

Yenidoğanın Persistan Pulmoner Hipertansiyonu**Persistent Pulmonary Hypertension Of The Newborn**Ufuk ÇAKIR¹, Cüneyt TAYMAN¹, Mehmet BÜYÜKTİRYAKI¹, Halil İbrahim YAKUT²¹ Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara Türkiye² Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, Ankara Türkiye**ÖZ**

Yenidoğanda persistan pulmoner hipertansiyon (PPHT) birçok duruma ikincil ya da idiyopatik olabilen morbidite ve mortaliteler ile ilişkili bir durumdur. PPHT doğumdan sonra pulmoner relaksasyonun yetersizliği ve oksijensiz kanın pulmonerden sistemik dolaşıma şantı ile sonuçlanır. Term ve terme yakını bebekleri daha sık etkiler. Etiyolojiye bakılmaksızın kısa ve uzun dönem morbiditelerle ilişkili hipoksemiden kaçınılmalıdır. Tanıda yapısal kalp hastalıklarının dışlanması için ekokardiyografi (EKO) başlıca tanı yöntemidir. Başlıca tedavi, alta yatan hastalığın tedavisi ile birlikte oksijen desteği, mekanik ventilasyon, nitrik oksit, fosfodiesteraz inhibitörleri, prostaglandin analogları, endotelin reseptör antagonistleri ve ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu gibi umut verici tedaviler vardır. Optimal tedavi yaklaşımı tartışmalıdır. PPHT olan yenidoğanlarda uygulanan tedaviler, taburculuk sonrası kronik sağlık problemleri ve nörogelişimsel defisitlere yol açmayacak uzun dönem sonuçlarını garanti etmemektedir.

Anahtar kelimeler: Persistan pulmoner hipertansiyon, yenidoğan, pulmoner vazodilatör, nitrik oksit, ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu

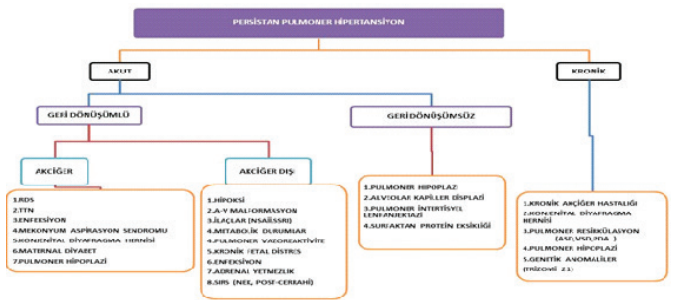
ABSTRACT

Persistent pulmonary hypertension (PPHT) of the newborn which can be secondary or idiopathic in many cases is associated with morbidity and mortality. Inadequate of pulmonary relaxation after birth results in PPHT, and oxygen-free blood shunts from pulmonary to systemic circulation. Term and near term babies are affected more frequently. Regardless of etiology, short- and long-term morbidity-related hypoxemia should be avoided, and thus, after diagnosis, available treatment should promptly be started. Echocardiography is the main diagnostic method for the exclusion of structural heart diseases in diagnosis. The main treatments includes oxygen supplementation, mechanical ventilation, nitric oxide, phosphodiesterase inhibitors, prostaglandin analogues, endothelin receptor antagonists, and extracorporeal membrane oxygenation, as well as treatment of underlying disease. Optimal treatment approach is still controversial. Treatments applied in newborns with PPHT should guarantee chronic health problems after discharge and long term results, that will not cause neurodevelopmental deficit.

Keywords: Persistant pulmonary hypertension, newborn, pulmonary vasodilator, nitric oxide, extracorporeal membrane oxygenation

Giriş

Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu (PPHT) birçok duruma ikincil ya da idiyopatik olabilen morbidite ve mortaliteler ile ilişkili bir durumdur. Doğumdan kısa süre sonra ventilasyon, oksijenizasyon ve pulmoner kan akımında artış pulmoner vasküler rezistans (PVR) azalmaya yol açar. Postnatal PVR'deki azalmanın olmadığı yenidoğanın PPHT olarak adlandırılan ciddi bir medikal durum ile sonuçlanır (1). Term yenidoğanlarda insidansı 1000 canlı doğumda 0,43-6 arasında değişmektedir (2,3). Acil olarak tanı konulup tedavi edilmezse %10-20'ye kadar yüksek oranda önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (4). Klinik ve alta yatan nedene göre akut-kronik veya geri dönüşlü-geri dönüşsüz olarak ayrılabilir (Şekil 1) (5).



