

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HİPOKSİK SOLUNUM YETMEZLİĞİ NEDENİYLE İNHALE NİTRİK OKSİT İLE TEDAVİ EDİLEN ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLI PREMATÜRE BEBEKLERİN SONUÇLARI

Dr. Ayşe ÇAVUŞ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Prof. Dr. ASLI MEMİŞOĞLU

İSTANBUL, 2026



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HİPOKSİK SOLUNUM YETMEZLİĞİ NEDENİYLE İNHALE NİTRİK OKSİT İLE TEDAVİ EDİLEN ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLI PREMATÜRE BEBEKLERİN SONUÇLARI

Dr. Ayşe ÇAVUŞ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Prof. Dr. ASLI MEMİŞOĞLU

İSTANBUL, 2026

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmemiş bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Ayşe ÇAVUŞ

İmza

ÖNSÖZ

Tez çalışmalarım sırasında ve uzmanlık sürecimde yardımlarını hep yanımda hissettiğim, akademik tecrübeleriyle bana yol gösteren, tez danışmanım çok değerli hocam Prof. Dr. Aslı Memişoğlu'na sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Bilgi ve deneyimleri ile gelişimimize yön veren sayın Prof. Dr. Hülya Selva Bilgen'e teşekkürlerimi sunarım. Öğrenimimizde emeği olan Yenidoğan Bilim Dalı'nın tüm akademik kadrosuna teşekkür ederim.

Kliniğimizde tüm süreç boyunca yanımızda olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Serap Demircioğlu'na en içten teşekkürlerimi sunarım.

Hekimlik vizyonu ile ufkumu açarak mesleki bakış açıma derinlik katan, çok değerli hocalarım Prof. Dr. Nilüfer Yalındağ ile aynı zamanda danışmanım olan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Harika Alpay ve Doç. Dr. Ayşe Filiz Yetimakman Erdoğan'a, engin bilgisi ile birikimini cömertçe paylaşan Prof. Dr. Ahmet Koç'a, çalışma sürecini keyifli kılan enerjisi ile Prof Dr. Bülent Karadağ'a, Prof. Dr. İbrahim Gökçe'ye sonsuz teşekkür ederim. Tez çalışmamın istatistik analizini özveriyle yapan sayın Dr. İbrahim Kandemir'e çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte yürüdüğümüz, birlikte güldüğümüz, zorlandığımda desteklerini hep hissettiğim çok sevgili eşkıdemlerime ve çalışma arkadaşlarıma ayrıca teşekkür ederim.

Hayatımın her anında sevgileriyle yanımda olan, sabırları ve destekleriyle güç veren canım ailem annem Gülhan Çavuş, babam Dr. Hüseyin Çavuş, abim Hasan Çavuş'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ayşe ÇAVUŞ
Ocak 2026

İÇİNDEKİLER

BEYAN ..... *I*

ÖNSÖZ ..... *II*

İÇİNDEKİLER ..... *III*

KISALTMALAR ..... *VI*

ŞEKİL DİZİNİ ..... *X*

TABLO DİZİNİ ..... *XI*

ÖZET ..... *XIII*

ABSTRACT ..... *XV*

1. GİRİŞ VE AMAÇ *1*

2. GENEL BİLGİLER *6*

2.1. PREMATÜRİTE **6**

2.1.1. Prematürite Risk Faktörleri 7

2.1.2. Prematüreliğin Önemi 7

2.2. YENİDOĞANIN SOLUNUM FİZYOLOJİSİ **8**

2.2.1. Yenidoğanın İntrauterin Dönemdeki Akciğer Gelişimi ve Solunum Fizyolojisi 8

2.2.2. İntrauterin Dönemden Ekstrauterin Yaşama Geçişte Oluşan Fizyolojik Değişiklikler 10

2.2.3. Prematüre Solunum Fizyolojisindeki Farklılıklar 11

2.3. PREMATÜRE BEBEKLEKLERDE SIK GÖRÜLEN SORUNLAR **12**

2.3.1. Solunum Sistemi Problemleri 12

2.3.2. Kardiyovasküler Sistem Problemleri 18

2.4. Solunum Yetmezliği **22**

2.4.1. Solunum Yetmezliği Tanısı 23

2.4.2. Prematüre Bebeklerde Hipoksik Solunum Yetmezliği 25

2.5. Hipoksik Solunum Yetmezliğinde Tedavi Yaklaşımları **40**

2.5.1. Solunum Desteği 40

2.5.2. Diğer Destek Tedavileri 45

2.6. Pulmoner Hipertansiyonda Özgül Tedavi 46
2.6.1. İnhale Nitrik Oksit Tedavisi 46
2.6.2. Prematürelerde İnhale Nitrik Oksit Kullanımı 50
3. GEREÇ ve YÖNTEM..... 52
3.1. Çalışmanın Arka Planı 52
3.1.1. Çalışmaya Alınan Örneklem Sayısı..... 52
3.1.2. Çalışmanın Sonlanımları..... 52
3.1.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri 53
3.1.4. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri 53
3.2. Etik Kurul Onayı ve Çalışmanın Tasarımı 53
3.2.1. Hastaların Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Toplanması 53
3.2.2. Çalışmada Kullanılan Değişken Tanımları 56
3.3. Hastaların iNO tedavisine Yanıtlılık Durumunun Değerlendirilmesi 59
3.4. İstatiksel Analiz..... 59
4. BULGULAR..... 60
4.1. iNO Tedavisinin Oksijenasyon Yanıtına etkisinin Zamansal Değerlendirilmesi ……64
4.2. İnhale NO Tedavisine Pozitif Yanıtlı ve Negatif Yanıtlı Grupların Özelliklerinin ve Parametrelerinin Karşılaştırılması 65
4.2.1. İnhale NO Tedavisine Pozitif Yanıtlı ve Negatif Yanıtlı Grupların Demografik ve Perinatal Özellikler..... 65
4.2.2. İnhale NO Tedavisine Pozitif Yanıtlı ve Negatif Yanıtlı Grupların Doğum Salonu ve Neonatal Dönem Bulguları 67
4.2.3. İnhale NO Tedavisine Pozitif Yanıtlı ve Negatif Yanıtlı Grupların iNO Tedavisine İlişkin Verileri..... 69
4.2.4. İnhale NO Tedavisine Pozitif Yanıtlı ve Negatif Yanıtlı Grupların iNO tedavisi Sırasındaki Solunumsal ve Hemodinamik Parametreleri..... 70
4.2.5. İnhale NO Tedavisine Sağ Kalanlardaki Pozitif Yanıtlı ve Negatif Yanıtlı Grupların Klinik Seyir ve Morbiditelerinin Karşılaştırılması 75
4.3. İnhale NO Tedavisi Sonrası Sağ Kalan ve Eksitus Olan Bebeklerin

Karşılaştırılması **77**
4.3.1. İnhale NO Tedavisi Sonrası Sağ Kalan ve Eksitus Olan Bebeklerin Demografik ve Perinatal Özellikleri 77
4.3.2. İnhale NO Tedavisi Sonrası Sağ Kalan ve Eksitus Olan Bebeklerin Doğum Salonu ve Erken Neonatal Dönem Bulguları 78
4.3.3. İnhale NO Tedavisi Sonrası Sağ Kalan ve Eksitus Olan Bebeklerin iNO Tedavisine İlişkin Verileri 79
4.3.4. İnhale NO Tedavisi Sonrası Sağ Kalan ve Eksitus Olan Bebeklerin iNO Tedavisi Sırasındaki Solunumsal ve Hemodinamik Parametreleri 80
4.3.5. İnhale NO Tedavisi Sonrası Sağ Kalan ve Eksitus Olan Bebeklerin iNO Yanıtlarının Değerlendirilmesi 84
4.3.6. İnhale NO Tedavisi Sonrası Sağ Kalan ve Eksitus Olan Bebeklerin Klinik Seyir Verileri ve Morbiditelerin Karşılaştırılması 85
4.4. Sağ Kalımla İlişkili Bulguların Multivariate Analiz ile Değerlendirilmesi 87
4.5. iNO Tedavisi Altında Solunumsal Kötüleşen bebeklere Dair Veriler 90
5. TARTIŞMA 92
6. SONUÇLAR 105
7. KAYNAKLAR 109

KISALTMALAR

ADDA: Aşırı Düşük Doğum Ağırlığı

AFİ: Amniyotik Sıvı İndeksi

AGA: Gebelik yaşına uygun Doğum Ağırlığı

ASD: Atriyal Septal Defekt

BPD: Bronkopulmoner Displazi

cGMP: Siklik Guanozin Monofosfat

CO2: Karbondioksit

CPAP: Devamlı Pozitif Havayolu Basıncı

CRIB-II: Bebekler İçin Klinik Risk İndeksi-II

ÇDDA: Çok Düşük Doğum Ağırlığı

DA: Doğum Ağırlığı

DDA: Düşük Doğum Ağırlığı

ETT: Endotrakeal tüp

EKO: Ekokardiyografi

EKMO: Ekstra-Korporeal Membran Oksijenasyonu

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

FiO2: Solunan Oksijen Fraksiyonu

GH: Gestasyonel Hafta

HFO: Yüksek Frekanslı Osilasyonlu Ventilasyon

HSY: Hipoksik Solunum Yetmezliği

IQR: İnterkartil Aralık

IUGR: İntrauterin Gelişme Geriliği

IVF: İn Vitro Fertilizasyon

İMV: Aralıklı Zorunlu Ventilasyon

iNO: İnhale Nitrik Oksit

İPPV: Aralıklı Pozitif Basınçlı Ventilasyon

İVK: İntraventriküler Kanama

KB: Kan Basıncı

KDH: Konjenital Diyafragmatik Hernisi

KKH: Konjenital Kalp Hastalıkları

KTA: Kalp Tepe Atımı

LGA: Gebelik Yaşına göre Büyük Doğum Ağırlığı

MAP: Ortalama Havayolu Basıncı

MAS: Mekonyum Aspirasyon Sendromu

MV: Mekanik Ventilasyon

NEK: Nekrotizan Enterokolit

NIPPV: Non-İnvaziv Aralıklı Pozitif Basınçlı Ventilasyon

NIRS: Yakın Kızılötesi Spektroskopi

NO: Nitrik Oksit

O2: Oksijen

Oİ: Oksijenasyon İndeksi

OSİ: Oksijen Satürasyon İndeksi

PaCO2: Arteriyel Karbondioksit Kısmi Basıncı

PaO2: Parsiyel Arteriyel Oksijen Düzeyi

PDA: Patent Duktus Arteriosus

PEEP: Pozitif Ekspiryum Sonu Basıncı

PFO: Patent Foramen Ovale

PH: Pulmoner Hipertansiyon

PİP: Tepe İnspiratuar Basıncı

PM: Post-menstrüel

PPHN: Yenidoğanın Persistan Pulmoner Hipertansiyonu

PPM: Parts Per Million

PPROM: Uzamış Erken Membran Rüptürü

PSV: Basınç Destekli Ventilasyon

PTD: Preterm Doğum

PVL: Periventriküler Lökomalazi

PVR: Pulmoner Vasküler Rezistans

PVRİ: Pulmoner Vasküler Direnç İndeksi

RDS: Respiratuar Distres Sendromu

ROP: Prematüre Retinopatisi

RSS: Respiratuar Şiddet Skoru

RVSP: Sağ Ventrikül Sistolik Basıncı

SGA: Gebelik yaşına göre Küçük Doğum Ağırlığı

SIMV: Senkronize Aralıklı Zorunlu Ventilasyon

SIPPV: Senkronize Aralıklı Pozitif Basınçlı Ventilasyon

SO2: Oksijen Satürasyonu

SpO2: Periferik Oksijen Satürasyonu

SS: Standart Sapma

SVR: Sistemik Vasküler Rezistans

TND: Türk Neonataloji Derneği

TRALI: Transfüzyonla İlişkili Akut Akciğer Hasarı

USG: Ultrasonografi

V/Q: Ventilasyon/Perfüzyon

VCV: Hacim Kontrollu Ventilasyon

VSD: Ventriküler Septal Defekt

YGT: Yenidoğanın Geçici Takipnesi

YYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Hipoksik solunum yetmezliğinde akciğer dolaşımındaki değişiklikler. 28

Şekil 2. Persistan pulmoner hipertansiyon patofizyolojisi. 37

Şekil 3. İnhale nitrik oksit ile beraber pulmoner vazodilasyon yapan diğer yolaklar 47

Şekil 4. Hastaların çalışmaya alınma diyagramı. 61

Şekil 5. İnhale NO alan tüm bebeklerin (n=28) tedavi öncesi (0. saat) ve tedavinin ilk 24 saati boyunca (1., 2., 6., 12. ve 24. saatleri) hesaplanan OSİ değerlerinin ortancalarının karşılaştırılması. 65

Şekil 6. İnhale NO tedavisinin 6. saatinde normotansif olma durumunun sağkalıma etkisi. .. 88

Şekil 7. Azalan 6. saat OSİ değerleri ile iNO başarısı olasılığındaki artış 89

Şekil 8. İnhale NO yanıtını öngörmede 6. saat OSİ için ROC analizi..... 89

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. 2019 yılı bronkopulmoner diplazi (BPD) Jensen kriterleri. 14

Tablo 2. Çocuklarda solunum yetmezliği tanı kriterleri. 24

Tablo 3. Oksijenasyona indeksine göre hipoksik solunum yetmezliği şiddeti sınıflaması. .. 26

Tablo 4. iNO tedavisinin solunum işlevinde faydaları 48

Tablo 5. İnhale NO alan 28 ÇDAA bebeğin prenatal ve neonatal özellikleri. 62

Tablo 6.. Bebeklerde görülen HSY'nin olası patofizyolojik fenotipleri. 63

Tablo 7. İnhale NO tedavisinin yanıtına göre olguların demografik ve perinatal özelliklerinin karşılaştırılması. 66

Tablo 8. iNO tedavi yanıt durumuna göre olguların doğum salonu ve neonatal bulgularının karşılaştırılması 67

Tablo 9. iNO tedavi yanıtına göre olgular arasında iNO tedavisine ilişkin verilerin karşılaştırılması. 69

Tablo 10. İnhale NO tedavisine yanıta göre olguların iNO tedavisi öncesi (0. saat) ve tedavi sırasındaki (1., 2.,6, 12. ve 24. saat) solunumsal parametreler açısından karşılaştırılması. ... 71

Tablo 11. İnhale NO tedavisine pozitif yanıtlı bebekler ile negatif yanıtlı bebeklerin iNO tedavisi öncesi (0. saat) ile tedavi sırasındaki (1., 2., 6, 12. ve 24. saat) hemodinamik parametreler açısından karşılaştırılması. 74

Tablo 12. İnhale NO tedavi yanıtlarına göre sağ kalan bebeklerin klinik seyir verilerinin karşılaştırılması. 75

Tablo 13. Bebeklerde görülen morbiditelerin iNO tedavi yanıt durumuna göre karşılaştırılması. 76

Tablo 14. Sağkalım ve eksitus grupları arasında olguların demografik ve perinatal özelliklerinin karşılaştırılması. 78

Tablo 15. Sağ kalan ve eksitus olan gruplar arasında doğum salonu ve erken neonatal bulgularının karşılaştırılması. 79

Tablo 16. Sağkalım ve eksitus gruplarının iNO tedavisine ilişkin verilerinin karşılaştırılması. 80

Tablo 17. Sağkalım ve eksitus gruplarının iNO tedavisi öncesi ve iNO tedavisi sırasındaki solunumsal parametrelerinin karşılaştırılması. 81

Tablo 18. İnhale NO tedavisi sonrası sağkalım durumuna göre iNO tedavisi öncesi (0. saat) ile tedavi sırasındaki (1., 2., 6, 12. ve 24. saat) hemodinamik parametreler açısından karşılaştırılması.....83

Tablo 19.. Sağkalım ve eksitus grupları arasında iNO tedavisi yanıtlarının karşılaştırılması……...84

Tablo 20.. Sağ kalan ve eksitus olan bebeklerin morbiditeler açısından karşılaştırılması. ...86

Tablo 21. Tedavinin 6. saatinde normotansif kalma durumunun sağkalıma etkisinin tahmini marjinal ortalamalar tablosu. 87

Tablo 22. Tedavinin 6. saat OSİ değerinin ortalama iNO başarısına etkisinin tahmini marjinal ortalamalar tablosu. 88

ÖZET

Hipoksik Solunum Yetmezliği Nedeniyle İnhale Nitrik Oksit ile Tedavi Edilen Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Prematüre Bebeklerin Sonuçları

Giriş ve Amaç: İnhale nitrik oksit (iNO), selektif pulmoner vazodilatasyon sağlayarak term ve geç preterm yenidoğanlarda pulmoner hipertansiyon (PH) ve hipoksemik solunum yetmezliği (HSY) tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir ajandır. Ancak iNO'nun küçük prematüre bebeklerde kullanımı ve etkinliği tartışmalıdır. Bu nedenle çalışmamızda, çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) preterm bebeklerde iNO tedavisinin HSY üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi, tedavi yanıtına etki eden faktörlerin araştırılması, mortalite ve morbidite sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde HSY nedeniyle iNO tedavisi alan ÇDDA'lı bebeklerde retrospektif bir çalışma yürütüldü. Bebeklerin prenatal, natal, postnatal demografik ve klinik verileri, olası HSY nedenleri, iNO tedavisine başlamadan önceki yaş, tartı, tedavi başlangıcı (0.saat) ve tedavinin 1. 2. 6. 12. ve 24. saatlerindeki solunan oksijen fraksiyonu (FiO2), ortalama havayolu basıncı (MAP), respiratuar şiddet skoru (RSS), oksijenasyon satürasyon indeksi (OSİ), kalp tepe atımı (KTA), kan basıncı (KB) değerleri, pretermlerde görülen morbiditeler ve sağkalıma dair veriler kaydedildi. İnhale NO tedavisine yanıtlılık durumu, FiO2 veya OSİ değerlerinin, tedavinin 1.,2.,6. saatlerinde, tedavinin 0. saatine göre %20 azalması olarak tanımlandı. Maternal ve neonatal veriler, pozitif-negatif yanıtlı gruplar arasında ve sağ kalan-eksitus olanlar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Toplam 28 ÇDDA bebek çalışmaya dahil edildi. İnhale NO tedavisinin başlamasından sonra OSİ değerleri 1., 2., 6., 12. ve 24. saatlerde başlangıca kıyasla anlamlı şekilde azaldı (sırasıyla p=0,039; p=0,003; p<0,001; p<0,001; p<0,001). Tedavinin ilk 6 saati içinde 14 bebekte (%50), OSİ'de ≥%20 azalma ile tanımlanan pozitif yanıt elde edildi. Pozitif yanıtlı bebeklerde FiO2, MAP, RSS ve OSİ değerleri, negatif yanıtlı gruba göre anlamlı olarak daha düşük seyretti. Doğumda gebelik yaşına göre küçük doğum ağırlığı (SGA) olma durumu, iNO tedavisine negatif yanıtlı grupta anlamlı olmasa da daha yüksek oranda saptandı (p=0,058). Maternal hipertansiyon (HT) negatif yanıtlı olanlarda anlamlı olarak daha yüksek oranda görüldü (p=0,002). Maternal enfeksiyon, iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda anlamlı olarak daha yüksek oranda saptandı (p=0,025). Tedavi başlangıcı 0. saat ve tedavinin 12. saatindeki

KTA değerleri, pozitif yanıtlı bebeklerde daha düşüktü (sırasıyla p=0,047 ve p=0,043). İnhale NO öncesi ekokardiyografi kanıtlı olan PH, gruplar arasında değerlendirildiğinde tedaviye negatif yanıtlı olanlarda daha fazla saptanmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,053). Toplam mortalite oranı %50 bulundu. Sağ kalan bebeklerde iNO tedavisi sırasında 1., 2. ve 6. saatlerde FiO2 gereksiniminin anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırasıyla p=0,035; p=0,008; p=0,018). Çok değişkenli analizde tedavinin 6. saatindeki OSİ değeri, iNO tedavisinin başarısını öngörmede en güçlü belirteç olarak saptandı. Oksinejasyon satürasyon indeksinin 12'nin altında olması, tedavi başarısını %78,5 duyarlılık ve %100 özgüllükle öngördü. Sağkalımı etkileyen en önemli faktörün, iNO tedavisinin 6. saatinde normotansif olma durumu olduğu belirlendi; bu bebeklerde sağkalım, hipotansif olanlara göre 15,8 kat daha yüksek bulundu.

