hastaların erken veya geç pulmoner hipertansiyon durumlarının demografik veriler ile karşılaştırılması

	Erken PH (n=53)	Geç PH (n=20)	p
Gebelik durumu Tekil, n (%)	52 (98,1)	17 (85)	,060
Sürfaktan tedavisi			<,001
Almadı	5 (9,4)	2 (10)	
1 kez	25 (47,2)	2 (10)	
2 kez	23 (43,4)	10 (50)	
3 kez	0	5 (25)	
4 kez	0	1 (5)	
Taburcu/Eksitus Taburcu, n (%)	25 (47,2)	10 (50)	,829
Etnik köken Türk, n (%)	39 (73,6)	14 (70)	,759
Gestasyonel yaşa göre			,428
SGA	1 (1,9)	1 (5)	
AGA	42 (79,2)	17 (85)	
LGA	10 (18,9)	2 (10)	
Doğum şekli Normal vajinal, n (%)	32 (60,4)	15 (75)	,285
Gestasyonel hafta <37 hafta, n (%)	23 (43,4)	12 (60)	,205

dolaşıma geçiş yapar. Pulmoner dolaşımda artan basıncı hızlı ve güvenilir bir şekilde teşhis edebilmemiz ve sonrasında bu durumun altında yatan nedeni belirlememiz önemlidir. Yenidoğan döneminde mekonyum aspirasyonu, sepsis, pnömoni, konjenital diyafragma hernisi, konjenital kalp defektleri, pulmoner hipoplazi ve hava yollarındaki yapısal değişiklikler nedeniyle PPHT olabilir (10). Bu karmaşık hastalık birçok komplikasyona, hatta ölüme yol açabilir (11). Srnkova ve ark. üç yıl boyunca yenidoğan ünitesinde iNO tedavisi uygulanan 11 hastayı içeren çalışmalarında 11 hastadan 5'inin (%45,5) tedavi sırasında öldüğünü bildirmişlerdir (12). Çalışmamız daha geniş seride toplam 73 hasta dahil edilerek gerçekleştirilmiş ve eksitus oranı (n:38, %52) benzer şekilde bulunmuştur.

Yenidoğanın PPHT 'nin tipik semptomları doğumdan 6-12 saat sonra ortaya çıkan solunum yetmezliği ve siyanozdur. Çoğunlukla perinatal asfiksi, düşük Apgar skoru ve amniyotik sıvıda renk değişikliği şeklinde ortaya çıkabileceği gibi herhangi bir perinatal bulgu olmadan da ortaya çıkabilir (13). Persistan pulmoner hipertansiyon tanılı yenidoğanların tedavisi sistemik hemodinamikleri iyileştirmeyi amaçlayan destekleyici tedaviden oluşur. Srnkova ve ark. çalışmalarında 11 hastanın tümünde inotropik ajan ile destek tedavisi sağlamıştır. Çoğu vakada iki veya daha fazla inotrop, bir vakada ise dörde kadar inotropik ilacın kombinasyonu ile tedavi gereksinimi bildirilmiştir (12). Çalışmamızda da hastaların tümünde inotropik ajan kullanıldı. Benzer şekilde çoğu vakada (n:63) iki veya daha fazla inotrop, 30 hastada ise dörtlü inotrop tedavisi ihtiyacı gözlemlendi. Mortalite sayımızın yüksek olması, kritik hasta profilimiz nedeniyle dörtlü inotrop tedavisi ihtiyacımızın yüksekliği ile açıklanabilir.

Srnkova ve ark iNO tedavisi uygulanan 11 hasta (4 preterm ve 7 term bebek) bulunan çalışmalarında hastaların 9'u sezaryen ile 2'si normal spontan yolla doğmuştur. Çalışmamızda da hastalarımızın çoğu term iken sezaryen yolla doğan hasta oranımız ise normal spontan doğuma göre daha düşük idi. Aynı çalışmada ortalama iNO tedavi süresi $42,5 \pm 32,1$ (3-95) saat saptanırken çalışmamızda ortalama iNO tedavi süresi $154,5 \pm 152,5$ (4-780) saat idi. Ortalama iNO tedavi süremizin daha uzun bulunması hasta profilimizin daha farklı haftalarda kritik hastaları içermesi ve mevcut çalışmanın az sayıda hasta (toplam 11 hasta) ile yapılmış olması ile ilişkili olabilir. Klinik çalışmalarda kullanılan en yüksek iNO dozu 20 ppm iken bazı çalışmalarda tedaviye yanıt alınamaması durumunda doz 40-80 ppm'e kadar artırılmıştır (12,14). Bizim çalışmamızda tedaviye başlangıç dozu olarak ve izlemde en fazla 20 ppm iNO uygulandı.