Şekil 1 : Yenidoğanı persistan pulmoner hipertansiyonunda sınıflandırma. RDS; Respiratuvar distres sendromu, TTN; Yenidoğanın geçici takipnesi, A-V malformasyon; Arteriyovenöz malformasyon, NSAİİ; non steroid antiinflamatuar ilaç, SSRI; selektif serotonin gerilim inhibitörleri, SIRS; sistemik inflamatuvar

Yazışma Adresi/ Correspondence Address:

Ufuk Çakır

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zekai Tahir Burak Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Yenidoğan

Kliniği, B Blok 1. Kat. Talatpaşa Bulvarı Samanpazarı / Altındağ / Ankara, Türkiye

Tel/Phone: 0 (312) 306 52 70 Fax: 0 (312) 312 49 31

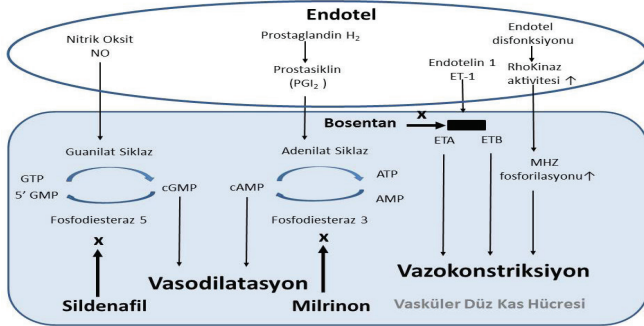
E-mail: drufukcakir@hotmail.com

Başvuru tarihi: 16.11.2016

Kabul tarihi: 03.07.2017

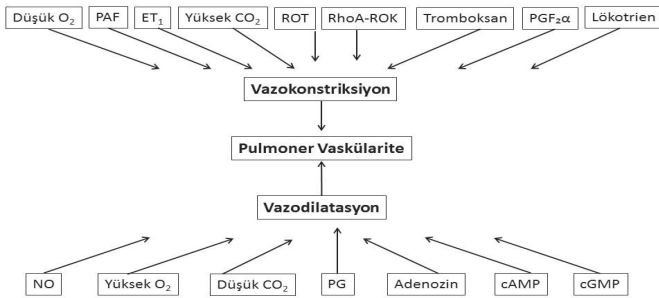
reaksiyon sendromu, NEK; Nekrotizan enterokolit, ASD; atrialseptal defekt, VSD; Ventriküler septal defekt, PDA; Patent duktus arteriozus

Tanıda altın standart ekokardiyografidir (EKO) (6). Pulmoner vasküler tonusun sürdürülmesi fetal akciğer sıvısı, düşük oksijen basıncı, vazoaaktif faktörlere (endotelin-1, platelet aktive edici faktör, reaktif oksijen türleri, artmış Rho A-Rho kinaz sinyaline) bağlıdır (Şekil 2) (4,6,7).



Şekil 2 : Pulmoner vasküler tonusu düzenleyen yollar. ETA; Endotelin A, ETB; Endotelin B, GTP; Guanozin trifosfat, cGMP; siklik Guanozin monofosfat, cAMP; siklik adenosin monofosfat, ATP; adenosin trifosfat, MHZ; miyozin hafif zincir

Pulmoner damarlarda vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon, mediatörler aracılığıyla sağlanıp bunlar arasında dengenin vazokonstriksiyon yönünde bozulması PPHT da söz konusudur (Şekil 3) (1).



Şekil 3 : Pulmoner vasküler tonusu etkileyen faktörler. O2; Oksijen, CO2; Karbondioksit, PAF; Platelet aktive edici faktör, ET1; Endotelin 1, ROT; Reaktif oksijen türleri, RhoA-ROK; RhoA-Rho Kinaz, PGF2α; Prostaglandin F2α, NO; Nitrik oksit, PG; Prostaglandin, cAMP; siklik adenosin monofosfat, cGMP; siklik guanozin monofosfat

Yenidoğanda ekzojen inhale nitrik oksit (iNO) onaylı tek pulmoner vazodilatördür (8,9). Hayatta kalan yenidoğanlarda sıklıkla uzamış solunum ve dolaşım desteği, uzun hastanede kalış süresi ile uzun dönem olumsuz nörogelişimsel sonuçlar için artmış bir risk faktörüdür (10). Bu derlemede yenidoğanın PPHT'da klinik karar verme sürecinde fizyopatolojinin önemi, tanı ve tedavide yenilikler ile ek olarak kısa ve uzun dönem sonuçlarından bahsedilmektedir.