Sonuç: Bu çalışmada, ÇDDA bebeklerde HSY tedavisinde iNO uygulamasının erken dönemde oksijenasyon parametrelerinde anlamlı iyileşme sağladığı ve tedaviye yanıt veren bebeklerde oksijen gereksiniminin daha düşük seyrettiği gösterilmiştir. İnhale iNO tedavi başarısını öngörmede en güçlü belirteç tedavinin 6. saatindeki OSİ değeri; sağkalımı belirleyen en önemli faktörün ise, tedavinin 6. saatindeki normotansif kan basıncı olduğu belirlenmiştir. Bulgularımız, ÇDDA bebeklerde iNO tedavisinin etkinliğinin erken dönemdeki oksijenasyon yanıtı yanında hemodinamik stabiliteyle yakından ilişkili olduğunu ve tedavi sürecinde yakın hemodinamik izlemin kritik önem taşıdığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Çok düşük doğum ağırlığı; prematüre; inhale nitrik oksit; hipoksemik solunum yetmezliği; pulmoner hipertansiyon.

ABSTRACT

Outcomes of Very Low Birth Weight Preterm Infants Treated with Inhaled Nitric Oxide for Hypoxemic Respiratory Failure

Introduction and Objective: Inhaled nitric oxide (iNO) is an agent with proven efficacy in the treatment of pulmonary hypertension (PH) and hypoxemic respiratory failure (HRF) in term and late preterm neonates by providing selective pulmonary vasodilation. However, the use and effectiveness of iNO in very preterm infants remain controversial. Therefore, this study aimed to evaluate the effect of iNO therapy on HRF in very low birth weight (VLBW) preterm infants, to investigate factors influencing treatment response, and to compare mortality and morbidity outcomes.

Materials and Methods: A retrospective study was conducted in VLBW infants who received iNO therapy for HRF in the Neonatal Intensive Care Unit of Marmara University Pendik Training and Research Hospital. Prenatal, natal, and postnatal demographic and clinical data; potential causes of HRF; age and weight at initiation of iNO therapy; and fraction of inspired oxygen (FiO_2), mean airway pressure (MAP), respiratory severity score (RSS), oxygen saturation index (OSI), heart rate (HR), and blood pressure (BP) at treatment initiation (0 hour) and at 1, 2, 6, 12, and 24 hours of therapy were recorded. Data on prematurity-related morbidities and survival were also collected. Responsiveness to iNO therapy was defined as a ≥20% reduction in FiO2 or OSI at the 1st, 2nd, or 6th hour compared with baseline (0 hour). Maternal and neonatal variables were compared between positive responders and negative responders, as well as between survivors and non-survivors.

Results: A total of 28 VLBW infants were included in the study. Following initiation of iNO therapy, OSI values decreased significantly at 1, 2, 6, 12, and 24 hours compared with baseline ($p=0.039$, $p=0.003$, $p<0.001$, $p<0.001$, and $p<0.001$, respectively). Within the first 6 hours of therapy, a positive response—defined as a ≥20% reduction in OSI—was observed in 14 infants (50%). In positive responders, FiO2, MAP, RSS, and OSI values were significantly lower than in negative responders. Although not statistically significant, the rate of being small for gestational age (SGA) at birth was higher in the non-responder group ($p=0.058$). Maternal hypertension was significantly more frequent among non-responders ($p=0.002$), whereas maternal infection was significantly more common among responders ($p=0.025$). Heart rate values at baseline (0 hour) and at the 12th hour of therapy were lower in responders ($p=0.047$

and p=0.043, respectively). Echocardiography-confirmed PH prior to iNO therapy was more frequent in non-responders, but this difference did not reach statistical significance (p=0.053). The overall mortality rate was 50%. Among survivors, FiO2 requirements at the 1st, 2nd, and 6th hours of iNO therapy were significantly lower (p=0.035, p=0.008, and p=0.018, respectively). Multivariate analysis identified the OSI value at the 6th hour of therapy as the strongest predictor of iNO treatment success. An OSI value <12 predicted treatment success with 78,5% sensitivity and 100% specificity. The most important factor affecting survival was normotensive blood pressure at the 6th hour of iNO therapy; survival was 15,8 times higher in normotensive infants compared with hypotensive infants.

Conclusion: This study demonstrated that iNO therapy in VLBW infants with HRF provides significant early improvement in oxygenation parameters, and that oxygen requirements are lower in infants who respond to treatment. The strongest predictor of iNO treatment success was the OSI value at the 6th hour of therapy, while the most important determinant of survival was normotensive blood pressure at the same time point. Our findings indicate that the effectiveness of iNO therapy in VLBW infants is closely associated not only with early oxygenation response but also with hemodynamic stability, underscoring the critical importance of close hemodynamic monitoring during treatment.

Keywords: Very low birth weight; preterm; inhaled nitric oxide; hypoxemic respiratory failure; pulmonary hypertension.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan bebekler daha az respiratuvar rezerve, dar havayollarına, daha az ve zayıf kas kitlesine sahip oldukları ve postnatal ekstrauterin hayata geçişe uyum gösterme yükünü taşımak zorunda oldukları için, hava yolları kollapsı ve solunum yetmezliği riski altına girebilirler. Postnatal geçiş dönemi, pulmoner vasküler yatağın ve sağ ventrikülün hızla değişen dolaşım koşullarına adaptasyon gereken kritik bir süreç olduğundan erken neonatal solunum sıkıntısının en çok rastlandığı dönemdir. Postnatal geçişin başarısızlığı, pulmoner ve sistemik kan akımının bozulmasıyla "hipoksik solunum yetmezliği (HSY)" olarak ortaya çıkabilir(1,2). Genel söylemde "hipoksi", ister solunan havada ister arteriyel kanda ister hücre içinde olsun, parsiyel oksijen basıncının (PO2) normalden daha az olması anlamında kullanılırken "hipoksemi" klinikte arteriyel oksijen satürasyonunun (SaO2) <%80 olması anlamında kullanılır(3). Ancak terminolojik olarak fizyolojik prensiplere daha uygun olan arteriyel parsiyel oksijen basıncının (PaO2) normalin altında olması (otoregülatör mekanizmalarla telafi edilse bile) "hipoksemi" olarak tanımlanır; dokuda oksijenle sınırlandırılan sitokrom dönüşümünün veya oksijen (O2) eksikliğinin telafi eşiğinin altına düşmesi ise "hipoksi" anlamına gelir (4).

Hipoksik solunum yetmezliği (HSY), yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YYBÜ) kabul edilmenin en yaygın nedenlerinden biri olup prematüre ve term yenidoğanlarda yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 30.000 geç preterm ve term yenidoğan bebeğin neonatal solunum yetmezliğine sekonder mekanik ventilasyona ihtiyaç duyduğu bildirilmiştir (5). Türkiye'den bildirilen neonatal solunum sıkıntısının insidansı için ulusal bir veri bulunmamaktadır (6).

Amerika Birleşik Devletleri'nden bir yayında ilk 28 günde 24 saatten uzun süreyle invaziv mekanik ventilasyon (MV) uygulanan bebeklerin "neonatal solunum yetmezliği" olarak tanımlanıp dahil edildiği bir araştırmada HSY, tüm canlı doğumların %2'sini etkileyen ve yenidoğan ölümlerinin %33'ünden sorumlu ciddi bir solunum hastalığı olarak ele alınmıştır (7). Aslında yenidoğan popülasyonunda HSY'nin epidemiyolojisi, muhtemelen literatürdeki HSY tanımlarındaki değişkenlikler nedeniyle belirsizdir.

Literatürde neonatal HSY'nin iki farklı yönde tanımına rastlanabilir. Halk sağlığı açısından ikinci düzey neonatal bakım koşullarında "neonatal HSY" tanımının yaşamın ilk yedi günü içinde en az 24 saat süreyle invaziv veya noninvaziv MV gereksinimi olan veya ventilasyondan

sonraki 24 saat içinde ölen bebekler için kullanıldığı görülmektedir(8). Oysa aynı terim, üçüncü düzey yoğun bakım koşullarında "%60'tan fazla solunan O2 fraksiyonuna (FiO2) ihtiyaç duyan ve postnatal ilk 72 saatte invaziv MV desteği gerektiren bebekler için kullanılabilmektedir (9). Bu yüzden YYBÜ'lerinde "akut HSY", ek O2 gereksinimini (artmış FiO2 gereksinimini), akciğer hacmini sağlamak ve sürdürmek için pozitif basınç desteği gereksinimini ve bebeğin kısmi arteriyel oksijen basıncını (PaO2) içeren kriterlerle tanımlanmaktadır. Genel olarak dokulara normal oksijenin sunulamaması ya da dokudan karbondioksidin (CO2) uzaklaştırılamaması sonucu oluşan HSY, bazı kaynaklarda kan gazlarında "pH<7,25", "PaCO2>60 mmHg" ve "FiO2 ihtiyacı %100 iken O2 satürasyonunun (SO2) <%80 veya PaO2<50 mmHg olması" kriterlerinden 2 veya daha fazlasının olması olarak belirtilmektedir (10).

Yenidoğanlarda HSY'nin epidemiyolojik verileri değerlendirilirken literatürde bu terimle klasik yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyon (PPHN) terimi arasında önemli bir örtüşme olduğu dikkati çekmektedir. Her iki terimi de kapsayacak şekilde bakıldığında, HSY/PPHT erkeklerde daha sık görülür ve gebelik yaşı katmanları boyunca U şeklinde bir eğri izler; yani en yüksek insidans/prevalans ileri derecede preterm ve terme yakın bebeklerde [en yüksek görülme sıklığı 27-28 haftalık ve 33-34 haftalık yaş gruplarında (27-28 hafta [%29,6]; 29-30 hafta (%21,6); 31-32 hafta [%21,6]; 33-34 hafta [%27,6], 35-36 hafta [%69,3], ≥37 hafta term bebekler [%30,7]) ortaya çıkmaktadır (11,12).

Hipoksik solunum yetmezliği, miadında ve geç prematüre yenidoğanlarda çeşitli akciğer hastalıklarına bağlı olarak ortaya çıkar; etiyolojisinde başlıca prenatal dönemden neonatal döneme geçişte yetersizlik, primer pulmoner hipertansiyon (PH), PPHT ile komplike olabilen pulmoner nedenler (mekonyum aspirasyon sendromu (MAS), respiratuvar distres sendromu (RDS), pnömoni, sürfaktan eksikliği, akciğer immatüritesi, pulmoner hipoplazi), kardiyovasküler nedenler (sağ kalp fonksiyonlarında yetersizlik, pulmoner vasküler tonus fazlalığı, patent duktus arteriozus (PDA)) (7,13), oligohidramnios, konjenital diyafragmatik herni yer almaktadır (11, 14).

Risk faktörleri arasında Afro-Amerikan ve Asyalı ırka mensup olmak, sezaryen doğum, annede koryoamniyonit varlığı, seçici serotonin geri alım inhibitörlerine maruziyet, annenin sigara içmesi ve pulmoner hipoplazi yer alır. Mortalite, term ve terme yakın bebeklerde %10-20 ve prematüre bebeklerde %30-50 arasında değişmekte olup, etiyolojiye bağlı olarak hayatta kalma

konusunda önemli farklılıklar bulunmaktadır (11).

Oksijen desteğine dirençli arteriyel hipoksemi ile karakterize ciddi bir hastalık olan neonatal HSY'nin altında yatan neden, genellikle solunum yetmezliğinin ciddiyetinden ziyade sonucun asıl belirleyicisidir(4).

Patofizyolojik açıdan HSY, alveolar kollaps veya konsolidasyon nedeniyle alveoler kollaps ve buradaki kanın intrapulmoner şantlaşması nedeniyle olabilir veya kanın dolaşımın sağ tarafından sol tarafına intrakardiyak şantı ile sonuçlanabilir (15). İntrakardiyak şantla ilişkili solunum yetmezliği, hipoksemiye katkıda bulunan önemli bir faktör olan ve sıklıkla hastanede kalış süresini uzatan ve hatta ölümle sonuçlanabilen yenidoğanın PPHT'u tanımlar (15).

Prematüre bebeklerde geçiş dönemindeki oksijenasyon, sağ ventriküler performansından, pulmoner vasküler rezistanstandan (PVR), fetal akciğer olgunluğunun derecesinden ve akciğerlerin açılmasından etkilenir. Bu nedenle, aşırı prematüre bebeklerde HSY'nin etiyolojisi çeşitlidir ve hem solunumsal (sürfaktan eksikliği, fetal akciğer sıvısının tutulması, pnömoni, pulmoner hipoplazi, fetal akciğer olgunlaşmamışlığı) hem de kardiyovasküler (sağ ventrikül disfonksiyonu, hemodinamik anlamlı PDA, akut PH) fenotipleri içerebilir (16).

Yenidoğanlarda standart HSY tedavisinde; konvansiyonel MV, respiratuvar alkaloz, inotropik destek, vazodilatör infüzyonları, nadiren gerektiğinde nöromusküler blokaj ve sedasyon yer almaktadır(14). Solunum yetmezliğinde sağlanan ventilasyon desteği ile hastanın solunum iş yükü azaltılır, oksijenasyon ve ventilasyon desteklenir, hava yolu kollapsı önlenir. Konvansiyonel MV'nin yetersiz kalması durumunda ise daha ileri invaziv tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Bu tedaviler arasında; eksojen sürfaktan verilmesi, inhale nitrik oksit (iNO), yüksek frekanslı osilasyonlu (HFO) ventilasyon, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (EKMO) yer almaktadır (17,18,19,20).

Epidemiyolojik bir çalışmaya göre solunum yetmezliği nedeniyle ventilasyon altına alınan geç preterm bebeklerin %85'inde konvansiyonel MV yanıtsız kalmış ve HSY nedeniyle yardımcı ek tedavilerden (sürfaktan, iNO, EKMO, vazopresör, HFO, nöromusküler blokaj, alkaloz) en az birini daha almak durumunda kalmıştır. Bu geç preterm bebeklerin %17'sine ise iNO verilmiştir(5).

İnhale nitrik oksit (NO) tedavisinin HSY'de potansiyel faydaları şu şekildedir: Seçici pulmoner vazodilatasyon yaparak ekstrapulmoner sağ sol şantı azaltır; alveolar ventilasyon-perfüzyon

uyumsuzluğunu iyileştirir (mikroselektif etki); akciğer nötrofil göçünü azaltarak enflamasyonu azaltır; vasküler kaçak ve akciğer ödemini azaltır; sürfaktan fonksiyonlarını korur; oksidatif hasarı lipid oksidasyonunun inhibisyonunu sağlayarak azaltır; vasküler endotelyal büyüme faktörünün ekspresyonunu korur ve proenflamatuar gen ekspresyon düzeylerini değiştirir(21).

Hipoksik Solunum Yetmezliğinin (HSY) seyri, yenidoğanlardaki solunum problemi sıklıkla PPHN ile komplike olduğu için karmaşık hale gelir(22). Hipoksik solunum yetmezliği (HSY), fetal-neonatal dolaşım geçişinde yetersizlik nedeniyle pulmoner arteryel vasküler rezistansın azalmaması sonucu oluşabilir; bu durum bozulmuş pulmoner kan akımına, arteryel basınç yüksekliğine, PPHN'ye yol açarak hipoksemiye neden olmaktadır(23). İnhale NO, selektif pulmoner vazodilatör olup gaz değişimi üzerindeki etkileri ile oksijenizasyonu arttırır; geç preterm ve term infantlarda PH ile komplike olmuş HSY'de uygulanan etkin bir tedavidir (24,25).

Klinik çalışmalar, yüksek FiO2 ihtiyacı olan HSY'li MV ihtiyacı olan geç preterm ve term yenidoğanlarda iNO kullanımını desteklese de (5,14) pretermlerdeki HSY üzerine iNO etkisinin tartışmalı olduğu belirtilmektedir (26).

Son yıllarda prematürelerde etiket dışı (off-label) kurtarma tedavisi olarak iNO sıkça kullanılmasına rağmen, yapılmış olan meta-analiz çalışmalarından elde edilen sonuçlar doğrultusunda 5 ppm'in üstündeki başlangıç dozlarında (27) veya erken başlangıç (28) ile etkili sonuçlar olabileceği bununla birlikte rutin kullanımı destekleyecek/mortaliteyi azaltacak anlamlı sonuç bulunmadığı belirtilmiştir. İngiliz Ulusal Sağlık Enstitüleri (26) ve Amerikan Pediatri Akademisi (29); pretermlerde iNO kullanımını destekleyen (30)güvenilir kanıtların olmaması nedeniyle iNO'nun rutin ve kurtarma tedavisi olarak kullanımını önermemektedir; rutin kullanımına karşı uyarmaktadır. İnhale NO tedavisi, küçük prematürelerde kanıtlanmış önerilen bir uygulama olmamasına karşın maksimum ventilatör desteği altında refrakter hipoksemisi olan bebeklerde endikasyon dışı kullanımı devam etmektedir(30) (31). Preterm bebeklerde PH varlığında ve PH olmaksızın HSY'de iNO etkisini araştıran çalışmalarda, iNO'nun hem PH'de etkin olduğunu (24,25) hem de PH'nin eşlik etmediği HSY'de seçili gruplarda etkili olduğunu gösteren (31,32) veriler mevcuttur. Özellikle iNO difüzyonunun etkinliğini etkileyebileceği öngörülen "ventilatör ilişkili hasar" oluşmadan erken dönemde başlanan iNO ile aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) pretermlerde oksijenasyonun iyileştirildiği gösterilmiştir(32). Oligohidramnios, erken iNO verilmesi, eşlik eden PH'nin

olması, doğum ağırlığı gibi faktörler iNO tedavisinin etkinliğini değiştirebilir (32,33).