İnhale NO tedavisi pulmoner hipertansiyonu, hipoksik solunum yetmezliği olan term bebeklerde selektif pulmoner vazodilatör etki

ile oksijenlenmeyi etkin bir şekilde iyileştirmektedir. Gestasyonel 34 hafta altındaki bebeklerde iNO'nun rutin kullanımını önermek için yeterli kanıt bulunmadığını bildiren çalışmalar olsa da preterm bebeklerde de iNO tedavisinin hipoksemik solunum yetmezliği, RDS ve bronkopulmoner displazide de en az term bebekler kadar etkili olabileceği bildirilmektedir (15-17). Annede ateş, akciğer hastalığı, diyabet, mekonyum boyalı amniyotik sıvı, perinatal asfiksi, fetal distres ve sepsis gibi çeşitli faktörlerin varlığı neonatal pulmoner hipertansiyona neden olabilmektedir (18). Çalışmamızda da benzer risk faktörlerine sahip annelerden doğan hastalarımızın olduğu gözlemlendi. Toplamda 35 prematüre hastamızın 12'si iNO tedavisi sonrası taburcu edilerek prematüre bebeklerde de iNO tedavisinin etkinlik sağladığı gözlemlenmiştir.

Hayvan çalışmalarında kronik akciğer hastalığında distal pulmoner arter endotelinde olduğu gibi küçük hava yolu epiteline de NO sentaz ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Aynı zamanda sepsisi olan hipoksemik PPHT'li bebeklerde trakeal aspirat analizi ile endojen nitrik oksit üretiminde geçici bir kusur olduğu gösterilmiştir (19-21). Erken PPHT ve geç PPHT açısından hastalarımızın sürfaktan ihtiyaçları değerlendirildiğinde üç ve daha fazla sayıda sürfaktan verilme oranı geç PPHT grubunda daha fazla iken erken PPHT grubunda iki ve daha az sayıda sürfaktan alan hastaların daha fazla olduğu gözlemlendi. Literatürde tekrarlayan sürfaktan tedavisi ihtiyacı ile erken ve geç PPHT'nin ilişkisi hakkında çalışma bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır. Geç PPHT grubunda erken PPHT grubuna göre daha fazla sayıda sürfaktan ihtiyacının olması geç PPHT hastalarının kronik akciğer hastalığı, tekrarlayan sepsis ve ventilatör ilişkili pnömoniye bağlı sekonder sürfaktan eksikliği görülme sıklığının daha fazla olması ile açıklanabilir.

Pulmoner hipertansiyon ile iNO tedavisi alan 44 hastanın dahil edildiği bir çalışmada iNO başlama zamanı gestasyonel hafta ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada >34 hafta hasta grubunda <34 hafta olan hasta grubuna göre PH tanısı yaşamın ilk günlerinde konularak erken dönemde iNO tedavisine başlanmıştır (18). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde term hasta grubunda preterm hasta grubuna göre iNO tedavisine yaşamın ilk günlerinde başlanma gereksinimi olduğu saptanmıştır.

Literatürde farklı hedef sPO2 değerlerini karşılaştıran klinik çalışmalar kısıtlı sayıdadır. İnhale NO tedavisi uygulanan ≥ 34 hafta PPHT tanılı yenidoğanların alındığı bir çalışmada oksijenasyonu optimize etmek, hipoksemiye düzeltmek için yüksek oksijen konsantrasyonlarına ihtiyaç duyulduğu fakat hiperoksemi riskinde artış gözlemlendiği bildirilmiştir (22). Geç preterm ve term 181 bebeğin dahil edildiği çalışmada manuel oksijen tedavisi sırasında sıklıkla hiperoksemi meydana geldiği PPHT'li bebeklerde hiperoksemi için yüksek risk konusunda klinik farkındalığın gerekliliği vurgulanmıştır.