Patogenez-Risk Faktörleri

Yenidoğanın PPHT'u term ve geç pretermelerde daha sıktır (1). Sayısız lokal büyüme ve transkripsiyon faktörleri fetal akciğer vasküler büyümesini düzenler, çoğunluğu düşük oksijenli intrauterin çevrede belirgindir (11,12). Sonuç olarak düz kas proliferasyonu ve adventisia incilmesi ile PVR'in suprasistemik seviyelere artması duktus arteriozus ve foramen ovale yoluyla

sağdan sola şant ile sonuçlanır. Yeni çalışmalar PPHT'u tetikleyen risk faktörlerinin anne, fetus ve genetik olabileceğini belirtmişlerdir. Erkek cinsiyet, etnik köken, prekonsepsiyonel aşırı kilolu anne, annede diyabet, annede astım, sezaryen doğum, geç prematüre ve gebelik yaşına göre iri bebek, koryoamniyonit, antenatal selektif serotonin geri alım inhibitörlerine ve non steroid antiinflamatuvara maruziyet, hipotermi, hipokalsemi, polisitemi PPHT açısından bazı risk faktörleridir (1).

Hemodinami

Yüksek PVR, PPHT'un ayırt edici patofizyolojik özelliğidir. Hemodinamik ve klinik sonuçlar hastalar arasında benzer olabilmese rağmen, kardiyak yüklenme durumlarındaki değişikliklere miyokardiyal uyum yeteneği ve fetal şantların varlığı ile yokluğuna göre klinik bulgularındaki değişikliklerin potansiyelini tanımak önemlidir. Çoğu hastada sonuçlar pulmoner kan akımında azalma, hipoksemi, asidoz, ventilasyon perfüzyon bozukluğu ve kardiyak disfonksiyonu içerir. Temel sebepler, diyastolik dolum ve önyükteki değişiklikler, hipoksik/iskemik ve septik hasardan dolayı miyokardiyal performansın doğrudan zarar ve sağ ventrikül artyükün artmasını neden olur (5).

Klinik

Genellikle doğumdan kısa süre sonra solunum sıkıntısı ve siyanoz şeklinde başlamaktadır. Klinik olarak labil bir pulmoner vasküler yatak yenidoğanın PPHT'unda yaygın bir bulgudur. Patent duktus arteriozus (PDA) varlığında ana pulmoner arterden inen aortaya oksijenlenmemiş kanın şantı nedeniyle, sağ koldan (preduktal) ölçülen oksijen saturasyonunun alt ekstremiteden (postduktal) ölçülenden daha yüksektir. Aradaki farkın en az %10'dan fazla olması önemli sağdan sola şantın bir işareti olarak değerlendirilir. Yenidoğanda başlangıçta düşük kalp atım volümü, şiddetli şokun klinik özellikleri ile sonraki aşamalarda daha derin olabilir (6).

Ayırıcı Tanı

Duktus bağımlı pulmoner kan akımı bozuklukları yenidoğan döneminde gözden geçirilmelidir. Doğru tanı ve uygun tedavi yaklaşımı belirlenmesinde gecikme prognozu kötüleştirilebilir (5). PPHT'dan ve muhtemelen konjenital kalp defektinden şüphelendiğinde deneyimli çocuk kardiyoloğu tarafından acilen değerlendirilmelidir. Konsültasyonunda gecikme tahmin ediliyorsa duktus bağımlı konjenital kalp defektleri dışlanana kadar intravenöz prostaglandin (PG) infüzyonu PDA'nı sürdürülmesi için daha güvenlidir (6).