Parankimal akciğer hastalığı varlığında, tedavi öncesinde yeterli akciğer ekspansiyonu (34) ve HFO ventilasyon ile birlikte kullanımı sonucunda da iNO tedavisinin oksijenizasyon üzerindeki başarısının arttığı gösterilmiştir (33,34). Ancak iNO'nun, HSY ve PPHT'li geç preterm ve term yenidoğanlarda EKMO ve ölüm riskini azalttığına dair kuvvetli kanıtlar olsa da diğer destekleyici önlemlere göre bu tedaviyi başlatmak için optimum hastalık şiddetinin ne olması gerektiği belirsizliğini korumaktadır (35). Ayrıca, solunum yetmezliğinin patofizyolojisi ve iNO'nun potansiyel riskleri preterm bebeklerde önemli ölçüde farklılık gösterebileceği için prematüre bebeklerde bu tedavinin etkinliğinin bilinmesi için daha fazla çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Biz bu çalışmamızda, retrospektif olarak, 2013-2025 yılları arasında, hastanemizin YYBÜ'de izlenirken HSY nedeniyle iNO tedavisi alan çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerin tedavi sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PREMATÜRİTE

Preterm doğum veya prematürite; gebeliğin 20+0 – 36+6 hafta aralığında sonlanması olarak tanımlanır (36). Bazı otoriteler prematürelik için doğum sınırını ≥22 hafta ya da ≥ 500 gram doğum ağırlığı olarak da alabilmektedir (37).

Gestasyonel haftasına (GH) göre preterm doğumlar; ileri derecede erken (preterm doğum) PTD (20-27+6 GH), çok erken PTD (28 – 31+7 GH), orta derecede PTD (32 – 33+6 GH), geç PTD (34-36+6 GH) olarak ayrılır (36).

Preterm doğum (PTD) insidansının yaklaşık %10 oranında olduğu tahmin edilmektedir(36). Yıllar içerisindeki fark için ise belirgin bir değişiklik olmamakla beraber; 2010 yılında yaklaşık 15 milyon olan preterm doğum, 2020 yılında 13,4 milyon olarak saptanmıştır(38,39). Prematüre doğumların çoğu 32 haftanın üzerindedir. 2010-2020 arası olan prematüre doğumların %85'i 32 ila 36 haftalık GH, %10'u 28-32 GH'de ve %5'i <28 GH'de meydana gelmiştir (39) .

Bebeklerin doğum ağırlıklarına (DA) göre de sınıflama yapılmaktadır. 2500 gram altında doğanlar için düşük doğum ağırlıklı (DDA), 1500 gramın altında doğanlar için çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA), 1000 gramın altında doğanlar için ise aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebekler tanımlaması yapılır.

Preterm doğum, etiyolojilerine göre spontan ve endike preterm doğumlar olarak iki gruba ayrılabilir. Endike PTD; preeklampsi, intrauterin büyüme kısıtlılığı gibi nedenlerden dolayı bebeğin hayati tehlikesi söz konusu olduğunda tıbbi bir endikasyon ile başlatılan doğumlardır. Bu doğumlar tüm preterm doğumların yaklaşık %20–30'unu oluşturur. Preterm doğumların çoğunluğunu oluşturan spontan PTD'lerin ise yaklaşık yarısı spontan preterm eylem, diğer yarısı ise preterm erken membran rüptürü sonucu meydana gelmektedir(40).

Spontan preterm eylemin oluşmasına yol açan dört temel neden olup; bunların %40'ında intrauterin enfeksiyonlar, %30'unda hipotalamo-hipofiz-adrenal aksın erken aktivasyonu, %20'sinde plasenta dekolmanı, %10'unda mekanik (çoğul gebelik, polihidramniyos) nedenlerden dolayı uterin gerilme neden olarak gösterilmiştir(36).

2.1.1. Prematürite Risk Faktörleri

Gebelik öncesinde veya gebelikte, öykü ve antenatal muayene bulgularına göre preterm doğuma ilişkin birtakım risk faktörleri saptanabilir(41,42).Tekil gebelikler için 'PTD öyküsü' ve '22-24. GH'larda servikal uzunluğun <25 mm olması' en önemli risk faktörleri olarak belirlenmiştir (42,43). Son yıllarda vajinal mikrobiyota ve lokal immünitenin de spontan preterm doğum üzerinde etkisinin olduğu düşünülmektedir (44,45) .

Preterm doğum için belirlenmiş olan risk faktörleri maternal faktörler ve gebelik özellikleri ile ilişkilidir. Belirtilmiş olan maternal risk faktörleri; ileri anne yaşı (≥35 yaş), adölesan gebelikler (<18 yaş), iki gebelik arasında 6 aydan kısa süre olması, ikinci trimesterde düşük öyküsü, 34 hafta altında PTD ile sonuçlanmış ikiz gebelik öyküsü, annenin kendisinin preterm doğmuş olması, maternal kronik böbrek veya karaciğer hastalığı, sigara kullanımı, uterin anomaliler, geçirilmiş servikal operasyonlar, endoservikal polip, vajinal disbiyozis (vajinal mikrobiyotada değişiklikler), düşük sosyoekonomik düzey, yetersiz maternal beslenme, gebelik öncesi maternal ağırlığın <50 kg olması şeklindedir. Belirtilmiş olan gebelik özelikleri ile ilişkili risk faktörleri ise; gebelikte anemi, antenatal kanamalar, in vitro fertilizasyon (IVF) gebelikleri, çoğul gebelikler, plasental yetmezlik, plasenta previa, birinci trimesterde ikiz-eşi kaybı, polihidramniyos, oligohidramniyos, enfeksiyonlar, kısa serviks (32 haftadan önce serviksin <25 mm olması), servikal yetmezlik şeklinde belirtilmiştir (41,42,46).

2.1.2. Prematüreliğin Önemi

Prematürelik, özellikle GH <28 hafta olanlarda perinatal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden olup, 1990-2010 yılları arası dönemi kapsayan dünya çapındaki belirli merkezlerin dahil edildiği bir sistematik analizde prematürelik, konjenital anomalisi olmayan yenidoğan ölümlerinin yaklaşık %75'ini oluşturmaktadır (38). Her yıl yaklaşık 13,4 milyon yenidoğan prematüre olarak doğmakta ve her yıl bu preterm bebeklerin yaklaşık bir milyonu kaybedilmektedir (47,48). Araştırmalar, preterm doğum ölümlerinin yenidoğan ölümlerinin %40'ını oluşturduğunu ve bunun dünya çapında beş yaş altı çocukların önde gelen ölüm nedeni ve perinatal ölümün en yaygın nedeni olarak kabul edildiğini göstermiştir(47,49,50).

Amerika Birleşik Devletleri'nin 2021 verilerine göre preterm doğum oranı %10,49 ve düşük doğum ağırlığı oranı da %8,52 olarak bildirilmiş ve artış gösterdiği vurgulanmıştır (51).

Ülkemizde çeşitli merkezlerden yapılan yayınlarda ise PTD prevalansı %10-15 aralığında değişmekte ve Türkiye genelinde %12 civarında olduğu bildirilmektedir (52).

Türkiye'de neonatal ölüm oranları 2000 yılında binde 17 iken neonatoloji alanındaki gelişmeler ile beraber 2019 yılında binde 5,8'e kadar düşmüştür (53). Son yayınlanan 2024 yılı verisine göre ise binde 5,6'dır (54).Türkiye'de yapılan çalışmalarda, pretermlerdeki mortalite oranlarına bakıldığında prematürelik ilerledikçe mortalite oranı artmaktadır; geç preterm bebeklerin (>34 hafta) mortalite oranı yaklaşık %5,5 (55), ileri preterm (<32 hafta) bebeklerde mortalite %30,5 olarak bildirilirken(56), ADDA preterm bebeklerde mortalite oranı %45,5 olarak rapor edilmiştir(57). Preterm bebeklerin düşük GH, düşük apgar skor (58), düşük DA(59) olması mortaliteyi arttıran önemli faktörlerdir. Düşük doğum ağırlıklı preterm ölümlerinde respiratuvar problemler ve enfeksiyonlar başlıca ölüm nedenleridir(59).

Pretermlerde mortaliteyi azaltan faktörler, uygun düzeyde yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tedavi almak, preterm eylem tehdidi oluşmuşsa antenatal kortikosteroid uygulanması, postnatal hipoterminin önlenmesi, postnatal 2 saat içinde nazal devamlı pozitif havayolu basıncı (CPAP) ve sürfaktan almış olmak olup bu uygulamaların hepsini alanların, almayanlara göre mortalite riskinin yaklaşık 3 kat (sırasıyla %5,6'ya karşılık %14,1) azalmış olduğu gösterilmiştir (60).

2.2. YENİDOĞANIN SOLUNUM FİZYOLOJİSİ

2.2.1. Yenidoğanın İntrauterin Dönemdeki Akciğer Gelişimi ve Solunum Fizyolojisi

Fetal ortam, ekstrauterin ortama göre hipoksemiktir ve bu durum fetüsün gelişimi için gerekli bir uyarıcıdır. Hipoksik embriyonik ortam, erken gebelikte trofoblast hücre farklılaşmasını ve plasentanın gelişimini uyarırken, gebeliğin sonraki aşamalarında fizyolojik hipoksik (fizyoksi olarak da adlandırılır) ortam, hava yolu dallanması, akciğer morfogenezi ve anjiyogenez dahil olmak üzere organ gelişimini destekler(61).

Fetal akciğer gelişimi, embriyonik dönemden başlayarak postnatal döneme kadar devam eden dinamik ve kompleks bir süreçtir. Fetal dönemde akciğer gelişimi morfolojik, biyokimyasal ve fonksiyonel olarak beş ana evreden oluşmaktadır. Bunlar; embriyonik, psödoglandüler, kanaliküler, sakküler ve alveolar evredir (62):

1. Embriyonik Evre (Gebeliğin ilk 7 haftası): "Foregut" ventral duvarında yer alan medial

trakeo-laringeal sulkustan pulmoner divertikül gelişerek trakeobronşiyal tüpler oluşur. Trakeanın dallanması neticesinde ise; solda iki, sağda üç lobar bronş meydana gelir. Embriyonik akciğer gelişiminde oluşabilecek defektler arasında trakeoözofageal fistül, bronkojenik kist, pulmoner agenezi yer almaktadır.

2. Psödoglandüler Evre (gebeliğin 7-16 haftası arası): Akciğerin periferinde oluşan asinüsler genişleyerek glandüler yapıyı oluşturur. Periferik akciğer mezenkimi incelerek vasküler anjiojenik gelişim tamamlanır. Hava yollarında nöroendokrin cisimcikler, sinirler ve organize düz kas yapıları ve havayolu etrafında kıkırdak halkalar izlenir. Plevro-peritoneal boşluk kapanır, diyafram kası dokusundan zenginleşir. Bu evrede oluşabilecek defektler arasında pulmoner hipoplazi, konjenital diyafram hernisi yer almaktadır.

3. Kanaliküler Evre (16 ile 26-28 haftalar arası): Periferik akciğer sakküllerinde, küboidal tip II alveoler hücrelerden surfaktan proteinleri ve lipidleri sentezlenir, skuamöz tip I alveoler hücreler farklılaşır, primer gaz değişim bölgesi oluşur. Gebeliğin 23–24. haftasından sonra doğan prematüre bebeklerde pulmoner matürasyonun tamamlanmamasına ve sürfaktan oluşumu yetersizliğine bağlı RDS, pulmoner hipoplazi, oligohidramnioz görülebilmektedir.

4. Sakküler Evre (26–28 ile 32–36 haftalar arası): Asinüs tüplerinin proliferasyonu devam eder, distal sakküller incelir ve pulmoner kapillerlerle epitelin skuamöz hücreleri arasında gaz değişim bölgesi oluşur ve yüzey alanı genişler. Tip II alveoler hücrelerdeki surfaktan içeren lamellar cisimcikler artar. Periferik sakküler yapılar, prematüre doğum sonrası solunumu destekleyecek kapasiteye ulaşır. Bu dönemde gelişecek oligohidramnios, sekonder akciğer hipoplazisine, surfaktan eksikliği ise RDS'ye yol açabilir.

5. Alveoler Evre (32–36 haftalardan doğuma ve doğum sonrası 2 yaşına kadar): Asiner yapı kompleksleşerek kapillerler ile birleşip alveolleri oluşturur. Alveolar septasyonun ve alveolokapiller yapıların oluşumunun tamamlandığı akciğerin matürasyonuna kadar devam eder. Bu evredeki anormal süreçler, konjenital lobar amfizem, PH, lenfatik anormalliklerle sonuçlanabilmektedir.

Fetal akciğerlerde hipoksik ortam, vasküler tonusta artış neticesinde vazokonstriksiyon, yüksek PVR, düşük pulmoner kan akımı ile karakterizedir. Fetal akciğerde yüksek düzeyde bulunan endotelin, trombosit aktive edici faktör, fosfodiesteraz E5 de PVR yüksekliğine katkıda bulunur(63). Yüksek PVR nedeniyle fetal dolaşımın büyük kısmı akciğerlere uğramadan

foramen ovale ve ductus arteriosus gibi şantlarla sistemik dolaşıma yönlendirilir (64). Bu durum, akciğer dolaşımını by-pass eder ve sistemik oksijenizasyonu sağlar(65).

Fetal solunum hareketleri, 10. GH'de başlar ve akciğer gelişimi için önemlidir. Fetal solunum hareketlerinin olmaması akciğer hipoplazisine yol açar(63). Ayrıca fetal dönemde akciğerler sıvıyla doludur; bu sıvı, akciğer hacminin korunması, alveolar epitelin gelişimi için kritik öneme sahiptir (64). Fetal sıvı içeriği gebelik süresince değişiklikler gösterir. Ancak midtrimesterde (gebeliğin 16-24. haftalarında) meydana gelen uzamış erken membran ruptürü (PPROM) ve buna bağlı uzun süreli oligohidramnios, amniyotik sıvı hacminin azalmasına ve fetal akciğer sıvısı distansiyon basıncının düşmesi neticesi fetal akciğer gelişiminin belirgin şekilde bozularak sekonder akciğer hipoplazisine yol açabilir (66). Gebeliğin son trimesterinde ise artan kortizol düzeyleri sonucunda tip 2 pnömositlerden yüzey geriliminin azaltarak fonksiyonel rezidüel kapasitenin oluşturulmasında klinik öneme sahip olan sürfaktan salınımı artar (63).

2.2.2. İntrauterin Dönemden Ekstrauterin Yaşama Geçişte Oluşan Fizyolojik Değişiklikler

Doğum, fetal dolaşım ve solunum sisteminde hayati fizyolojik değişikliklerin gerçekleştiği önemli bir süreçtir. İntrauterin ortamda içi sıvı dolu olan akciğerlerin, içindeki sıvının doğumla birlikte alveollerden interstisyel alana doğru geri emilerek hava ile dolması, gaz değişiminin başlaması ve fetal dolaşımdaki şantların kapanması gerekir(10).

Spontan nefes almayla birlikte negatif intratorasik basınç oluşarak yüksek atmosferik basıncın etkisiyle alveollere doğru gaz akımı gerçekleşir ve alveoller gaz dolarak açılır. Fetal ortama göre oksijenden zengin havanın akciğerlere dolmasıyla alveolo-kapiller düzeyde gaz değişiminin olmasıyla PaO2 artarak PVR'nin düşmesini sağlar(64). Pulmoner vasküler rezistansın (PVR) düşmesine ekstrauterin dönemde aktif hale gelen nitrik oksit (NO), artmış prostasiklin (prostaglandin I2) düzeyleri de katkıda bulunur. Pulmoner vasküler direncin düşmesi, kanın akciğerlere doğru gitmesine yol açarak pulmoner kan akımını arttırır. Ayrıca düşük dirençli plasentanın devreden çıkmasıyla sistemik damar rezistans (SVR) artarak PVR'den görece daha yüksek hale gelmesine neden olur, böylece intrauterin dönemde sağdan sola olan fetal şantlarda (foramen ovale, duktus arteriosus) kan akım yönü terse dönerek şantlar kapanır(63).

Akciğer sıvısının doğumdan hemen önce ve kısa süre sonra temizlenmesi, doğum sonrası geçiş döneminde solunumun sağlıklı bir şekilde sürdürülmesi için önemlidir. Fetal akciğer sıvının temizlenmesinde artan katekolamin ve glukokortikoid düzeyi etkili olur ve epidermal büyüme faktörü tarafından uyarılan epitelyal sodyum transportu sıvının reabsorpsiyonunu sağlar (67).

2.2.3. Prematüre Solunum Fizyolojisindeki Farklılıklar

Prematürelik, yenidoğanlarda solunum desteğine duyulan ihtiyacın temel nedenidir. Prematüre bebeklerde görülen solunum sıkıntısı çoğunlukla fetal ortamdan ekstrauterin çevreye geçiş sırasındaki aksamalardan ve immatüriteden kaynaklanmaktadır. Ayrıca, zayıf göğüs kasları nedeniyle de solunum desteğine ihtiyaç duyarlar. Özellikle kanaliküler ve sakküler fazlarda doğan prematürelerde, akciğer gelişiminin erken bir evrede olması neticesi akciğer morfolojisi ve işlevi açısından belirgin immatürite, yetersiz alveolarizasyon mevcuttur(10).

Kanaliküler evrede takılmış immatür akciğer gelişiminin en belirgin özelliklerden biri sürfaktan eksikliğidir. Tip II alveoler hücrelerin olgunlaşmaması sonucu, sürfaktan sentezi ve sekresyonu yetersizdir, bu da alveolar yüzey gerilimini artırarak atelektazi ve solunum yetmezliği riskini artırır. Bu nedenle prematüre bebeklerde respiratuvar distres sendromu (RDS) gelişme olasılığı yüksektir(68). Ek olarak, akciğer sıvısının postnatal absorpsiyon süreci de gecikmiştir. Çünkü, pulmoner havayolu epitelial sodyum kanallarının ekspresyonu ve aktivitesi, pretermlerde daha düşük olduğundan alveolar sıvının reabsorpsiyonu da yetersizdir(69). Bu durum, RDS gelişimi, pulmoner ödem ve hipoksemiye katkıda bulunur.

Pretermlerde pulmoner vasküler aktivitelerinin immatür olması nedeniyle perinatal dönüşüm mekanizmalarına yanıtları yetersiz olmaktadır. Bu durum, pulmoner vazodilatasyonun yetersiz kalarak pulmoner hipertansiyon (PH) gelişmesine yol açabilir (1).

Prematüre bebeklerde solunum kontrolünün immatüritesi sık görülür; bu durum, periyodik solunum, bradikardi ve desatürasyonla kendini gösteren apne ataklarına yol açar. Bu semptomların sıklığı ve şiddeti, prematürite derecesi ile de orantılıdır (70).

2.3. PREMATÜRE BEBEKLEKLERDE SIK GÖRÜLEN SORUNLAR

Term bebeklere oranla prematüre bebeklerde; mortalite ve morbidite oranlarının daha yüksek olmasının altında prematüriteyle ilişkili problemler yatar. Bu sorunlar, GH ve DA'nın azalmasıyla artmaktadır (71). En sık görülen morbidite nedenlerinden biri solunum problemleridir (72). Kardiyovasküler problemler de benzer şekilde önemli mortalite ve morbidite nedenidir(73).