Neonatologların çoğunun PPHT tanılı hasta takibinde hipoksemiden kaçınırken oksijen toksisitesine rağmen hiperoksemiye karşı toleranslı oldukları anket çalışmasında bildirilmiştir (23). Bizim çalışmamızda hipoksi ve hiperoksida geçen süre net olarak hesaplanamasa da hasta yönetiminde hipoksinin düzeltilmesi birincil öncelik olarak hedeflenmiş hiperoksi tablosundan kaçınma ikinci planda kalmıştır. de Jager ve arkadaşları otomatik olarak oksijen kontrolünün sağlanabilmesi gibi yeniliklerin kullanımı ile oksijen toksisitesinin minimize edilmesi, optimal oksijen titrasyonunun hedeflenmesi gerektiğini bildirmişlerdir.

Aşırı düşük doğum ağırlıklı 1732 bebekte erken hipoksemik solunum yetmezliğinin mortalite ve nörolojik sonuçlar ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmada bebekler gestasyonel yaşa göre kilo, doğum şekli, etnik açıdan iNO tedavisi gereksinimi yönünden incelenmiştir (24). Bu çalışmada yaşamın ilk döneminde erken hipoksemik solunum yetmezliği ile iNO gereksinimi yönünden hastalar değerlendirildiğinde beyaz ırkta iNO gereksinimi daha fazla iken Afrika kökenli Amerikalılarda iNO gereksiniminin daha az olduğu, İspanyol ve diğer ırklarda ise iNO gereksiniminin benzer olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda hasta profili olarak daha fazla doğum ağırlığına sahip olmakla birlikte etnik açıdan İspanyol ve diğer ırklar gibi iNO tedavisi gereksiniminin erken veya geç dönemde benzer olduğu bulunmuştur.

Çalışmanın sınırlılıkları olarak retrospektif olması, iNO tedavisi verilmemiş bebeklerden oluşan bir kontrol grubunun olmaması, örneklem içerisinde aşırı düşük doğum ağırlıklı prematüre bebek sayısının oldukça az sayıda olması sayılabilir. Bu kısıtlılıklara rağmen çalışmamız PPHT'li yenidoğanlarda mevcut olan sınırlı klinik çalışma verilerine önemli bir katkı sağlayan yönleri bulunmaktadır.

Sonuç olarak iNO, term ve prematüre bebeklerde neonatal PPHT tedavisinde kullanılmaktadır. Prematüre bebeklerde endikasyon dışı bir tedavi olduğundan iNO tedavisine başlama kararına ilişkin parametreler optimize edilmelidir. Bu nedenle iNO öncesi ve sonrası parametrelerin değerlendirildiği, prospektif, geniş sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onayı:

Etik onay Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 15.04.2024 tarihinde verilen 24.04.27 sayılı izinle alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Yazarların çalışmadaki katkı oranları eşittir.

Destek:

Çalışma herhangi bir destek almamıştır.

Çıkar Çatışması:

Çalışmamızda herhangi bir kurum, kuruluş, kişi ile mali çıkar çatışması yoktur ve yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır

KAYNAKLAR

- Steinhorn RH. Neonatal pulmonary hypertension. *Pediatr Crit Care Med* 2010;11(2, Suppl):S79–S84
- Chandrasekharan P, Kozielski R, Kumar VH, Rawat M, Manja V, Ma C, et al. Early Use of Inhaled Nitric Oxide in Preterm Infants: Is there a Rationale for Selective Approach? *Am J Perinatol*. 2017;34(5):428-40.
- Dani C, Corsini I, Cangemi J, Vangi V, Pratesi S. Nitric oxide for the treatment of preterm infants with severe RDS and pulmonary hypertension. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(11):1461-8.
- Soraisham AS, Harabor A, Shivananda S, Alvaro R, Ye XY, Lee SK, et al. Trends and Variations in the Use of Inhaled Nitric Oxide in Preterm Infants in Canadian Neonatal Intensive Care Units. *Am J Perinatol*. 2016;33(7):715-22.
- Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, et al. Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation*. 1991;83(6):1–6. DOI: 10.1161/01.cir.83.6.2038.
- Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet*. 1991;338(8776):1173-4.
- Sokol GM, Konduri GG, Van Meurs KP. Inhaled nitric oxide therapy for pulmonary disorders of the term and preterm infant. *Semin Perinatol*. 2016;40(6):356-69.
- Roberts JD, Jr., Fineman JR, Morin FC, 3rd, Shaul PW, Rimar S, Schreiber MD, et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. The Inhaled Nitric Oxide Study Group. *N Engl J Med*. 1997;336(9):605-10.
- Ahmed Osman (2023) The early use of inhaled nitric oxide in premature infants requiring respiratory support, *Annals of Medicine*, 55:2, DOI: 10.1080/07853890.2023.2266633
- Aschner JL, Fike CD, Austin ED, Barr FE, Donald MJ. Pediatric Pulmonary Hypertension: An Integrated View from Pediatric Subspecialists. *Textbook of Pulmonary Vascular Disease* 2010: 1083–1108.
- Storme L, Aubry E, Rakza T, Houeijeh A, Debarge V, Tourneux P, Deruelle P, Pennaforte T. Pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn: Impact of the perinatal environment. *Arch Cardiovasc Dis* 2013; 106(3): 169–177.
- Srnkova P, Brucknerova J, Brucknerova I. Is inhaled nitric oxide a miraculous molecule? The analysis of nitric oxide use in newborns with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Bratisl Lek Listy*. 2022;123(3):153-159. doi:10.4149/BLL_2022_026
- Abman SH, Steinhorn RH, Aschner JL. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Mechanisms and Treatment. *Textbook of Pulmonary Vascular Disease* 2010: 1109–1118.
- The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled Nitric Oxide in Full-Term and Nearly Full-Term Infants with Hypoxic Respiratory Failure. *N Engl J Med* 1997; 336(9): 597–604.
- Chotigeat U, Khorana M, Kanjanapattanakul W. Inhaled nitric oxide in newborns with severe hypoxic respiratory failure. *J Med Assoc Thai*. 2007;90(2):266-271.
- 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.
- Suzuki S, Togari H, Potenziano JL, Schreiber MD. Efficacy of inhaled nitric oxide in neonates with hypoxic respiratory failure and pulmonary hypertension: the Japanese experience. *J Perinat Med*. 2018;46(6):657-63.
- Guney Varal İ, Dogan P. Preterm Ve Term İnfantlarda İnhaled Nitrik Oksit Sonuçları: Üçüncü Düzey Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesindeki Dört Yıllık Deneyim. *Güncel Pediatri*. 2020;18(1):1-14.
- Aikio O, Metsola J, Vuolteenaho R, Perhomaa M, Hallman M. Transient defect in nitric oxide generation after rupture of fetal membranes and responsiveness to inhaled nitric oxide in very preterm infants with hypoxic respiratory failure. *J Pediatr*. 2012;161(3):397-403 e1.

20. MacRitchie AN, Albertine KH, Sun J, Lei PS, Jensen SC, Freestone AA, et al. Reduced endothelial nitric oxide synthase in lungs of chronically ventilated preterm lambs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001;281(4):L1011-20.
21. Nakanishi H, Suenaga H, Uchiyama A, Kusuda S; 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(6):F554-F561. DOI:10.1136/archdischild-2017-313778
22. de Jager J, Brouwer F, Reijman J, et al. Occurrence of hyperoxia during iNO treatment for persistent pulmonary hypertension of the newborn: a cohort study. *Eur J Pediatr*. 2024;183(5):2455-2461. DOI:10.1007/s00431-024-05506-6
23. Alapati D, Jassar R, Shaffer TH. Management of Supplemental Oxygen for Infants with Persistent Pulmonary Hypertension of Newborn: A Survey. *Am J Perinatol*. 2017;34(3):276-282. DOI:10.1055/s-0036-1586754
24. Chandrasekharan P, Lakshminrusimha S, Chowdhury D, et al. Early Hypoxic Respiratory Failure in Extreme Prematurity: Mortality and Neurodevelopmental Outcomes. *Pediatrics*. 2020; 146(4):e20193318