Tanı

Detaylandırılmış öykü ve kapsamlı bir klinik değerlendirmenin tamamlanması önemli etiyolojik ipuçları sağlayabilir (5). Üfürüm, siyanoz, kapiller dolum zamanında uzama ve metabolik asidoz ile laktat düzeyinde artış tespit edilebilir. Pulse oksimetri taraması da yapılmalıdır. PPHT'da preduktal (sağ kol) oksijen saturasyon düzeyi postduktal (bacaktan) %10'dan daha yüksek olarak ve preduktal ile postduktal parsiyel oksijen basıncı (PaO₂) seviyesi farkı en az 15 mmHg olarak bulunur (13). Ancak foramen ovale düzeyinde şant durumunda bu fark olmayabilir. İncelemelerin bir listesi ve gerekçesi Tablo 1'de sunulmuştur (6).

Tablo 1 : Yenidoğan PPHT'nunda Standart ve Etiyolojiye Özel İncelemeler

İncelemeler		Sebepleri
Standart olarak tüm PPHT olanlarda gözden geçirilmelidir	Kan kültürü, C-reaktif protein	Sepsis taraması
	Tam kan sayımı, kan grubu, kan glukozu, serum elektrolitleri	Anemi, hipoglisemi, elektrolit, polisitemi değerlendirilmesi için
	Serum laktat	Sistemik perfüzyon değerlendirilmesi
	AKG	Asidoz ve hiperkapni taraması
	Akciğer grafi (oral ya da nazogastrik sondalı)	Endotrakeal tüp pozisyonunu doğrulama ve hava kaçaklarını dışlama Parankimal akciğer hastalıklarını (RDS, MAS) değerlendirme Yapısal akciğer defeklerini (KDH, ÖA) Anormal kalp şekli (kardan adam; TAPVD, dar mediasten; BAT, bot şeklinde kalp; SaV hipertrofisi)
	Karın grafisi	Umbilikal kateterin yerini ve tanıyı doğrulamak
2 boyutlu EKO	KKH'nı dışlamak	
Özel vakalarda spesifik koşulları göstermek	Hipoksi testi ile AKG	Siyanotik konjenital kalp taraması
	Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, idrar analizi, koagülasyon taraması (PT, PTT, INR)	Son organ disfonksiyonu değerlendirme, koagülopati (sepsis, doğum asfiksisi)
	EEG	Zemin beyin elektriksel aktivitesini değerlendirme ve nöbet taraması (doğumdan gelen ensefalopati)
	Serum amonyak, laktat, serum organik asit ve amino asitleri	Metabolik tarama
	Genetik testi	Dismorfik özelliklerin varlığı
	Karyotip analizi	PPHT'nun genetik nedenlerinin şüphesi (sümfaktan protein eksikliği, AKD)
	Özel mutasyon taraması	
	USG, MRG (beyin)	Arteriovenöz malformasyon (galen ven malformasyonu) Beyin injürisinin kanıtı (doğum asfiksisi)
Akciğer BT	Pulmoner lenfanjektazi	
Patoloji	Akciğer biyopsisi	AKD, sümfaktan protein eksikliği

PPHT; Persistan pulmoner hipertansiyon, AKG; arter kan gazı, RDS, Respiratuvar distres sendromu, MAS; Mekonyum aspirasyon sendromu,

KDH; Konjenital diyafram hernisi, ÖA; Ösefagus atrezisi, TAPVD; Total anormal pulmoner venöz dönüş, BAT; Büyük arter transpozisyonu, SaV; Sağ ventrikül, EKO; Ekokardiyogram, KKH; Konjenital kalp hastalığı, PT; Protrombin zamanı, PTT; Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, INR; Uluslararası düzeltme oranı, EEG; Elektroensefalogram, AKD; Alveolar kapiller displazi, USG; Ultrasonografi, MRG; Manyetik rezonans görüntüleme, BT; Bilgisayarlı tomografi

Hiperoksi testi, hasta başı hızlı bir test olarak PPHT'da tanıya yardımcı olabilir (1). Pulmoner hemodinamik parametrelerin direkt ölçümü elde etmek için tek yol kardiyak kateterizasyondur. Kateterizasyon invaziv olması nedeniyle, EKO altın standarttır. PPHT tanısında hemodinamik kriterler; ortalama pulmoner arter basıncının (OPAB) ≥ 25 mmHg olması, pulmoner kapiller uç basıncının ≤ 15 mmHg olmasıdır (14). Yine sağ kalp kateterizasyonu ile OPAB ≥ 25 mmHg veya EKO'da pulmoner arter pik sistolik basıncın 35 mmHg'den fazla olması olarak da tanımlanır (6).