2.3.1. Solunum Sistemi Problemleri

Preterm bebeklerde term bebeklere göre solunum sıkıntısı ve ilişkili morbiditelerin varlığında, solunum destek ve tedavi ihtiyacı daha fazla oranda olmaktadır(74). Solunumsal problemlerinin sıklığı ve şiddeti de GH azaldıkça artmaktadır(75).

Pretermlerde solunum sıkıntısı, en sık pulmoner kaynaklı olabildiği gibi kardiyak, sepsis, asfiksi, metabolik hastalıklar gibi akciğer dışı nedenlerden de kaynaklanabilir (76). Klinik olarak, takipne, burun kanadı solunumu, retraksiyonlar, inleme ve siyanoz gibi bulgularla kendini gösterir. Prematürelerdeki bu problemler sıklıkla intrauterin dönemden ekstrauterin hayata geçiş fizyolojisindeki aksamalardan, antioksidan yetersizliğinden, akciğer immatüritesinden, surfaktan eksikliğinden kaynaklanmaktadır (77).

En sık karşılaşılan preterm solunum sıkıntısı nedenleri; RDS, yenidoğanın geçici takipnesi (YGT), pnömotoraks, prematüre apnesi, bronkopulmoner displazi (BPD) olarak belirtilmiştir(76).

2.3.1.1. Respiratuvar Distres Sendromu

Respiratuvar distres sendromu(RDS), yetersiz akciğer immatüritesine bağlı surfaktan yetersizliğinden kaynaklanır. Doğumda ya da doğumdan hemen sonra ortaya çıkarak; solunum sıkıntısı ile kendini gösterir, mortalite ya da morbidite ile sonuçlanabilir. Geç preterm bebeklerin %5 kadarında görülürken 28. GH'den önce doğan bebeklerde görülme insidansı %90'ı geçebilir (78).

Respiratuvar distres sendromunun tipik akciğer grafisi bulguları, "buzlu cam" veya "retikülogranüler" görünümündeki parankim ile birlikte akciğer periferinde "hava-

bronkogramları" görünümüdür(76).

Kanıta dayalı akciğer koruyucu yaklaşımlar arasında doğumdan itibaren non-invaziv solunum desteğinin başlatılması, O2'nin dikkatli kullanımı, erken dönemde sürfaktan tedavisi, kafein uygulaması ve mümkün olduğunca entübasyon ile MV'den kaçınılması yer almaktadır. MV teknolojilerinin gelişmesiyle ventilatör kaynaklı akciğer hasarı riski azalmış olmasına rağmen, postnatal kortikosteroidlerin hedefe yönelik kullanımı ile mekanik ventilasyonda geçirilen sürenin en aza indirilmesi hâlâ kritik önem taşımaktadır (68).

2.3.1.2. Bronkopulmoner Displazi

Bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre bebeklerde immatür olan alveoler ve pulmoner vasküler yapıların, postnatal gelişimleri sırasındaki süreçlerden olumsuz etkilenmesi sonucu ortaya çıkan kronik akciğer hastalığı olarak olarak ele alınır. Solunum sıkıntısı nedeniyle invaziv MV uygulanan preterm bebeklerde yüksek tepe inspiratuar basıncı (PİP) nedeniyle terminal hava yollarında gerilme ile barotravma sonucunda (mekanik ventilasyonun bir komplikasyonu) oluşan bir hasardır ve ilk olarak 1967 yılında Northway ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır(79).

Bronkopulmoner displazinin (BPD) preterm bebeklerde barotravma ilişkili kronik akciğer hastalığı olarak ortaya çıkması, tek başına düşük doğum haftası ile ilişkili olmayıp ayrıca şiddetli BPD'nin gelişmesi riskini arttıran faktörler de bulunmaktadır. Bu faktörler arasında; düşük doğum ağırlığı, sepsis ve PDA varlığı, aşırı preterm bebeklerde şiddetli BPD'nin gelişmesinde önemli rol oynar(80).

Zaman geçtikçe BPD için farklı tanımlar yapılmıştır. 2001 yılındaki tanımda BPD; radyolojik olarak parankimal akciğer hastalığı gösterilen doğumda gebelik yaşı <32 GH olan prematüre yenidoğan için; postmenstrüel (PM) 36. haftada ve gebelik yaşı ≥32 GH olan prematüreler için postnatal 28. günde veya bunlardan daha erken gerçekleşirse taburculuk zamanında ek O2 ve/veya solunum desteğine ihtiyaç duyulması olarak tanımlanmıştır(81).

Güncel olarak ise BPD; Jensen tarafından 2019 yılında, PM 36. haftada veya ≥28 gün yaşayan bebeklerde 56. günde, gereksinim duyulan solunum desteğinin tipine göre şiddeti sınıflandırılarak tanımlamıştır(82). Bu kriterler morbidite, uzun dönem sonuçlar ile daha iyi ilişkilendirilmiştir(82). Şiddet kategorileri, radyolojik bulgulara ya da gereksinim olan O2

yüzdesine bakılmaksızın, öncelikle PM 36. haftada uygulanan solunum desteği şekline dayanır(82):

Tablo 1. 2019 yılı bronkopulmoner diplazi (BPD) Jensen kriterleri.

Değerlendirme zamanı	Postmenstrüel 36. Hafta
Hafif BPD (Grade I)	Nazal kanül ile <2 L/dk O2 desteği
Orta BPD (Grade II)	Nazal kanül ile ≥2 L/dk O2 desteği veya noninvaziv ventilasyon gereksinimi [(CPAP) veya noninvaziv aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (NIPPV)]
Şiddetli BPD (Grade III)	İnvaziv MV gereksinimi

BPD: Bronkopulmoner displazi, CPAP: Devamlı pozitif havayolu basıncı, NİPPV:Noninvaziv aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon.

Bronkopulmoner displazi, hava yollarını ve pulmoner kılcal damar gelişimini bozmakta ve bu da solunum fonksiyonlarında bozukluğa yol açmaktadır(83). Epidemiyolojik verilere bakıldığında, 2008-2012 yılları arasında BPD prevalansı %44,7 iken, 2013-2018 yılları arasında %49,8'e yükselerek artış göstermiştir. (84). Mevcut literatürde mekanizma henüz tam olarak anlaşılmamış olsa da modern tıbbi gelişmelere rağmen, aşırı erken doğan bebeklerin yaklaşık %85'inin hayatta kalmasıyla ve en az yarısında BPD gelişmesiyle bu prevalans artışı açıklanabilir (85) .

Bronkopulmoner displazi gelişimini arttıran risk faktörleri arasında; düşük GH, düşük DA ve erkek cinsiyet gibi demografik özellikler(86,87), invaziv MV'ye maruz kalma süresi(88), yaşamın ilk 7 günü boyunca (89,90) invaziv MV'a maruz kalma, sepsis ve PDA varlığı (90) bildirilmiştir.

Postnatal erken devamlı pozitif havayolu basıncı (CPAP) uygulaması ile BPD riskinin azalması arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (91). Ayrıca, doğumdan sonraki 2 saat içinde sürfaktan uygulaması, BPD riskini ve BPD ile mortalitenin birleşik sonucunu önemli ölçüde azaltır(92). Bu nedenle, nazal CPAP'ın başarısız olduğu hastalarda surfaktan uygulaması

geciktirilmemelidir.

Doğum odasında neonatal resüsitasyon ihtiyacı olan preterm bebeğe, yapılması gereken müdahalelerde hızlı olunmalıdır. Yaşamın 5. dakikasında>%85 satürasyona ve/veya >100/dakika kalp hızına ulaşılamaması hem BPD hem de ölüm riskinin daha yüksek olmasıyla ilişkilendirilmiştir(93).

Bunun dışında erken kafein kullanımının BPD riskinin azaltılması arasında bir ilişki olduğunu gösterilmiştir (94). Kafeinin koruyucu etkileri, yaşamın ilk 3 günü içinde tedavi edilen bebeklerde en belirgin görünmektedir (95).

2.3.1.3. Yenidoğanın Geçici Takipnesi (YGT)

Yenidoğanın geçici takipnesi, sıklıkla terme yakın geç preterm ve term bebeklerde gözlenen, fetal akciğer sıvısının yetersiz temizlenmesi nedeniyle doğumda ya da doğumdan hemen sonra başlayan ve genellikle kendini sınırlayan solunum sıkıntısı bulguları ve hipoksi ile kendini gösteren bir klinik durumdur.

Yenidoğanın geçici takipnesinin (YGT) term yenidoğanlarda en yaygın solunum sıkıntısı nedeni olması(96) ile birlikte bu oran pretermlerde daha fazladır. Her 1000 term bebekten yaklaşık 3,6-5,7'si YGT'den etkilenirken 1000 preterm bebeğin yaklaşık olarak 10'u etkilenir (97). Genellikle 48 saat içinde kendiliğinden düzelir; ancak bazı bebeklerde birkaç gün O2 desteği gerekebilir. Doğum sonrası nöroendokrin mekanizmalarla emilen intrapulmoner sıvının emilmesindeki gecikme nedeniyle oluşmaktadır (98). Özellikle elektif sezaryen doğum, erkek bebek olmak, düşük ya da yüksek DA (99) annenin diyabeti (100)veya astımı(101) gibi etkenler YGT riskini artırır. Tanısı, klinik, fizik muayene ve akciğer grafisiyle (102) konur; tedavi çoğunlukla destekleyici olup gereklilik halinde O2 desteği sağlanmasıdır.

2.3.1.4. Pnömotoraks

Pnömotoraks, hava basıncının alveol duvarını aşırı germesi sonucu intraalveolar havanın plevral boşluğa diseksiyonu ile oluşur. Prematüre bebeklerde, görülme sıklığı daha yüksektir. 1999'da yapılan bir çalışmada 500-1500 gram vücut ağırlığına sahip 26.007 bebeğin %6,3'ünde pnömotoraks bildirilmiştir (103) .

Yenidoğanlardaki pnömotoraks insidansı GH ile ters orantılı olup GA azaldıkça, insidansı artmaktadır. 23-25 GH'de %9,9 iken 30-31 GH'de ise %2,1 olarak görülmektedir (104). Bununla beraber 1995-1999 yıllarında %5,2 ve 2015-2019 yılları arasında %4,2 ile insidansı yıllar içinde benzer kalmıştır (104).

Preterm olmak, uzamış erken membran rüptürü (PPROM) ve doğumhanede entübasyon (104), yüksek pozitif hava yolu basıncı(105) pnömotoraks için risk faktörleridir. Ortalama hava yolu basıncındaki (MAP) 1,3 cmH2O'nun üzerindeki artış veya MAP>12 cmH2O olması pnömotoraks gelişme riski ile ilişkili bulunmuştur (106). Ancak başka bir çalışmada ise MAP ile pnömotoraks arasında ilişki bulunmamıştır(107). Bir başka risk faktörü olarak MAS, çoğunlukla term yenidoğanlarda olsa da pretermler için de pnömotoraks için bir risk faktörüdür(108) .

Pnömotorakslı hastalarda şiddetli intraventriküler kanama (IVK), BPD ve ölüm riski artmıştır(104,108). Ayrıca, pnömotoraks klinik olarak, hipoksemi, dispne, hiperkapni, obstrüktif şoka neden olabilir ve ölüme de yol açabilir (108). Pretermlerdeki mortalite yıllar içinde önemli ölçüde azalmış olsa da pnömotoraks ile ilişkili ölümlerde önemli bir fark yoktur (104). Tanıda ultrasonografi (USG) ve göğüs grafisi kullanılır. Klinik olarak semptomatik olan pnömotoraks tedavisinde göğüs tüpü ile havanın drenajı sağlanmaktadır.

2.3.1.5. Prematüre Apnesi

Prematüre apnesi, çoğunlukla 20 saniyeden uzun süren solunum hareketlerinin durması veya bradikardi/desatürasyon ile birlikteyse 10 saniyeden uzun süren solunum durması olarak tanımlansa da (109) bu süre güncel yayınlarda 15 saniye olarak da kabul edilmektedir (110). Ancak apnenin süresi, oksijen satürasyonundaki değişim derecesi veya bradikardinin şiddeti konusunda hangi durumun patolojik olarak değerlendirilmesi gerektiği konusunda bir fikir birliği yoktur. Apne, prematüre infantların %50'den fazlasında görülmekte olup <1000 gram altındaki bebeklerin ise neredeyse tamamında görülmektedir (109). Prematüre apnesi prematüre bebeklerde sık görülmekte olup respiratuar kontrol sisteminin immatür olması ile ilişkilidir(111). Prematüre apnesi tanısı konulabilmesi için apne bulgusu verebilecek respiratuar, kardiyolojik, metabolik, abdominal, enfeksiyöz ve santral sinir sistemi hastalıklarının değerlendirilmesi ve bunlara ait bulguların olmaması gerekmektedir.

Prematüre apnesi, bebeğin nörogelişimsel gelişiminin bozulması ve beyin hasarıyla ilişkili olması nedeniyle önemlidir(112). Tedavisinde; kafein kullanımı, solunum desteği uygulanmaktadır(113).

2.3.1.6. Neonatal Pnömoni

Neonatal pnömoni, doğum sonrası ilk 28 gün içinde akciğer dokusu ve/veya hava yollarının enfeksiyonu olarak tanımlanır; konjenital, erken ve geç dönem pnömoni olarak başlıca üç gruba ayrılmaktadır. Konjenital pnömoni, intrauterin dönemde plasenta veya amniyon zarları yoluyla enfeksiyonun fetüse geçmesi sonucu oluşur. Erken başlangıçlı pnömoni, yaşamın ilk haftasında perinatal dönemdeki enfeksiyonlar ile gelişen postnatal ilk haftası içerisinde oluşan pnömoni olarak isimlendirilir. Geç başlangıçlı pnömoni ise genellikle hastane ve çevresel kaynaklı patojenlere maruziyet sonucunda ilk haftadan sonra ortaya çıkar (114).

Preterm yenidoğanlar; immatür immünite, invaziv girişimlerin sıklığı, uzun ventilasyon süreleri nedeniyle pnömoni açısından yüksek risk altında olup GH azaldıkça pnömoni görülme oranı artmaktadır (115). Enfeksiyon kontrol ve hijyen önlemlerine uymak, ventilatör bakımı pnömoninin önlenmesinde önemli olup bu hususta gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere göre pnömoni insidansı daha düşük gösterilmiştir(116).

Pnömoninin, preterm bebeklerde BPD için zemin oluşturduğu gösterilmiş, BPD'yi önlemek adına özellikle ventilatör ilişkili pnömoninin uygun şekilde tedavi edilmesinin önemi vurgulanmıştır(117). Bu nedenle de pnömonin erken tanı ve uygun yönetimi ile uzamış oksijen ventilatör ihtiyacının önlenmesi, uzun dönem klinik sonuçlar için de önemlidir.

Neonatal pnömoni tanısı; klinik, laboratuvar, radyolojik ve mikrobiyolojik bulguların bir arada değerlendirilmesi ile konur. Klinik bulgularında takipne, retraksiyon, burun kanadı solunumu, apne, desatürasyon, artmış ventilatör ve O2 desteği ihtiyacı, hipotermi, ateş, taşikardi, bradikardi görülebilir. Laboratuvar tetkiklerinde lökositoz, C-reaktif protein ve prokalsitonin yüksekliği görülebilir(118). Kan ve endotrakeal aspirat kültürü mikrobiyolojik etkenin gösterilmesi, antibiyotik seçimi ve süresi, tedavi yönetimi için önemlidir. Şüphe halinde viral etkenlere yönelik nazofarengeal aspirat, konjenital enfeksiyon etkenlerine yönelik bebek ve anneden mikrobiyolojik testleri gönderilebilir(114). Özellikle uzun süre antibiyotik kullanan, uzun katater kullanım süresi olan bebekler için fungal etken olasılığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Radyolojik olarak akciğer grafisi ve akciğer USG ile akciğer havalanma

kaybına yola açan alveolar infiltrasyon, konsolidasyon, hava bronkogramı, efüzyon görülebilir(119).

Tedavisinde ihtiyacına uygun O2 ve ventilasyon desteği, uygun antibiyotik, sıvı-elektrolit desteği, gereklilik halinde hemodinamik destek uygulanır. Preterm bebeklerdeki akciğer dokusunun daha hassas olması nedeniyle volutravma ve barotravmaya karşı dikkatli olmak, yüksek basınç ve volüm içeren ventilasyon desteklerinden kaçınmak gerekir.

Pretermleri pnömoniden korumak adına el ve çevre hijyeni, gereksiz ventilatör kullanımından kaçınma, sekresyonların uygun aspirasyonu konularına dikkat etmek pnömoni insidansını, dolayısıyla preterm mortalite ve morbiditesini azaltmak adına da önemlidir.

2.3.2. Kardiyovasküler Sistem Problemleri

Fetal dönemden ekstrauterin döneme geçiş, alveollerin havalanmasıyla tetiklenen önemli kardiyovasküler değişiklikleri içerir. Pulmoner gaz değişimi başlar; PaO2 artışıyla pulmoner arter ve arterioller genişler; pulmoner venlerden gelen kanın artmasıyla sol kalp için ön yük hacim kaynağı olan umblikal venöz dönüşün yerini pulmoner kan akımındaki artış alır. (120).

Prematüre bebekler, organları yapısal ve işlevsel olarak olgunlaşmamış olarak doğarlar. Fetüsün intrauterin dönemde steroide maruz kalması, akciğerler üzerinde olduğu gibi kardiovasküler sistemdeki olgunlaşma sürecinde de önemli bir rol oynar(121).

Normalde, kardiyomiyositler doğumda meydana gelen majör hemodinamik geçişe hazırlık olarak gebeliğin sonlarında farklılaşır ve olgunlaşır, bu geçişte sol ventrikül çıkışında, sistemik kan basıncında ve kalp hızında belirgin bir artış olur. Bu nedenle, doğum prematüre gerçekleştiğinde immatür miyokard doğum sonrası hemodinamik taleplere yeterince hazır değildir; bu olgunlaşmamışlık doğumda kardiyovasküler bozukluğa ve doğum sonrası kardiyak gelişimde değişikliğe yol açabilir(121) .

Prematüre bebekler genellikle doğum sonrası adaptasyonda ve hemodinamik geçişte zorluk yaşarlar. Bu geçişin uygun olmamasındaki temel nedenler(122,123), miyokardın zayıf kasılmasıyla sistemik vasküler rezistans artışına karşılık ejeksiyon hacminde azalma, diastolik dolumda bozulma, duktus arteriosusun kapanmaması, PVR'de azalmama, kortikosteroid yetersizliği olarak belirtilmektedir. Bu da sistemik hipotansiyon, PDA ve PH gibi

kardiyopulmoner instabilite sorunlarına ve komplikasyonlara yol açar. Bunlarla birlikte, konjenital kalp hastalıkları (KKH) da diğer birçok problem gibi pretermlerde daha sık görülmekte olup, pretermlerde mortalitede artışa neden olan önemli kardiyovasküler problemlerden biridir(124,125).

Tüm bu kardiyovasküler problemler açısından riskli olmaları nedeniyle pretermlerin hemodinamik açıdan yakın klinik izlemi, periferik oksijen satürasyon (SpO2), doku-organ venöz O2 satürasyonu (Near infrared spektroskopi-NIRS), kalp tepe atımı (KTA) ve kan basıncı monitörizasyonu, gerektiğinde ekokardiyografik (EKO) değerlendirme yapılması; böylece sistemik hipotansiyonun, PH, persistan şantların, konjenital ve edinsel kardiyovasküler problemlerin erken saptanması oldukça önemlidir.

2.3.2.1. Sistemik hipotansiyon

Prematüre yenidoğanın kan basıncının normal değerleri GH'ye göre belirlenir. GH azaldıkça kan basıncı değerleri de azalmaktadır. Hipotansiyon insidansı <27 haftalık gebelikteki bebeklerde yaklaşık %33'dür (126).

Doğumdan hemen sonra kan basıncı geçici olarak düşebilir. Bunda PVR azaldıkça duktal şantın fetal yönünün tersine dönmesi de etkilidir(127) .

Pretermlerdeki hemodinamik bozulmada temel nedenler(122,123); immatür miyokardın zayıf kasılması, sistemik vasküler resistansta artış ile ejeksiyon hacminde azalma, diastolik dolumda bozulma, ductus arteriosusun kapanmaması, PVR'de azalmama, kortikosteroid yetersizliği olarak belirtilmektedir. Doğum sonrası değişik zamanlarda ortaya çıkan sepsis, MV komplikasyonları, ameliyat sonrası durumlar, hipovolemi ilişkili olarak da ortaya çıkabilmektedir(122) .

Sistemik tansiyonu etkileyerek hipotansiyona sistemik ve pulmoner kan akışında azalma da neden olabilir. Bunu değerlendirmek için, superior vena cavadan kalbe gelen kan akışı, sağ ve sol ventriküler kalp debisi ölçülebilir(128,129). Organ oksijenasyonlarını değerlendirmek için NIRS ile özellikle beyin ve splanknik dokulardaki venöz oksijen satürasyonlarının eş zamanlı-noninvaziv ölçülerek organ perfüzyonları ve doku O2 kullanımları değerlendirilebilir (130).

Hipotansiyon ve organların hipoperfüzyonu organ disfonksiyonuna neden olabildiği gibi; İVK,

nekrotizan enterokolit (NEK) gibi ciddi komplikasyonlara da yol açmaktadır(130,131). Hipotansiyon ve hipoperfüzyon saptandığında hızlıca müdahale edilerek, altta yatan nedene göre yaklaşım benimsenmektedir. Kontrendikasyon olmadığında postnatal geç kord klempleme uygulaması (hem term hem preterm bebeklerin postnatal hemodinamik geçiş döneminin uygun atlatılmasını sağlayan doğum rutini) yanında, uç-organ perfüzyonunu izleme, uygun ise PDA'nın kapatılması veya gerektiğinde PDA'nın açık tutulması için prostaglandinlerin verilmesi, altta yatan nedene yönelik hacim arttırıcı, inotrop, vazopressör ve kortikosteroid kullanımının seçilmesi hipotansiyon yönetiminde uygulanmakta olan yaklaşımlardır. Ancak müdahale için hangi kan basıncı eşik değerlerinin (sistolik, diastolik veya ortalama) kullanılması gerektiği belirsiz olup adaptasyonda gelişebilecek çoklu fizyopatolojilerin varlığı kanıta dayalı olarak yenidoğanlarda hipotansiyona yaklaşım ve müdahaleyi zorlaştırmaktadır(122). Bu nedenle tedavi kararında ve yönetiminde sadece kan basıncı odaklı olmayıp, hastanın EKO ve NIRS bulguları dahil hastanın kapsamlı fizyolojik değerlendirmesinin göz önünde bulundurulması önerilmektedir. (122,130).

2.3.2.2. Konjenital Kalp Hastalığı

Konjenital kalp hastalıkları (KKH), preterm yenidoğanlarda önemli mortalite ve morbidite nedenleri arasında yer almaktadır. Kardiyak defektlerden farklı olarak, klinik, hemodinamik ya da prognostik açıdan anlamlı olan ve doğumdan itibaren mevcut kalp ve büyük damar anomalilerini kapsar(132). Kardiyak defektler, pretermlerin %11,6'sında bulunmakta olup (125), hemodinamik bozukluğa neden olup tedavi gerektiren KKH'ye sahip preterm oranı %2,45'dir (133). Mortalite oranı KKH olan pretermlerde, olmayan pretermlere göre daha yüksektir; KKH olması mortalite riskini yaklaşık 5 kat arttırır (124,125,133). Mortalite defektin türüne göre de değişmekte olup en yüksek mortalite truncus arteriosus, çift çıkışlı sağ ventrikül olan KKH'lerinde olup ölüm oranı %50'nin üzerindedir. Preterm bebeklerde kardiyak defektler arasında PDA hariç tutulduğunda, en sık görülen konjenital defektler atriyal septal defekt (ASD) ve ventriküler septal defekttir (VSD); ağır konjenital anomaliler arasında en sık olanlar ise hipoplastik sol kalp, fallot tetralojisi, aort koarktasyonu bulunmaktadır (125).

Bu bebeklerin postnatal kliniğinde solunum sıkıntısı, siyanoz, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ile kendini gösterebilir. Muayenelerinde üfürüm, taşikardi, takipne, hepatomegali görülebilir. Muayene bulgularının yanı sıra, postnatal süreçte preduktal-

postduktal satürasyon arasında %3'den fazla fark varlığı, oksijene refrakter hipoksemi olması, KKH için yönlendiricidir; elektrokardiyografi, akciğer grafisi, EKO, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme, kardiyak kateterizasyon tanı sürecinde kullanılabilen araçlardır. Konjenital kalp hastalığı (KKH) olan prematürelerde, diğer prematürelere göre neonatal morbiditelerin (NEK, İVK, periventriküler lökomalazi (PVL), BPD) de daha fazla görüldüğü bilinmektedir (124).

Konjenital kalp hastalıklarının (KKH) yönetiminde medikal ve operatif yaklaşım uygulanmaktadır. Pre-operatif tedavi yaklaşımını belirlemede; KKH zeminindeki patofizyolojilere göre (sistolik disfonksiyon, diastolik disfonksiyon, aşırı pulmoner kan akımı, azalmış pulmoner kan akımı, sistemik dolaşım çıkış yolu obstrüksiyonu, transpozisyon fizyolojisi, tek ventrikül fizyolojisinin varlığı) stratejiler belirlemek faydalı olacaktır. Medikal tedaviler arasında beta bloker, diüretik, inotroplar, inodilatörler, prostaglandin analogları bulunur. Ancak patofizyolojideki heterojenitenin varlığı nedeniyle spesifik olarak hangi tedaviden fayda görecekleri kesin olmadığından tedavi sırasında düzenli kardiyak fonksiyon değerlendirmelerinin yapılması önerilmektedir(134).

2.3.2.3. Patent Duktus Arteriosus

Duktus arteriosusun postnatal 72 saat sonunda kapanmamış olması PDA olarak tanımlanır. Pretermlerde term bebeklere göre daha fazla görülür. Pretermlerde PDA'yı kolaylaştırıcı olduğu düşünülen etmenler arasında, O2'le indüklenen vazokonstriksiyonun yetersizliği, duktal düz kas yapısının, kontraktil kapasitenin ve kalsiyum kanallarının immatür olması, erken GH'lerinde prostaglandin duyarlılığının fazla olması sayılabilir(135). Patent duktus arteiosus (PDA), preterm bebeklerde term bebeklere göre daha sık görülmekte olup GH ve DA azaldıkça da görülme sıklığı artmaktadır; 28 GH'nin altındaki bebeklerde görülme oranı %27 olduğu(136) ve sıklığın %60'a kadar çıkabildiği belirtilmiştir (137).

Fetal dönemde duktus arteriosus üzerindeki şant; yüksek PVR ve düşük SVR nedeniyle sağdan sola doğrudur. Doğum sonrası akciğer havalanması ve sistemik damar direncinin artışıyla PVR azalır, şant yönü soldan sağa dönerek normal şartlarda kısa sürede şant kapanır.

Ancak şant kapanmayıp patent kaldığında, aortadan çıkan kanın sistemik dolaşım yerine PDA'dan akciğerlere gitmesi sonucunda duktal çalma ile böbrekler, barsaklar ve beyin gibi

organlarda hipoperfüzyon meydana gelebilir; bu nedenle PDA varlığı akut böbrek yetmezliği, İVK, NEK ile ilişkilendirilmektedir (136). Ayrıca akciğere giden kanın miktarının artması, pulmoner ödeme yola açarak ve alveollerin gelişimini bozarak BPD gelişimi için de risk oluşturmaktadır.

Klinik olarak asemptomatik olabilir veya alveolar ödeme bağlı solunum sıkıntısı, akciğerde raller, sol sternal kenar 2-3. interkostal aralıkta sistolik üfürüm, taşikardi, hipotansiyon ve hepatomegali görülebilir. Akciğer grafisinde pulmoner konjesyon bulguları, sol atriyum ve ventrikülde büyüme saptanabilir; EKO'da duktusun patent olması, duktal çapın genişlemesi, duktal soldan sağa şant yönünün ve duktal çalmaya bağlı sistemik hipoperfüzyon bulgularının (asendan aortada, çölyak arterde ve superior mezenterik arterde diyastolik akım kaybı veya reverse akım) varlığı gösterilebilir (138).

Gebelik haftası <28 olan veya DA <1000 gram olan bebeklerde, RDS nedeniyle MV'de izlenen yüksek riskli bebeklerde ilk 72 saatte, GH>28 hafta veya DA>1000 gram üzerinde ve MV'de izlenen bebeklerde klinik bulguların PDA'yı düşündürmesi halinde EKO ile değerlendirme önerilmektedir (139). Patent duktus arteriosus (PDA) varlığı; İVK, sepsis, NEK ve mortalite ile ilişkilendirilmesi(140) nedeniyle özellikle hemodinamik olarak önemli PDA varlığında medikal, cerrahi tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Konservatif yaklaşımda ise sıvı kısıtlaması, ventilasyon desteği, diüretik tedavisi, yeterli oksijenasyonun ve hemodinaminin sağlanması ile PDA'nın spontan kapanma sürecine bırakılmasıdır(139).

Patent duktus arteriosus (PDA) tedavisinde konservatif tedavi, medikal parasetamol, ibuprofen, indometazin ile tedavi ve cerrahi ligasyon-transkateter kapama ile PDA kapatma tedavisi olmak üzere üç temel yaklaşım bulunmaktadır(139,141).

PDA ligasyonu komplikasyonu olarak postligasyon sendromu oluşabilir. Bu durum kardiyak debide azalma neticesinde hipotansiyon, artmış metabolik asidoz ve solunum yetmezliği olarak kendini gösterir, BPD riskinde artışa yol açabilir(142) .

2.4. Solunum Yetmezliği

Prematüre yenidoğanlarda solunum yetmezliği, başlıca pulmoner sistemin anatomik ve fonksiyonel immatüritesine bağlı olarak görülür ve mortalitenin en sık sebeplerinden biridir. Solunum sisteminde gaz değişiminin bozularak alveolokapiller düzeyde O2 ve CO2

değişiminin sağlanamaması sonucu oluşur. Solunum yetmezliğinin altındaki patofizyolojik mekanizmalar; ventilasyon yetersizliği, difüzyonun bozulması, akciğer içi şantların varlığı, ventilasyon/perfüzyon (V/Q) uygunsuzluğu olarak belirtilebilir.

Preterm bebeklerde solunum yetmezliğinin klinik belirtileri, takipne (solunum sayısı>60/dk), taşikardi (KTA>160/dk), interkostal, subkostal, suprasternal çekilmeler, burun kanatlarının solunuma katılması, siyanoz, apne, bradikardi atakları, desatürasyon (SpO2<%90) şeklinde görülebilir.

Solunum sıkıntısının klinik olarak şiddeti, seyri ve tedavi başlama kararının objektif olarak değerlendirilmesi amacıyla Silverman-Anderson ve Downes skorları geliştirilmiştir. Silverman Anderson skorlamasında, üst göğüs hareketi, interkostal çekilme, ksifoid çekilme, burun kanadı solunumu, inleme şeklinde beş parametre bulunmaktadır (143). Downes skoru ise siyanoz, çekilme, inleme, akciğerlere hava girişi ve solunum sayısından oluşan beş parametreden oluşur (144). Silverman-Anderson skorunun mortalite ile, Downes Skorunun mortaliteye ek olarak arteriyel kan gazı parametreleri ile iyi korelasyonu mevcuttur (143,144). Bu skorlamaların, özellikle prospektif bilimsel araştırmaların metodolojik standardizasyonunu sağlamak ve semi-kantitatif nispeten objektif verilere dayalı karar verildiğini göstermek için kullanıldığı görülmektedir.

2.4.1. Solunum Yetmezliği Tanısı

Solunum yetmezliği tanısı için klinik veriler ve laboratuvar değerleri kullanılır. Pediatrik hastalarda aşağıda belirtilen klinik bulgularından en az iki kriter, laboratuvar bulgularından en az bir kriter olmasıyla solunum yetmezliği tanısı konulabilir(145) (Tablo 2).

Tablo 2. Çocuklarda solunum yetmezliği tanı kriterleri.

Klinik kriterler	**Laboratuvar kriterler**
Azalmış ya da kaybolmuş solunum sesleri	PaO2<50 mmHg, arteriyel karbondioksit kısmi basıncı (PaCO2) >50 mmHg (oda havasında)
Ciddi retraksiyon ve yardımcı solunum kaslarının kullanımı	Respiratuar asidoz varlığı (pH<7.35)
Oda havasında siyanoz olması	%60 FiO2 ile oksijen solurken PaO2<60 mmHg, PaCO2>60 mmHg olması ve giderek yükselmesi
Bilinç kaybı, ağrılı uyaranlara yanıtsızlık	FiO2>%60 oksijen destek tedavisine rağmen SaO2'nin %90'ın altında kalması
Azalmış kas tonusu	Vital kapasite <15 cc/kg olması
Hırıltılı, inlemeli solunum	Maksimal inspiratuar kuvvet < -20 cmH2O
Öksürme ve öğürme reflekslerinde kaybolma	Ölü boşluk/tidal volüm oranı > 0,75
Apne	

PaCO2: Arteriyel Karbondioksit Kısmi Basıncı, PaO2: Parsiyel Arteriyel Oksijen Düzeyi, FiO2: Solunan Oksijen Fraksiyonu.

Çocuklarda solunum yetmezliği hipoksi veya hiperkarbinin ön planda olmasına göre klinik sınıflamada hipoksik (tip-1) ve hiperkapnik (tip-2) olarak ikiye ayrılır(146). Yenidoğanlarda ise respiratuvar yetmezlik, akciğerde gaz değişiminin bozulması sonucu yenidoğan dönemi için üzerinde anlaşılmış kriterler olmasa da en iyi şekilde SaO2 açısından tanımlanır. Ancak SaO2, neonatal kandaki fetal hemoglobin miktarından ve kan pH'sinden etkilenir. Bu farklılıklara rağmen genellikle neonatal respiratuvar yetmezlik, normal SaO2'nin (>%90) sürdürülemediği ve genellikle FiO2 gereksinimi≥ %60 iken PaO2<50 mmHg (± PaCO2 >55 mmHg) olması şeklinde kabul görmüştür (147).

Yenidoğan döneminde hipoksemi veya hiperkapni çok sayıda nedene bağlı olarak gelişebilir

(147):

A. Ventilasyonun bozulduğu intrapulmoner şant kaynaklı V/Q uyumsuzluğu

Ek oksijen uygulamasına iyi yanıt ile ayırt edilebilir. Aşağıdaki durumlarda görülür:

1. Respiratuvar distres sendromu (RDS)
2. Pnömoni
3. Mekonyum aspirasyon sendromu (MAS)
4. Bronkopulmoner displazi (BPD)

B. Pulmoner vasküler rezistans (PVR) artışından kaynaklanan ekstrapulmoner (sağdan sola) şantlar

Ek oksijen verilmesiyle görece olarak az düzelme göstermeleriyle ayırt edilirler ve şu durumlarda görülürler:

1. Pulmoner hipertansiyon (PH)
2. Siyanotik KKH

C. Methemoglobinemi

D. Yetersiz FiO2

Bu durumlar siyanoza yol açmakla birlikte, bu siyanoz respiratuvar yetmezlikten kaynaklanmaz. Siyanoz, kapiller kanda indirgenmiş hemoglobin konsantrasyonu 5 g/dL'nin üzerine çıktığında ortaya çıkar. Bu nedenle ağır anemik hipokside (hipoksi, doku düzeyinde oksijen yetersizliğidir) siyanoz görülmez.

Prematüre bebeklerde sıklıkla HSY görülmektedir.

2.4.2. Prematüre Bebeklerde Hipoksik Solunum Yetmezliği

Hipoksik solunum yetmezliği (HSY), özellikle ≤26 GH doğan yenidoğanlarda yüksek insidansa sahiptir ve gestasyon yaşının azalmasıyla birlikte görülme sıklığı artmakta olup, bu oran 22. gebelik haftasında neredeyse %100'e ulaşmaktadır(12). Yenidoğanlarda HSY insidansını azaltmak için öncelikle preterm doğumların önlenmesi, gereklilik halinde yüksek riskli gebelere servikal serklaj, 22.-34. GH arası preterm doğum tehdidi varlığında sürfaktan matürasyonunu artırmak amacıyla antenatal steroid, progesteron, magnezyum sülfat uygulamaları, yüksek riskli gebeliklerin erken doğum riskine karşın etkin ve yeterli müdahalesinin yapılması amacıyla üçüncü basamak sağlık kuruluşlarında izlenmeleri gerekmektedir(68).

Hipoksik solunum yetmezliği, genellikle %60 üzerinde FiO2 desteğine rağmen PaO2<50

mmHg düşüklüğü ve/veya SpO2'nin %90'ın altında olduğu ve doku oksijenasyonun da etkilendiği hipoksik klinik tablodur(147) .

Hipoksik solunum yetmezliğinin (HSY) şiddetinin belirlenmesinde kullanılan "oksijenasyon indeksi (Oİ)" HSY'nin tanımı, sınıflaması ve klinik takibinde de yer alır. Oksijenasyon indeksi (Oİ), belirli bir PaO2 elde etmek için verilen ventilatör basınç ve O2 desteği ihtiyacına işaret eder. Bu indeks (Oİ = MAP x FiO2) x 100 / PaO2 olarak hesaplanır(148). Oksijenasyon indeksi (Oİ) değerlerine göre HSY şiddetinin sınıflaması aşağıdaki gibidir:

Tablo 3. Oksijenasyona indeksine göre hipoksik solunum yetmezliği şiddeti sınıflaması.