Tedavi

Genel Yaklaşım

PPHT'da genel yaklaşım prensipleri standart neonatal resüsitasyon algoritması, nötral termal çevre, primer olarak altta yatan hastalığın tedavi edilmesi, uygun solunum desteği, kardiyak fonksiyonların normalize edilmesi, sistemik kan basıncını yeterli mayi ve inotropiler ile yaşa göre normal düzeylerde sürdürmek, metabolik asidozun düzeltilmesi, metabolik bozukluk, glukoz ve elektrolitlerin, anemi ve polisiteminin düzeltilmesi, sedasyon ve analjezi, kas blokajı, spesifik pulmoner vazodilatör ve gerekirse ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (EKMO) olarak sayılabilir (1,5). Antibiyotik tedavisi endikasyonu varsa erkenden başlanmalıdır. Sümfaktan eksikliği düşünülüyorsa sümfaktan verilmelidir. Oksijenizasyon indeksi (OI) ($OI = \frac{[ortalama\ hava\ yolu\ basıncı \times FiO_2]}{[solunan\ oksijen\ konsantrasyonu] \times 100}$) oksijenizasyon yetersizliğinin şiddetini kanıtlamayı ve değerlendirmeyi kolaylaştırır. Hastalarda OI, preduktal ve postduktal satürasyon, neonatal EKO ile takibi hastalığın ilerlemesi ve tedavi cevabı için yapılmalıdır. (2,6).

Solunum desteğinde, oksijen (O_2) çok önemli bir pulmoner vazodilatördür (1). Güncel kanıtlara göre uygun ventilasyon desteği altında, hiperhipoventilasyondan kaçınmanın ve oksijen seviyelerinin normal fizyolojik sınırlar (PaO_2 : 60-100 mmHg, parsiyel karbondioksit basıncı ($PaCO_2$): 40-60 mmHg) arasında tutulması, PPHT'lu yenidoğanlarda en güvenli ve en uygun klinik yaklaşımdır (5). PPHT olan yenidoğanlarda sümfaktan tedavi sonuçları değişkendir (13). Sümfaktanın oksijenizasyonu iyileştirdiği ve akciğer hastalıklarında EKMO ihtiyacını azalttığı bilinmektedir (15). Asidoz tedavisinde amaç, normal kan gazı değerlerini sürdürmektir (13).

Sistemik vasküler rezistansın (SVR) artışı ya da kötü kardiyak outputta sahip hastalarda sağdan sola şanti artırılabilir. PPHT olan hastalarda yüksek pulmoner arter basıncından dolayı kan basıncı, normal sistemik basınca yakın ya da üst sınırında tutulur. Yeterli vasküler volüm intravenöz sıvılarla sürdürülmelidir.

Pulmoner Vazodilatör Tedavi

İnhale Nitrik Oksit

Nitrik oksit (NO), L-arginin terminal nitrojen üzerine nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aktivasyonu yoluyla vasküler endotel hücrelerinde üretilir. Akciğerde NOS'un 3 izoformu vardır (3). NO, guanilat siklazı aktive eder (Şekil 2). Vasküler düz kas tonusunda azalma ile sonuçlanır. İNO (İnhale NO) en önemli

özelliği, sistemik yan etki olmadan lokal olarak etkili olmasıdır. (13). İnhal NO, geniş güvenlik ve etkinlik verilerine dayanarak, (Food and Drug Administration) FDA tarafından spesifik bir pulmoner vazodilatör tedavi olarak onaylanmıştır (16). Yapılan çalışma ve metaanalizlerle term doğanlarda İNO'nun akut olarak oksijen ihtiyacını iyileştirdiği, EKMO ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (5,17,19). Fakat izlemede akciğer fonksiyonunda düzelme, mortalite oranında ya da hastanede yatış süresinde belirgin azalmaya ve uzun dönem morbiditelere ile nörolojiye etkisi bulunmamıştır (2,9,10). İnhal NO, OI \geq 25 olan PPHT'lu yenidoğanlarda başlanır (16). Önerilen başlangıç dozu 20 milyon başına parça (ppm) iken bazı hastalarda 40 ppm dozuna kadar çıkma ihtiyacı olabilir. İNO'nun 40 ppm dozundan daha yüksek dozlarda ek fayda sağlamadığı ve methemoglobinemi riskini artırdığı gösterilmiştir (6). Prematüre (<34 hafta) solunum yetmezliği olan hastalarda rutin İNO kullanımına ilişkin öneri yoktur (20).