Oİ değeri	HSY şiddeti
≤15	Hafif
16-25	Orta
26–40	Şiddetli
>40	Çok şiddetli

Oİ: Oksijenasyon indeksi, HSY: Hipoksik solunum yetmezliği

Oksijenasyon indeksi (Oİ) hesaplanmasında gerekli olan PaO2, arteriyel kan gazından elde edilen bir değerdir; bunun elde edilmesi için arteriyel vasküler hat erişimi olması gerekir. Ancak bu yol invaziv bir yöntemdir. Umblikal arter veya radyal arter kateteri olmadığı durumda Oİ hesaplanmasında PaO2 yerine SpO2'nin yerleştirildiği oksijen satürasyon indeksi (OSİ) kullanılabilir. OSİ = (MAP x FiO2) x 100 / SpO2 şeklinde formülize edilir ve normal değerleri Oİ için belirlenen değerlerin yaklaşık yarısına karşılık geldiği ve ciddi HSY tanımlaması için gerekli görülen Oİ>15 değerinin, OSİ'de 7,5 değerine karşılık geldiği belirtilmiştir (149,150)**.** Oksijen satürasyon indeksi (OSİ), alveolar hasarı/oksijenasyonu değerlendirmede de Oİ ile koreledir(148). Ancak OSİ değerleri, klinik olarak orta derece HSY varlığında yani Oİ eşik değerleri 5-25 arasındayken iyi bir korelasyon göstermiştir (149). Bu bulguyla paralel olarak, ciddi HSY'si olup EKMO ihtiyacı gelişen yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada Oİ ile OSİ arasında orta düzeyde korelasyon saptanmış olup, OSİ>17,41 değerinin (yaklaşık Oİ=27,69)

EKMO başlatılmasını öngördürdüğü ve bu durumda Oİ'nin "Oİ=1.978×OSI−6.743" denklemiyle tahmin edilebileceği gösterilmiştir; bu bulgular OSI'nin arteriyel kan örneklemesinin mümkün olmadığı durumlarda OSİ'nin non-invaziv bir araç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (151).

Bununla birlikte, çalışmalarda anlamlı parankimal akciğer hastalığının varlığında Oİ ve OSİ'nin PVR ile zayıf korelasyon göstermesi, özellikle parankimal akciğer hastalığının eşlik ettiği olgularda, Oİ değerlerinin pulmoner vasküler yükü doğrudan yansıtmadığını düşündürmektedir(148). Önceki çalışmalarda parankimal hastalığın olmadığı yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu (PPHN) modellerinde PaO2 ve SpO2'nin PVR ile daha iyi korele olduğu gösterilmiş olması (152), MAP'ın Oİ hesabındaki etkisinin akciğer parankim hasarının derecesine göre değişebileceğini ve Oİ/OSİ'nin PVR öngörme gücünü sınırlayabileceğini düşündürmektedir.

Oksijen satürasyon indeksi (OSİ) kullanımının bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Nabız oksimetre probunun preduktal veya postduktal yerleşimi OSİ değerini etkileyebilir. Bu yüzden, preduktal SpO2'nin standart olarak kullanılması OSİ ölçümünün güvenilirliğini artırabilir. Ancak SpO2 ve PaO2 arasındaki ilişkinin (oksijen disosiyasyon eğrisi) doğası nedeniyle çok yüksek veya çok düşük SpO2 değerlerinde PaO2 ile korelasyonun zayıflamaktadır. Ayrıca kan transfüzyonu yapılmış bebeklerdeki fetal ve erişkin hemoglobin içerikleri, pH ve sıcaklık gibi faktörler de oksijen disosiyasyon eğrisini değiştirerek OSİ'nin doğruluğunu etkileyebilir. Özellikle iNO sonrası PaO2 belirgin artış gösterse bile SpO2'deki artış onun kadar düzenli-orantılı olamayacağından OSİ'de anlamlı düzelme izlenmemesine yol açabilir.

Hipoksik solunum yetmezliği (HSY) gelişimi, özellikle prematürelerde doğum sonrası geçiş döneminde oksijenasyonun sağlanması, sağ ventrikül fonksiyonu, PVR, fetal akciğer matürasyonu ve akciğerin tekrar açılması gibi birçok fizyolojik faktörden etkilenmektedir. Bu nedenle, özellikle aşırı prematüre yenidoğanlarda HSY'nin etiyolojisi oldukça heterojen olup hem primer olarak solunumsal nedenlerden hem de sekonder olarak sıklıkla kardiyovasküler nedenlerden kaynaklanabilir. Solunumsal nedenlerden, sürfaktan eksikliği, fetal akciğer sıvısının atılamaması, pnömoni, pulmoner hipoplazi, fetal akciğerin immatür olması gösterilirken(67,68,153), kardiyovasküler nedenler arasında ise sağ ventrikül disfonksiyonu, hemodinamik olarak anlamlı PDA, akut PH yer almaktadır(153,154).

Hipoksik solunum yetmezliğinde (HSY) pulmoner dolaşımdaki patolojik değişiklikler

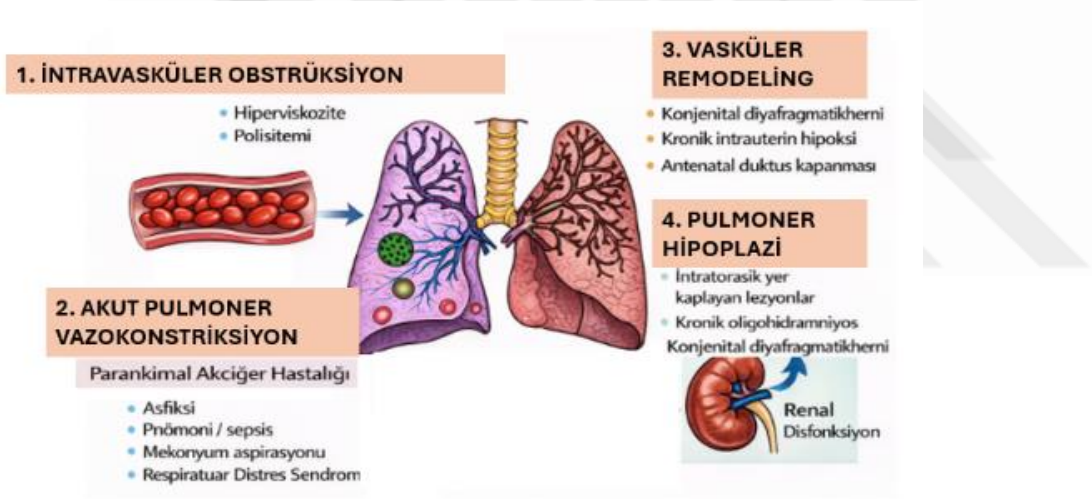
Şekil1'de gösterildiği gibi dört ana patern izler (155).

1.Normal pulmoner vasküler yapı varlığında, polisitemide görülen artmış kan viskozitesine bağlı intravasküler obstrüksiyon, PPHN'ye yol açabilir.

2. Asfiksi veya parankimal akciğer hastalıkları, alveoler hipoksiye neden olarak akut pulmoner vazokonstriksiyon ve PVR artışı neticesinde PH ile sonuçlanır.

3. Kronik intrauterin hipoksi, antenatal duktus arteriozus kapanması veya konjenital diyafragmatik herniye (KDH) bağlı kronik pulmoner vasküler remodelizasyon gelişir.

4. Pulmoner hipoplazi ve pulmoner vasküler yatakta azalma, KDH, intratorasik yer kaplayan lezyonlar (örneğin konjenital pulmoner havayolu malformasyonları) veya kronik oligohidramniyos sendromlarında görülür. Kronik oligohidramniyos, uzun süreli amniyotik sıvı kaybına veya renal disfonksiyona bağlı fetal oligüriye sekonder olarak gelişebilir ve pulmoner gelişimi olumsuz etkileyerek sekonder pulmoner hipoplazi ile sonuçlanabilir.



Şekil 1. Hipoksik solunum yetmezliğinde akciğer dolaşımındaki değişiklikler. (Lakshminrusimha S.' dan uyarlanmıştır) (155)

Hipoksik solunum yetmezliği (HSY) olan prematüre bebekte, laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerinden; kan gazı, preduktal/postduktal SpO2 ölçümü, akciğer grafisi, EKO yöntemleri HSY tanı ve altta yatan nedene yönelik olarak kullanılmaktadır. Verilen oksijen desteğine yanıt da ayırıcı tanıda yol göstericidir. Yüksek ventilatör ve oksijen gereksinimine rağmen labil hipoksemi, preduktal–postduktal oksijen satürasyon farkının ≥%5-10 olması, parankimal akciğer bulgularıyla açıklanamayan oksijenasyon bozukluğu ve eşlik eden hemodinamik

instabilite varlığı PH'den şüphelenilmesini gerektirir (156). Bu klinik şüphe, EKO ile doğrulanmalıdır. Ekokardiyografide (EKO) artmış pulmoner arter basıncı, PDA veya patent foramen ovale (PFO) düzeyinde sağdan sola veya çift yönlü şant varlığı, interventriküler septumda düzleşme/sol ventriküle doğru deviasyonu, sağ ventrikül dilatasyonu ve fonksiyon bozukluğu ile pulmoner akım paterninde bozulma saptanması PH tanısını destekler(138,157).

2.4.2.1. Oksijenasyon ve Solunum Yetmezliği Şiddetini Değerlendiren Parametreler

Hastanın HSY kliniği ve şiddetinin değerlendirilmesinde; oksijenasyon parametreleri olan Oİ, OSİ ve OSİ hesaplanmasında da yer alan MAP, FiO2, RSS ve SpO2 değerleri kullanılmaktadır(11).

Oksijenasyon indeksi (Oİ); belirli bir PaO2 elde etmek için verilen ventilatör desteğinin şiddetini sayısal olarak göstermektedir; bu indeks (Oİ = MAP x FiO2) x 100 / Parsiyel Arteriyel Oksijen düzeyi (PaO2) olarak hesaplanmaktadır(148,150). Oİ, PaO2 gerektirdiği için arteriyel kateter erişimi olan olgularda tercih edilir. Yüksek Oİ değerleri daha ileri derecede oksijenasyon bozukluğunu ve kötü prognozu işaret eder; Oİ>40 değerinde EKMO açısından değerlendirilme önerilir(24).

Ortalama havayolu basıncı (MAP), mekanik ventilatör tarafından geri verilen ortalama intrapulmoner basıncı ifade eder; PİP, pozitif ekspiryum sonu basıncı (PEEP), hız, inspirasyon süresi, ekspirasyon süresi ve akımdan oluşan ventilatör ayarlarının bileşimini yansıtır(158). Alveolar havalanma ve oksijenasyon üzerine doğrudan etki eden bir parametredir; Oİ ve OSİ hesaplamalarında kullanılır ve ventilasyon gereksiniminin derecesini yansıtır. Yüksek MAP genellikle daha yoğun ventilatör desteğini gerektiren potansiyel alveolar hasarı işaret eder (159).

Solunan oksijen fraksiyonu (FiO2), hastaya verilen solunan gaz içindeki oksijenin gazın diğer elementlerine oransal konsantrasyonudur. Bu değer, hedeflenen SpO2 aralıklarına ulaşmak için oksijen toksisitesi oluşturmayacak şekilde ihtiyacı olan minimum değer olarak ayarlanır(160).

Respiratuvar şiddet skoru (RSS), ortalama hava yolu basıncının (MAP) solunan oksijen fraksiyonuyla (FiO2) çarpımından oluşan basitleştirilmiş bir şiddet skorudur (RSS=MAPxFiO2). Klinikte invaziv ya da invaziv olmayan solunum desteği alanlarda HSY şiddetini gösteren pratik bir hesaplamadır. Prematüre bebeklerde RSS şiddetinin artmasının mortalite ve morbidite riskini de arttırdığı bildirilmiştir (161).

SpO2, arteriyel oksijen satürasyonunun nabız oksimetre ile noninvaziv yöntemle ölçümüdür. Klinikte, invaziv olmaması nedeniyle özellikle umblikal veya radyal arter kateteri olmayan hastalarda arteriyel kan gazındaki PaO2'yi yansıtabilecek ve SaO2 yerine kullanılabilen pratik bir parametredir. Ancak perfüzyon bozukluğunda veya hipokseminin derinleşmesi neticesinde doğru değerleri yansıtmayabilir (160).

Oksijen satürasyon indeksi (OSİ), HSY şiddetinin belirlenmesinde kullanılan Oİ'ye benzer bir parametre olup hesaplanmasında PaO2 yerine SpO2 yer almaktadır. Avantajı Oİ hesaplanmasında yer alan PaO2 değerinin elde edilmesi için gerekli olan invaziv arteriyel vasküler hat olmadan hesaplanabilmesi nedeniyle pratik olmasıdır. Şu şekilde formulize edilir, OSİ=[(MAPxFiO2) x100] /SpO2 (150). Bu indeks alveolar hasarı ve oksijenasyonu değerlendirmede Oİ ile koreledir (148). Oksijen satürasyon indeksi (OSİ) değerinin Oİ için belirlenen değerin yaklaşık yarısına karşılık geldiği belirlenmiş ve HSY tanımlaması için gerekli görülen Oİ'de 15 değerinin, OSİ'de 7,5 değerine karşılık geldiği belirtilmiştir (149,150)**.** Daha ciddi EKMO gereksinimi olabilecek Oİ'nin 25 üzerinde olduğu hastalarda yapılan bir başka değerlendirme aralarındaki ilişki Oİ = 1,978 × OSİ − 6,743 denklemi ile formülize edilmiştir (151).

2.4.2.2. Yenidoğanın Persistan Pulmoner Hipertansiyonu

Dünya çapında PPHN insidansı %0,1 ile %8,1 arasındadır. PPHN ilişkili mortalite oranı ülkelere ve altta yatan nedenlerine göre değişiklik göstermekle beraber %57,9'e kadar çıkmaktadır(162). Prematüreler üzerindeki PPHN insidansı %4,6 ve mortalite oranı %45,2 olarak gösterilmiş olup GH azaldıkça mortalite artmaktadır (163).

Pediatrik PH'nin klinik sınıflamasına göre (2018 Pulmoner Hipertansiyon Dünya Sempozyumu, Nice, Fransa Pediatrik Çalışma Grubu), PH klinik olarak aşağıdaki alt gruplarda sınıflandırılır (164):

Grup 1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (İdiopatik, Kalıtsal/Herediter, İlaç ve toksinlere bağlı, diğer hastalıklarla ilişkili [örneğin bağ dokusu hastalıkları, HIV, portal hipertansiyon, konjenital kalp hastalıkları, **PPHN**])

Grup 2. Sol kalp hastalığına bağlı PH (**PPHN**, sol ventrikül disfonksiyonu, valvüler hastalıklar veya sol kalp kaynaklı obstrüksiyonlar)

Grup 3. Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksiye bağlı PH (Kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, interstisyel akciğer hastalıkları, restriktif veya obstrüktif akciğer hastalıkları, uzun süreli hipoksi, gelişimsel akciğer hastalıkları [örneğin, bronkopulmoner displazi, KDH, sürfaktan eksikliği])

Grup 4. Pulmoner arter obstrüksiyonuna bağlı PH (kronik tromboembolik PH, kardiyak cerrahi sonrası pulmoner arter obstrüksiyonları)

Grup 5. Belirsiz veya multifaktöriyel mekanizmalı PH (tek bir mekanizmayla açıklanamayan, hematolojik, metabolik veya sistemik hastalıklarla ilişkili PH [örneğin, kronik hemolitik anemi, sarkoidoz, glukojen depo hastalığı, fibrozan mediastinit, tümoral infiltrasyon])

Bu sınıflamada, PPHN hem grup 1 hem grup 2 de yer aldığı görülmektedir. Çünkü PPHN, yenidoğan döneminde pulmoner vasküler direncin doğum sonrası yeterli şekilde azalmasının engellendiği, çok sayıda altta yatan durumla ilişkili heterojen bir klinik sendromdur; idiyopatik olguların yanı sıra, MAS, RDS, YGT, pnömoni/sepsis, gelişimsel akciğer hastalığı ve perinatal stres gibi akciğer parankimini etkileyen durumlarla, Down sendromu gibi genetik sendromlarla ilişkili olarak ortaya çıkabilmektedir.

Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonuna (PPHN) eşlik edebilen kardiyovasküler ve sistemik durumlar arasında asfiksi veya enfeksiyona bağlı miyokard disfonksiyonu, yapısal konjenital kalp hastalıkları ile hepatik ve serebral arteriovenöz malformasyonlar yer almaktadır. Bunun yanı sıra, plasental disfonksiyon (preeklampsi, koryoamniyonit, maternal hipertansiyon), metabolik hastalıklar ve maternal ilaç kullanımı ya da sigara maruziyeti gibi maternal ve perinatal faktörler de PPHN ile ilişkili bulunmuştur. Klinik fenotiplerin sıklıkla birbiriyle örtüşmekte olması tanı ile tedavi sürecinin karmaşık hale gelmesine yol açmaktadır(164).

Prematürelerde de postnatal erken geçiş döneminde gelişen PPHN HSY ile sıklıkla ilişkili olabilir(165). Pulmoner hipertansiyon (PH) gelişimi, prematürelerde vasküler yoğunluk daha az olduğundan gestasyonel yaş azaldıkça artmaktadır(166). Aşırı prematürelerde PH gelişiminde fetal dolaşımdan neonatal dolaşıma geçişin tamamlanamaması önemli bir etken olup; bu durum pulmoner arter basıncında artışa, pulmoner kan akımının azalmaya, sağdan sola intra-ekstrakardiyak şantın devam etmesine yol açarak PH'a neden olabilir (23). Pulmoner hipertansiyon (PH) gelişimiyle ilişkilendirilen etiyolojik faktörler arasında fetal geçiş

dönemindeki patofizyolojinin yanı sıra RDS ve perinatal asfiksi de bulunmaktadır(165).

Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyon (PPHN), klasik tanımıyla intrauterin dönemde fizyolojik olarak yüksek olan PVR'nin düşmemesi, postnatal adaptasyon yetersizliği neticesi fetal dolaşımın devam etmesiyle oluşan ciddi HSY durumudur(1). Fetal dolaşımda pulmoner vasküler yatak vazokonstriksiyon halindedir ve dolaşımın büyük bölümü sistemik by-pass yolları (foramen ovale ve duktus arteriozus) üzerinden gerçekleşir. Doğum sonrasında sistemik vasküler rezistans (SVR) artar, alveolar O2 düzeyi artar, pulmoner vasodilatasyon oluşur ve PVR azalır. Sonuç olarak fetal dönemde mevcut olan sağdan sola şantlar (foramen ovale, duktus arteriozus) kapanır.

Postnatal dolaşımsal geçiş, doğumdan sonra pulmoner dolaşımın tüm kardiyak debiyi karşılayabilmek için dilate olmak zorunda olduğu kritik dönemi kapsar. Ekstrauterin yaşama adaptasyon, pulmoner vasküler endotelyum ve düz kas hücrelerinde meydana gelen karmaşık yapısal ve fonksiyonel değişiklikler PVR'nin ani ve belirgin şekilde azalmasını gerektirir. Yenidoğanın akut pulmoner hipertansiyonu (PH), doğumda ya da doğumdan kısa bir süre sonra PVR'deki bu normal düşüşün gerçekleşmemesi olarak tanımlanır ve sağ ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabilir(1). Güncel literatürde artık PPHN teriminden vazgeçilerek yerine akut PH teriminin tercih edildiği görülmektedir. Çünkü, sağlıklı bebeklerde doğumdan sonra PVR'nin düşmesi yaklaşık 14 gün sürebilir (167). Bu sebeple, çeşitli nedenlere bağlı olarak pulmoner kan akımının bozulması sonucu gelişen oksijenasyon yetersizliğini akut PH teriminin daha doğru şekilde yansıttığı düşünülmektedir.