Fosfodiesteraz 5 İnhibitörleri

Sildenafil FDE₅'i inhibe ederek siklik guanozin monofosfatın (cGMP) yıkımını azaltarak cGMP'yi ve NO etkilerini artırmaktadır (7,14). Sildenafilin hem potansiyel pulmoner hem de sistemik vasküler etkileri vardır (7). Yenidoğanda NO'e ulaşılmadığında sildenafil kullanımının klinik önemli yan etki olmadan mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (21). İNO'un çekilmesinden sonra reboundu önlediği ve ventilasyon süresinde azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (22). 2007 yılında erişkin pulmoner hipertansiyonunda onay almıştır. FDA'ye göre 2012 yılında sildenafilin 1 ile 17 yaş arası çocuklarda yüksek doz kullanımı mortalite ilişkisi rapor edildiğinden PPHT olan çocuklarda reçete edilmesi hakkında bir uyarı yayınlamıştır. Çocuklarda özellikle kronik kullanımı önerilmemektedir (14,23).

Fosfodiesteraz 3 İnhibitörleri

Fosfodiesteraz₃ (FDE₃) inhibitörleri siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeylerini artırır, pulmoner arter basıncını azaltır ve özellikle postoperatif kardiyak cerrahi hastalarında miyokardiyal kontraktileteye olumlu etkileri ile kardiyak outputu artırır. Diastolik fonksiyonu iyileştirerek NO'nun etkisini potansiyelize edebilir. Milrinon FDE₃ inhibitörüdür. Yenidoğanda etkinliği ile ilgili vaka serileri vardır (13).

Endotelin Reseptör Antagonistleri

Endotelin, endotel hücrelerinden kaynaklı vazokonstriktör peptittir (1). Yenidoğanda etkili olduğunu gösteren kısıtlı vaka serileri vardır. (24).

Prostaglandinler

Prostasiklin, adenilat siklazı aktive ederek cAMP seviyelerini artırır ve vazodilatasyona neden olur (7). İnhal PG'ler sistemik yan etkileri kısa (6-10 dakika) iken, pulmoner vasküler etkiler 30 dakikadan daha uzundur (14). Vaka serilerinde inhaled PGI₂'nin geçici pulmoner vazodilatasyon ve İNO'ya kötü yanıtı olan yenidoğanlarda oksijenizasyonu artırdığı görülmüştür (25,26).

Magnezyum Sülfat

Hayvan çalışmalarında intravenöz magnezyum sülfat (MgSO₄) pulmoner arter basıncında azalmaya neden olabileceği gösterilmiştir. Fakat yenidoğanlarda sadece gözlemsel çalışmalarda MgSO₄'in PPHT tedavisinde yardımcı olabileceği bulunmuştur (27). Yan etkileri (sedasyon, kas gevşemesi, kalsiyum ve potasyum seviyelerinde bozulma ve hipotansiyon) açısından izlenmelidir (13).

Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu

PPHT olan yenidoğanların yaklaşık %30-40'ı İNO'ya geçici ya da tam yanıtızsızdır (6). İNO ve optimum ventilatör tedavisine rağmen OI ısrarlı şekilde >40 olan PPHT'lu yenidoğanlar için EKMO nihayi kurtarıcı tedavidir (1). EKMO sonuçları alta yatan hastalığa bağlıdır (13).

Prognoz

PPHT'lu yenidoğanlarda uzun dönem sonuçları alta yatan hastalık ve aldığı tedavi edici müdahalelere bağlıdır (1). İNO ile tedavi edilen ve İNO'suz tedavi edilen PPHT'lu yenidoğanlarda 18-24 ayda zihinsel ya da davranışsal nöroloji ve tıbbi anormalliklerde artmış bir ilişkili bulunmamıştır (28). PPHT için tedavi alan term yenidoğanlarda okul çağında (ortalama yaş: 7,1) IQ < 70 olanların oranı %9, IQ 70-84 arası olanların oranı %7 bulunmuştur. İNO ile EKMO alan ve İNO almayan 77 çocuk arasında tıbbi ve nörolojimsel sonuçları arasında fark bulunmamıştır (29).