Postnatal dönemde PVR herhangi bir nedenden dolayı düşmez veya tekrar artar ise, pulmoner arter basıncı sistemik basınçtan yüksek kalır ve fetal şantlar kapanmaz, fetal şantlarda sağdan sola şant devam eder (24). Bunun sonucunda hipoksemi ve oksijen tedavisine yanıtsızlık ortaya çıkar. Buna ek olarak, fetal şantların (PDA ve PFO) persiste etmesi, sağ ventrikül sistolik fonksiyonu bozulmuş hastalarda sistemik kan akımını destekler; ancak bu durum vücudun oksijenlenmesini azaltır. Bu patolojik süreç, hipoksi, asidoz, enflamasyon veya pnömoni ya da mekonyum aspirasyonu gibi doğrudan akciğer hasarını içeren çok sayıda perinatal stresöre bağlı olarak endotelyal ve düz kas hücrelerinde gelişen hasar yanıtının bir sonucudur (168).

Doğumdan sonra PVR'nin normal düşüşünün gerçekleşmemesi sonucunda gelişen PPHN, dört tipte sınıflanabilir (15):

1. Pulmoner vasküler gelişim bozukluğu (Maldevelopment; örneğin fetusta duktus arteriozusun kapanması, kronik fetal hipoksi): Parenkimi normal olan, ancak pulmoner vasküler yapısı yeniden şekillenmiş (remodeling) akciğer ile karakterizedir; bu durum "idiyopatik PPHN" olarak da adlandırılır.
2. Yenidoğan adaptasyon bozukluğu (Maladaptasyon; örneğin, mekonyum aspirasyon sendromu, perinatal asfiksi): MAS, RDS veya pnömoni gibi akciğer parenkim hastalıklarına sekonder olarak gelişir.
3. İntrinsik pulmoner vasküler obstrüksiyon: Pulmoner dolaşımda intravasküler obstrüksiyon ile karakterizedir ve genellikle polisitemi veya hiperviskozite gibi durumlara bağlı olarak PVR artışı gelişir.
4. Pulmoner yetersiz gelişim (Underdevelopment; Pulmoner hipoplazi, Potter Sendromu gibi böbrek hastalıklarına veya kronik PPROM'a bağlı kronik oligohidramniyosa sekonder pulmoner hipoplazi ya da displazi, KDH veya sekestrasyon): Pulmoner vasküler yatağın sayıca az olduğu, sıklıkla pulmoner hipoplazi ile birlikte görülen hipoplastik vasküler yapıyla karakterize durumdur (15).

Pulmoner vasküler gelişimin biyolojisinin anlaşılması, bilimsel ilerleme ve klinik yenilikler için temel oluşturmaktadır. Bu sürecin klinik sonuçları arasında HSY ve sistemik kan akımının bozulmasına bağlı doku oksijenasyonunun azalması yer alır. Pulmoner hipertansiyonu (PH) taklit edebilen KKH'nin dışlanması ve akciğer parankim hastalığının göreceli katkısının dikkatle değerlendirilmesi, tedavi yaklaşımlarının optimize edilmesinde kritik öneme sahiptir.

Yukarıda bahsedildiği gibi yenidoğanda PH, çok farklı nedenlerden ortaya çıkabilir ve ortak olarak tüm bu durumların neticesinde pulmoner arter basıncı artmaktadır, genelde PPHN olarak isimlendirilse de farklı özellikleri nedeniyle PH'nin ayrı bir alt grubu olarak kabul edilir(164,169). Yenidoğanda PH nedenleri, altta yatan baskın patofizyolojiye göre farklı PH fenotipleriyle örtüşebilir (170).

Pulmoner hipertansiyonun (PH) patofizyolojik fenotipleri, akut ve kronik olmak üzere iki ana başlık altında sınıflandırılmakta; her fenotip kendine özgü patofizyoloji, EKO bulguları ve tedavi yaklaşımı ile tanımlanmaktadır(170).

A. Akut Pulmoner Hipertansiyon Fenotipleri(170)

- **Klasik akut PH fenotipi**: Akut hipoksi ve/veya parankimal akciğer hastalığı durumunda gelişen hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon ve V/Q uyumsuzluğu ile

karakterizedir. Ekokardiyografide (EKO) sağ ventrikül dilatasyonu, sol ventrikül dolumunda azalma, sistolde septal düzleşme, baskın sağdan sola şantlar, artmış pulmoner vasküler direnç indeksi (PVRİ) ve doppler USG'de pulmoner arterin sistolik ejeksiyon dalgasının inen kolunda çentiklenme izlenir. Tedavide temel hedef, akciğer parankiminin açık tutulması, pulmoner vazodilatörlerin kullanımı ve pulmoner vasküler direnci artırmayan sistemik vazokonstriktörlerin tercih edilmesidir.

- **Şant aracılı akut PH fenotipi:** Sağ ventriküle veya pulmoner artere fazla miktarda kan gelmesine yol açan bir durum (Ör; geniş PDA, geniş ASD veya VSD, Galen ven anevrizması vb.) kompliyansı sınırlı bir pulmoner damar sisteminde yüksek volümlü kan akımının neden olduğu endotelyal hasar ve oksidatif stres ile ilişkilidir. Ekokardiyografide (EKO), sağ ve/veya sol ventrikül dilatasyonu, sağ ve/veya sol ventriküler debilerin artışı ve aralarında belirgin uyumsuzluk, ASD veya VSD varlığında diyastolde ventriküler septal düzleşme saptanabilir. Tedavi yaklaşımında şantın yönetimi ön plandadır; PVR'nin korunması ve selektif pulmoner vazodilatörlerden kaçınılması önerilir.
- **Sol kalp aracılı akut PH fenotipi:** Aşırı pozitif basınçlı ventilasyonla kalbin dış kompresyonuna veya sol kalp hastalığına bağlı sol ventrikül kompliyansının azalmasına ve sol ventrikül diyastol sonu basınç artışına bağlı olarak pulmoner venöz basıncının artışıyla karakterize PH gelişimidir. Ekokardiyografide (EKO) sol ventrikül dilatasyonu, sistolik ve diyastolik disfonksiyon, mitral kapak erken dolum dalgasında (E dalgası) küçülme, izovolümetrik relaksasyon zamanında uzama, pulmoner ven akımlarında azalma ile mitral ve/veya aort yetersizliği izlenebilir. Tedavide sol ventrikül ard yükünün azaltılması, gerektiğinde pozitif inotropi, uygun hastalarda sağdan sola duktal şantın sürdürülmesi, sistemik kan akımının düşük olduğu durumlarda PVR'nin korunması ve pulmoner ödem varlığında diüretik tedavi önerilir.

B. Kronik Pulmoner Hipertansiyon Fenotipleri(170)

- **Klasik kronik PH fenotipi:** BPD gibi kronik akciğer hastalıklarında, pulmoner vasküler yeniden şekillenme ve intermittan hipoksi ile ilişkilidir. Ekokardiyografide (EKO) sağ ventrikül dilatasyonu, sol ventrikül dolumunda azalma, sistolde septal düzleşme, baskın sağdan sola şantlar, artmış PVRİ ve doppler USG'de pulmoner arterin sistolik ejeksiyon dalgasının inen kolunda çentiklenme bulguları izlenir. Tedavide akciğer parankiminin optimizasyonu ve pulmoner vazodilatör tedavi temel yaklaşımlardır.

- **Şant aracılı kronik PH fenotipi:** Sağ ventriküle veya pulmoner artere fazla miktarda kan gelmesine yol açan bir durum (Örneğin; hemodinamik anlamlı PDA, geniş ASD veya VSD) kompliyansı sınırlı bir dolaşımda yüksek akım, pulmoner vasküler yeniden şekillenme ve interstisyel ödem ile karakterizedir. Ekokardiyografide (EKO) sağ veya sol ventrikül dilatasyonu, sağ ve/veya sol ventriküler debilerin artışı ve aralarında uyumsuzluk ve ASD veya VSD varlığında diyastolde ventriküler septal düzleşme görülebilir. Tedavide şantın kontrolü esas olup, PVR'nin korunması ve selektif pulmoner vazodilatörlerden kaçınılması önerilmektedir.
- **Sistemik hipertansiyon ile ilişkili kronik PH fenotipi:** Artmış sol ventrikül ard yüküne bağlı olarak sol ventrikül diyastol sonu basıncında artış, sol atriyal hipertansiyon ve pulmoner venöz konjesyon gelişimi ile ortaya çıkar. Ekokardiyografide (EKO) sol ventrikül dilatasyonu, diyastolik disfonksiyon, mitral erken dolum dalgasında (E dalgası) küçülme, izovolümetrik relaksasyon zamanında uzama ve mitral ve/veya aort yetersizliği izlenir. Tedavide antihipertansif yaklaşım temel olup, özellikle anjiotensin konverting enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin potansiyel rolü vurgulanmaktadır.

2.4.2.2.1. Pulmoner Hipertansiyon İçin Risk Faktörleri ve Etiyoloji

Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu (PPHN), etiyolojik faktör varlığına göre primer (idiyopatik) ve sekonder olarak başlıca iki kategoride sınıflandırılır: Primer PPHN, PH'a neden olacak altta yatan bir etiyolojik faktörün olmadığı ve vasküler remodeling ilişkili pulmoner arter basıncında yükselmedir, tüm PPHN içerisinde %10-20 oranında görülür(1). Sekonder PPHN edinilmiş ya da konjenital çeşitli nedenlerin (akciğerin parankimal hastalıkları [MAS, pnömoni, sepsis, RDS], gecikmiş ya da anormal solunum veya dolaşım adaptasyonu [YGT, perinatal stres, asfiksi], alveoler kapiller displazi, trizomi 21, KKH, akciğer hipoplazisi (KDH, oligohidramnios, PPROM, trizomi 21) etkisiyle oluşabilmektedir(1)(171).

Pulmoner hipertansiyon (PH) için düşük GH, düşük DA, 1. ve 5. dakika APGAR skorlarında düşüklük, oligohidramnios (163)(172), erken membran rüptürü, antenatal steroid almamak (23), anne yaşının 30'dan yüksek olması, gestasyonel hipertansiyon, gestasyonel diabetes mellitus, sigara içimi, selektif serotonin gerialım inhibitör ilaç kullanımı, prematürite, postmatürite, MAS, perinatal asfiksi, sezaryen doğum risk faktörleri olarak gösterilir (162), (173). İntrauterin vasküler yeniden şekillenmeye yola açan maternal vasküler problemlere

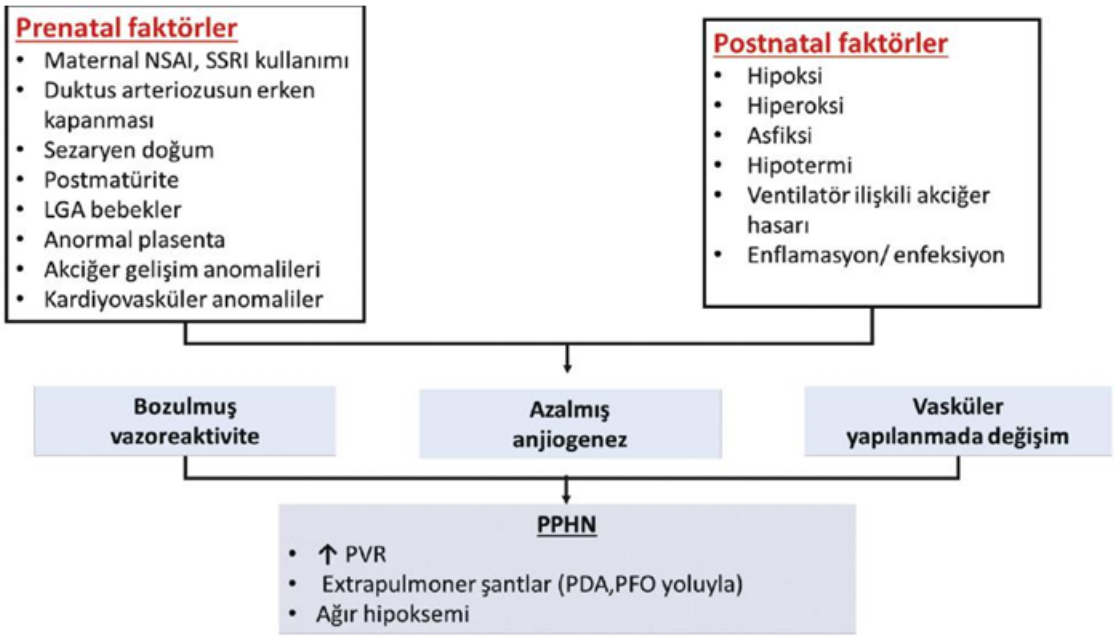
maruziyet (preeklampsi, plasental problemler) olduğunda PH görülme riski artabilmektedir(174).

Pulmoner hipertansiyon (PH) gelişimini arttıran bir diğer risk faktörü de BPD gelişimidir. BPD'de akciğer parankim dokusunun yapısal olarak bozulması ve pulmoner vasküler yapıdaki değişiklikler PH için zemin oluşturur(172). Bu yüzden, nihai BPD tanı kriterlerini karşılaması için postnatal 28 gün veya düzeltilmiş 36 GH'a ulaşırken de yüksek FiO2, MV desteği gereken bebekler erken dönemde EKO ile PH açısından değerlendirilmelidir(175). Orta ile şiddetli BPD'si olan bebeklerin yaklaşık %25'inde BPD'ye sekonder PH gelişmekte ve mortaliteyi önemli ölçüde arttırmaktadır(176)(177). Bunun dışında, postnatal ilk iki hafta içinde PPHN gelişmiş bebeklerde BPD gelişim riskinin arttığı unutulmamalıdır (175).

2.4.2.2.2. Patofizyoloji

PPHN'nin patofizyolojisi karmaşık, çok faktörlü ve dinamiktir; zaman içinde gelişir ve hastalığın seyri ile uygulanan müdahalelerden önemli ölçüde etkilenir. Patofizyolojisindeki temel mekanizma, artmış PVR olup bu durum pulmoner kan akışının azalmasına, V/Q uyumsuzluğuna, sol kalbe dönen oksijenlenmiş kan miktarının azalmasına, yüksek pulmoner basınç nedeniyle ekstrapulmoner sağdan sola şanta neden olarak hipoksi, siyanoz, uç organ perfüzyonunda bozulma ile sonuçlanır (178).

Pulmoner vasküler rezistansı (PVR) belirleyen ana faktör, damar çapı olup, vasküler düz kas tonusu ile doğrudan ilişkilidir. Pulmoner vazodilatasyonun oluşması ya da sağlanabilmesi, pulmoner vasküler yatağın yapısına ve reaktivitesine bağlı olmakla birlikte zaman içerisinde aynı hastada bile vazodilatasyon yanıtında değişkenlik görülebilmektedir. Vasküler düz kas tonusunu ve dolayısıyla da PVR'yi etkileyen başlıca faktörler, kan O2 düzeyi, kan pH'sı, kan CO2, vazomediatörlerin düzeyleridir. Söz konusu etkileyen faktörlerin dengesinin bozulması, intrauterin ve ekstrauterin geçiş döneminde ve sonrasında vasküler yeniden yapılanmaya neden olarak PVR'nin artmasına neden olur (Şekil 2) (1,179,180).



Şekil 2. Persistan pulmoner hipertansiyon patofizyolojisi. (180)

Normal intrauterin fetal dolaşımın sağlanabilmesi için PVR'nin SVR'ye göre yüksek olması gereklidir. İntrauterin dönemde yüksek PVR, vazokonstriktör olan endotelin-1 ve tromboksan düzeylerinin yüksek olması ve vazodilatatör olan nitrik oksit (NO) ve prostaglandin düzeylerinin de düşük olması ile korunur(179,181). Doğumla birlikte kordonun klemplenmesi, ilk solunum, oksijen basıncındaki artış ve ventilasyonun başlaması, NO ve prostasiklin salınımını uyarır; cGMP ve cAMP aracılığıyla hücre içi kalsiyumu azalarak pulmoner vazodilatasyon oluşur. Böylece PVR düşerek pulmoner kan akımı da artar. PPHN'de ise bu normal geçiş süreci bozulur(179). Kalıcı yüksek PVR, sağ ventrikül hipertrofisine ve zamanla sağ ventrikül disfonksiyonu ile dilatasyonuna, ileri olgularda sağ kalp yetmezliğine yol açabilir. Sağ ventrikül disfonksiyonu ventriküller arası bağımlılık nedeniyle sol ventrikül fonksiyonunu da bozarak kardiyak debiyi, sistemik perfüzyonu ve organ oksijenlenmesini azaltır; bu durum asidozu derinleştirir ve PPHN'yi ağırlaştırır (1). Şiddetli sol ventrikül disfonksiyonu ayrıca dolum basınçlarını yükselterek bir başka şekilde pulmoner venöz hipertansiyona neden olabilir(1,182) Neticede oluşan hipoksemi ve asidoz, pulmoner damarlar için güçlü vazokonstriktörlerdir ve PVR'yi daha da yükseltir. Yükselen PVR hipoksinin daha da derinleşmesine neden olur ve kısır döngü oluşturur.

Normal koşullar altında, ekstrauterin pulmoner dolaşımda minimal bir tonus mevcuttur ve PVR düşüktür. Herhangi bir nedenden dolayı hipoksi oluşması durumunda, sistemik vasküler sistemden farklı olarak, pulmoner vasküler yapı hipoksiye vazokonstriksiyon ile yanıt verir(1)

ve özellikle alveoler PO2 yaklaşık 50–60 mmHg'nin altına düştüğünde, ortaya çıktığı bilinmektedir. Ayrıca, PVR üzerine etki eden başlıca hipoksi faktörü, pulmoner arteriyel hipoksiden daha çok alveoler hipoksidir(183). Alveoler hipoksiye sekonder oluşan pulmoner vazokonstriksiyon, aslında hipoksik bölgelerdeki akımı azaltarak V/Q dengesini iyileştirmek amacıyla gelişen adaptif bir yanıttır. Bununla birlikte pulmoner arteriyel kan pH'sı da hipokside olduğu gibi pulmoner vasküler yapı üzerinde, sistemik dolaşımda olanın aksi yönünde etki eder ve asidoz durumunda pulmoner vazokonstriksiyon gelişir. Bu nedenle metabolik asidozun önlenmesi ve tedavisi, var olan PH'nin sınırlandırılmasına da katkı sağlar(183). Vasküler tonusu ve dolayısıyla vasküler direnci etkileyen bir başka faktör CO2 olup hiperkapni durumunda da benzer şekilde PVR artmaktadır(183).