Sonuç

PHT, şiddetli hipoksemi ile giden, kısa ve uzun dönem morbiditeleri önlemek için erken müdahale ve tedavi gerektiren bir yenidoğan acilidir. Başlıca tedavi alta yatan nedeni tedavi etmekle birlikte umut verici tedaviler vardır. PPHT'da optimal tedavi yaklaşımı halen tartışmalıdır. Yüksek kaliteli randomize kontrollü, uzun dönemde nörolojimsel sakatlık ile kronik sağlık problemlerine yol açmayacağını garanti edecek yöntemlere ait çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Puthiyachirakkal M, Mhanna MJ. Pathophysiology, management, and outcome of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a clinical review. *Front Pediatr*. 2013;1:23.
2. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics*. 2000;105(1 Pt 1):14-20.
3. Shah PS, Ohlsson A. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD005494.
4. Gao Y, Raj JU. Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn. *Physiol Rev*. 2010;90(4):1291-335.
5. Jain A, McNamara PJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Advances in diagnosis and treatment. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015;20(4):262-71.
6. Avery's neonatology: pathophysiology and management of the newborn, 7th ed (in press), Chapter 29.
7. Pandya KA, Puligandla PS. Pulmonary hypertension management in neonates. *Semin Pediatr Surg*. 2015;24(1):12-6.
8. Lipkin PH, Davidson D, Spivak L, Straube R, Rhines J, Chang CT. Neurodevelopmental and medical outcomes of persistent pulmonary hypertension in term newborns treated with nitric oxide. *J Pediatr*. 2002;140(3):306-10.
9. Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD000399.
10. 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.
11. Bourbon J, Boucherat O, Chailley-Heu B, Delacourt C. Control mechanisms of lung alveolar development and their disorders in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res.* 2005;57(5 Pt 2):38R-46R.
 12. Thébaud B, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia: where have all the vessels gone? Roles of angiogenic growth factors in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(10):978-85.
 13. Bendapudi P, Rao GG, Greenough A. Diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Paediatr Respir Rev.* 2015;16(3):157-61.
 14. Keller RL. Pulmonary Hypertension and Pulmonary Vasodilators. *Clin Perinatol.* 2016;43(1):187-202.
 15. Lotze A, Mitchell BR, Bulas DI, Zola EM, Shalwitz RA, Gunkel JH. Multicenter study of surfactant (beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure. *Survanta in Term Infants Study Group.* *J Pediatr.* 1998;132(1):40-7.
 16. González A, Fabres J, D'Apremont I, Urcelay G, Avaca M, Gandolfi C et al. Randomized controlled trial of early compared with delayed use of inhaled nitric oxide in newborns with a moderate respiratory failure and pulmonary hypertension. *J Perinatol.* 2010;30(6):420-4.
 17. Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, Dudell G, Damask M, Straube R et al. 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. *The I-NO/PPHN Study Group.* *Pediatrics.* 1998;101(3 Pt 1):325-34.
 18. 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.
 19. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Huckaby JL, Perez JA et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group.* *N Engl J Med.* 2000;342(7):469-74.
 20. 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.
 21. Shah PS, Ohlsson A. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(8):CD005494.
 22. Namachivayam P, Theilen U, Butt WW, Cooper SM, Penny DJ, Shekerdemian LS. Sildenafil prevents rebound pulmonary hypertension after withdrawal of nitric oxide in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(9):1042-7.
 23. FDA Drug Safety Communication: FDA recommends against use of Revatio in children with pulmonary hypertension. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm317123.htm> (Accessed on August 31, 2012).
 24. 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.
 25. Bindl L, Fahrenstich H, Peukert U. Aerosolised prostacyclin for pulmonary hypertension in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1994;71(3):F214-6.
 26. Soditt V, Aring C, Groneck P. Improvement of oxygenation induced by aerosolized prostacyclin in a preterm infant with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Intensive Care Med.* 1997;23(12):1275-8.
 27. 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.
 28. The 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 May;136(5):611-7.
 29. Ellington M Jr, O'Reilly D, Allred EN, McCormick MC, Wessel DL, Kourembanas S. 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(6):1351-6.