Hipoksemi, PPHN'nin başlıca önemli bir bulgusudur. Vasküler tonustaki remodeling sonucunda oluşan yüksek PVR'ye sekonder oksijene refrakter hipoksemi oluşabilir. Ekstrapulmoner şantlarda (örneğin, PDA) sağdan sola deoksijene kan akımı geçişi nedeniyle preduktal ve postduktal satürasyon farkı oluşabilir; PPHN vakalarında bu fark %5-10'dan fazla olabilir(182).

Tedavi yaklaşımı, yalnızca PVR'yi düşürmekten ziyade; V/Q dengesini korumak, ventilasyon desteği ile hipoksemiyi düzeltmek ve kardiyovasküler hemodinamiği stabilize etmeye yöneliktir. Solunum yetmezliği tedavisinde olduğu gibi PPHN tedavisinde de kullanılan tedaviler; non-invaziv ve invaziv MV, özellikle sol ventrikül desteği ve iNO gibi vazodilatör tedavilerdir.

2.4.2.2.3. Klinik Bulgular

PPHN, yaşamın ilk saatlerinde başlayan progresif ve dirençli hipoksemi, santral siyanoz, takipne, retraksiyon ile klinik bulgu verir. Preduktal (sağ kol) ve postduktal (alt ekstremite) oksijen satürasyonları arasında %5'dan fazla fark olması, şüpheyi destekleyen önemli bir göstergedir(156,182).

2.4.2.2.4. Tanı Yöntemleri

Tanıda altın standart sağ kalp kateterizasyonu ile pulmoner arter basıncının ölçülmesidir. Çocuklarda PH tanımı, tarihsel olarak erişkinlerde olduğu gibi ortalama pulmoner arter

basıncının ≥25 mmHg olması şeklinde kabul edilmiştir(164). Normal fetal dolaşımda pulmoner arter basıncı sistemik arter basıncına yakın düzeydedir; doğum sonrası dönemde ise hızla azalarak yaklaşık 2–3 aylık yaşta erişkinlere benzer seviyelere ulaşır.

Bununla birlikte invaziv olmayan yöntem olarak günümüzde EKO, PH tanısında önemli bir yer tutmakta olup EKO ile benzer klinik bulgu verebilecek siyanotik konjenital kalp hastalıkları da dışlanır(138). Ekokardiyografide PH tanısına götüren bulgular şu şekildedir:

A. Pulmoner arter basıncının artışı:

Transtorasik ekokardiyografide sistolik pulmoner arter basıncı, çıkış obstrüksiyonu olmaması halinde sağ ventrikül sistolik basıncı ile eşdeğerdir. Sağ ventrikül basıncı Bernoulli prensibi temel alınarak hesaplanır. Buna göre "Sağ Ventrikül Sistolik Basıncı = [4 x (triküspit yetersizlik jet hızı)²] + Sağ atriyal basınç" formülü ile bulunur. Normal TR jet hızı genellikle <2,5 m/s olup bu da pulmoner arter basıncının ≤30 mmHg düzeyinde olduğunu gösterir (157,184). Triküspit yetersizliği jet hızı kullanılarak hesaplanan sistolik pulmoner arter basıncı invaziv olarak ölçülen pulmoner arter basınçları ile anlamlı düzeyde korelasyon gösterir(185,186).

B. Fetal şantlardan sağdan sola veya çift yönlü şant varlığı:

Patent duktus arteriozus (PDA) veya PFO düzeyinde izlenen sağdan sola ya da çift yönlü şant, PVR'nin sistemik vasküler dirençten yüksek olduğunu düşündürür(157).

C.İnterventriküler septum pozisyonu ve hareketi:

Artmış sağ ventrikül basıncına bağlı olarak interventriküler septumda düzleşme veya sol ventriküle doğru deviasyon izlenmesi; sol ventrikülün "D-şekli" görünümünü alması(157).

D.Sağ ventrikül morfolojisi ve fonksiyonu:

Sağ ventrikül dilatasyonu, duvar kalınlığında artış ve sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarında azalma [Triküspit anüler düzlemin sistolik ekskürsiyonunda düşüş, fraksiyonel alan değişiminde azalma] PH bulgularındandır (157). Ayrıca Triküspit anüler düzlemin sistolik ekskürsiyonu z skorunun -4,3 ün altında olması mortalite bulgusu olarak raporlanmıştır (187).

E.Pulmoner akım paterni değişiklikleri:

Pulmoner arter Doppler incelemesinde pulmoner hızlanma zamanının (akselarasyon zamanı)

kısalması, mid-sistolik çentiklenme ve pulmoner akım hızında azalma EKO'da görülebilecek PH bulgularındandır (24,157).

D.Sağ kalp dolum basınçlarında artış:

Pulmoner hipertansiyonda (PH) artmış sağ kalp dolum basınçlarına bağlı olarak sağ atriyumda dilatasyon gelişmesi ve inferior vena cava'nın solunumla kollapsının azalması gibi bulgular izlenebilir; bu bulgular sağ kalp basınç yüklenmesini yansıtan indirekt ekokardiyografik göstergeler olarak kabul edilmektedir(157).

2.5. Hipoksik Solunum Yetmezliğinde Tedavi Yaklaşımları

Prematüre bebeklerde tedavi yaklaşımını belirlerken HSY için önerilen tedavilerin çoğu için, 22-24 GH doğan bebeklerin genellikle literatür çalışmalarına dahil edilmemeleri ve kılavuzlardaki tedavilerin 24 haftanın üzerindeki prematüreler için önerilmesi nedeniyle dikkatli olunması gerekir (68).

Hipoksik solunum yetmezliği (HSY) tedavisi, altta yatan neden göre belirlenir; sıvı-elektrolit desteği, hemodinamik desteğin sağlanması, O2 desteği, erken CPAP uygulaması, invaziv-noninvaziv solunum desteği, sürfaktan tedavisi, kafein, gereklilik halinde antibiyotik, kortikosteroid, iNO uygulaması, solunum yetmezliğinde altta yatan nedene göre belirlenerek verilen tedavilerdir(68,188).

2.5.1. Solunum Desteği

Klinik olarak oksijenizasyon ya da CO2'nin atılımının sağlanması, solunum işlevine destek olunması amacıyla ihtiyaç halinde O2 ve/veya MV desteği kullanılabilmektedir.

Hedef oksijen satürasyonuna FiO2 %21 ile erişemeyen bebeklere O2 desteği verilmelidir. Oksijenizasyonu bozulmuş olan bir bebeğe yeterli desteğin verilmemesi kardiyak debinin yetersiz kalmasına, dokulara yeterli O2 sunulamamasına, metabolik ihtiyacın karşılanamamasına yol açar(189). Oksijen desteği, YYBÜ'lerinde takip edilen yenidoğanlarda küvöz içi serbest oksijen, nazal kanül ile, klinik olarak gerekmesi halinde ise non-invaziv veya invaziv MV yöntemleri ile verilir.

Herhangi bir sebeple solunum yetmezliği, basınç ihtiyacı gelişmesi durumunda MV düşünülmelidir. MV, verilen yöntemin şekline göre non-invaziv MV ve invaziv MV olarak

ikiye ayrılır. Yenidoğanlarda tetiklemesiz (kontrol) ve tetiklemeli senkronize nefesler, basınç kontrollü veya temelde basınç kontrollü-hacim garantili MV ile hastaya sunulabilir; bu nefeslerin uygunluğu, cihazın vermesi için ayarlanan basınç ya da hacim ile cihazın verdiği basınç/oluşturduğu hacim karşılaştırılarak kontrol edilir. Bu hem hasta güvenliği hem de ventilatör ayarlarının hasta için uygunluğunun doğru şekilde değerlendirilmesi açısından oldukça önemlidir. Hastanın klinik ihtiyacı takip edilerek gerekirse ventilasyon yöntemleri ya da modları arasında geçiş yapılır.

Hiperkarbik ya da hipokarbik durum, sırasıyla intraventriküler kanama ve PVL riskini arttırabilir. Prematüre bebeklerde PaCO2 için güvenli aralık olarak 45–55 mmHg (maksimum 60 mmHg) olarak önerilmektedir(190). Oksijen desteği gerekmesi halinde ise daha düşük mortalite ve morbidite oranları ile ilişkilendirilmesi nedeniyle güvenli SpO2 hedef aralığı %90–94 olarak önerilmektedir(160).

İnvaziv MV'da daha sık görülmekle beraber tüm MV uygulamasının bazı istenmeyen etkileri için dikkatli olmak gerekmektedir. Barotravma ilişkili akciğer hasarı, verilen özellikle inspiryum esnasındaki basıncın çok yüksek olması durumunda pnömotoraks, intratorasik basıncın çok yüksek olması halinde venöz dönüşün azalarak kardiyak debinin düşmesi, pulmoner basınçta artış, sistemik basınçta düşme neticesi hipotansiyon, hipoksi, kardiyak debinin azalmasına bağlı idrar çıkışında azalma, serebral perfüzyonun azalması ortaya çıkabilir(191).

2.5.1.1. Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon

Non-invaziv MV, yenidoğanda solunum sıkıntısı olması, prematüre apnesi, grafide akciğer havalanmasının iyi olmadığının görülmesi halinde kullanılabilmektedir. Solunum işi artan bebeklerde destek olarak verilebileceği gibi ekstübasyon sonrasında bebeğin solunumuna destek olması için de kullanılır. Solunum desteği gereken hastalarda verilecek desteğin non-invaziv MV olabilmesi için hastanın bu yöntemi tolere edebilecek kadar spontan solunum çabasının olması, bilincinin açık, havayolunun güvenli, kliniğinin stabil olması gerekmektedir. Non-invaziv MV olarak YYBÜ'lerinde sıklıkla nazal CPAP ve nazal noninvaziv aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (NİPPV) verilebilir. Non invaziv MV destekleri NİPPV ve nazal CPAP, nazal pronglar veya nazal maske yardımıyla uygulanmaktadır(192,193,194).

Nazal CPAP hem inspirasyonda hem de ekspirasyon sırasında devamlı sabit basınç vererek, akciğer hacmini korur, ekspiryum sırasında alveoleri açık tutar, kollapsa sekonder oluşabilecek V/Q uygunsuzluğunu önler, havayolu açıklığını sağlar, solunum iş yükünü azaltır, ventilasyon devamlılığını sağlar. Prematüre yenidoğanlarda doğumhanede ileri solunum desteği gerekmediği hallerde profilaktik nazal CPAP uygulamasının bebekte akciğer hasarını önlediği, sürfaktan ihtiyacını azalttığı, entübasyon ihtiyacını, ileride BPD gelişimini önlediği gösterilmiştir ve rutin kullanımı önerilmektedir (68,192). Nazal CPAP altındayken yüksek FiO2 ve basınç gereksinimi varlığında entübasyon öncesi NİPPV denenebilir(193).

Hastaya NİPPV modunda, aralıklı belli hızda asenkron mekanik nefesler belirli düzeylerde PİP (tepe inspirasyon basıncı) ve PEEP (pozitif ekspirasyon sonu basıncı) uygulayarak solunum iş yükü azaltılarak yeterli ventilasyon için etkin tidal hacime ulaşılması için destek verilir. Solunum sıkıntısı nedeniyle nazal CPAP verilirken solunum sıkıntısının ve basınç gereksinimin arttığı bebeklerde, aralıklı apneik bebeklerde, ekstübasyon sonrası CPAP desteğini tolere edemeyen bebeklerde ventilasyonun non-invaziv olarak sağlanmasında olanak sağlayabilir (193,195).

2.5.1.2. İnvaziv Mekanik Ventilasyon

Solunum yetmezlikli hastalarda derin hipoksemi ve/veya hiperkapninin, rutin bakım, pozisyon değişikliği, sekresyonların aspirasyonu ve NİPPV desteği ile kontrol altına alınamadığı durumlarda veya NİPPV için kontrendikasyon varlığında, ileri solunum desteği ile invaziv MV uygulamak gerekmektedir. Yapısal bozukluklar (yarık damak, koanal atrezi, trakeoözefajial fistül, diyafragma hernisi), hemodinaminin instabil olması, noninvaziv ventilasyona rağmen devam eden apne ve/veya bradikardi, belirgin retraksiyon olması, balon maske ile ventilasyon ihtiyacının olması, kardiyopulmoner resüsitasyon, KDH, FiO2>%60 olmasına rağmen yeterli oksijenlenmenin sağlanamaması, PaCO2>60 mmHg ve pH<7,25 olan solunumsal asidozun olması halinde invaziv MV'e geçilebilir(192,196).

İnvaziv MV yöntemleri, verdikleri solukların doğal solunum şeklini ve soluk hacmini hedeflemesine-taklit etmesine göre "konvansiyonel MV" ve doğadaki uç örnekleri taklit ederek geliştirilmiş yüksek basınçları ultra yüksek hızlarla, ultra kısa inspirasyon zamanlarında ultra küçük tidal hacimlerle hastada ventilasyonu sağlayan "yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon (HFO)" olarak iki ana kategoriye ayrılabilir.

2.5.1.2.1. Konvansiyonel Mekanik Ventilasyon

Konvansiyonel MV, fizyolojik solunumun gerçekleşmesi için gerekli olan tidal hacmi ve solunum sayısını uygulayan invaziv ventilasyon modlarını ifade eder; YYBÜ'lerinde sık olarak tercih edilmektedir. Konvansiyonel MV, solunumun başlatılma şekli, inspirasyonun sınırlandırılması ve solunum döngüsünün sonlandırılma kriterlerine göre sınıflandırılmaktadır (197); soluğun başlatılmasına göre tetiklemeli ve tetiklemesiz ventilasyon olarak ikiye ayrılır:

1. Tetiklemesiz (asenkron) ventilasyon: Ventilatör cihazı bebeğin solunumunu algılamaz ve belirli bir frekansta soluk verir. Bu nedenle spontan solunumu olmayan bebeklerde uygulanabilir. Örnek olarak aralıklı zorunlu ventilasyon (intermittent mandatory ventilation-İMV) veya aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (intermittent positive pressure ventilation-İPPV) verilebilir.

2. Tetiklemeli (senkronize) ventilasyon: Bebeğin soluma çabasını, havayollarında oluşturduğu akım, basınç, göğüs hareketlerinden algılayarak ventilatörün mekanik solutma işlemini hastayla eş zamanlı olarak başlatmasına dayanır. Spontan solunumu olan bebeklerde tercih edilir. Bununla birlikte arka planındaki yedek modlarının devreye girmesiyle apneik bebeklerde gerektiğinde ayarlandığı sayıda aralıklı zorunlu soluklara (İMV) geçiş yaparak istenildiği kadar soluk garanti edilmiş olur. Tetiklemeli modlar temelde 3 tanedir: Senkronize intermittan zorunlu ventilasyon (syncronized intermittent mandatory ventilation-SİMV), senkronize intermittan pozitif basınçlı ventilasyon (syncronized intermittent positive pressure-SİPPV veya diğer adıyla assist/control-A/C) ve basınç destekli ventilasyon (pressure support ventilation-PSV). Bunlardan SİMV ve PSV kombine mod olarak da beraberce aynı anda kullanılabilmektedir.

Konvansiyonel MV'da mekanik soluğun sınırlandırılmasına-hedefine göre basınç kontrollü ve hacim kontrollü nefesler oluşturulabilir:

1. Basınç kontrollü ventilasyon (pressure controlled ventilation-PCV), ventilatör belirli bir PİP ile solunumu sağlamaktadır. Bu nedenle oluşturulan tidal hacim, akciğerin kompliyansına bağlı olarak nefesten nefes zaman içinde değişebilir. Surfaktan tedavisi sonrasında, kompliyansta artışa bağlı yüksek tidal hacimlere neden olabileceğinden dikkat edilmelidir.

2. Hacim kontrollü ventilasyon (volume controlled ventilation-VCV), ayarlanan tidal hacim

büyüklüğünde nefesler sağlanır. Ancak yenidoğanlarda kaflı endotrakeal tüp (ETT) kullanılmadığından ETT etrafındaki kaçaklar nedeniyle gerçek VCV yapılamaz. Bunun yerine özünde basınç kontrollü olup VCV'yi taklit eden, ETT'den dönen ekspiratuar tidal hacimleri ölçüp sonraki nefeslerde hedeflenen tidal hacmi oluşturacak şekilde basınç uygulayan "hacim garantili-hedefli nefesler" oluşturan ventilasyon modu (volume guarantee ventilation-VG) yenidoğanlarda tercih edilmektedir. Verilmesi gereken basınç düzeyi, akciğer kompliyansına ve ekspiratuar tidal hacimlere göre ventilatör tarafından oluşturulur. Bu yöntem, volutravmaya bağlı akciğer hasarının önlenmesini sağlar.

Soluğun sonlandırılması solunum döngüsünün sonlandırılmasında seçilen parametreye göre değişir. Solunum döngüsü, zaman (zaman döngülü-SİMV, SİPPV), basınç (basınç döngülü), hacim (hacim döngülü-VCV modunda olduğu gibi) ya da akımın tamamlanması (akım döngülü-PSV) kriterlerine göre sonlandırılabilir. Bu döngüler tek başına veya kombine şekilde (örneğin; SİMV + PSV) kullanılabilir.

2.5.1.2.2. Yüksek Frekanslı Osilatuar Ventilasyon (HFO)

HFO'yu, konvansiyonel MV'dan ayıran en önemli iki özelliği; fizyolojik solunum sayılarının çok üstünde solunum sayıları (150-900/dk) ve çok düşük tidal hacimler ile solutma işlemini yapmasıdır. HFO hem inspiryum hem de ekspiryumda aktif ventilasyon ile devamlı hava akımı sağlayan bifazik basınç dalga formları üreten sistemlerdir. HFO ventilatörler, gaz akımını küçük hacimli paketler hâlinde, 3 Hz veya daha yüksek frekansta (yenidoğanlarda genellikle 6–15 Hz) osilasyonlar (salınımlar) şeklinde hastaya yönlendirir. Çok küçük tidal volümlerle çalışır ve gaz değişimini bu düşük hacimlerle sağlaması akciğer dokusunu barotravma ve volutravmadan korumuş olur(197).

HFO ventilasyonu, hem hasarlı akciğer dokusunda iyi havalanma sağlaması hem de sağlam akciğerde aşırı gerilme yapmadan gaz değişimini sağlayan akciğer koruyucu stratejisi nedeniyle özellikle preterm bebeklerde önerilmektedir (68). Konvansiyonel MV'a göre HFO başlanan prematürelerde oksijenizasyonun daha iyi olduğu, sürfaktan ihtiyacının azaldığı, BPD riskini azalttığı gösterilmiştir(198,199). Bazı çalışmalarda ise BPD riskindeki bu azalmanın çok belirgin olmaması ve mortalite üzerinde net bir faydası olmaması, kardiyak debi üzerine olumsuz etkileri ve cihaz yönetimi için deneyimli ekip gerekliliği nedeniyle HFO'nun elektif kullanımdan ziyade kurtarıcı ventilasyon modu olarak kullanımı önerilmektedir(200,201).

2.5.2. Diğer Destek Tedavileri

Hipoksik solunum yetmezliğinde (HSY) uygun sıvı ve elektrolit tedavisi, hemodinamik dengeyi korur, doku perfüzyonunu iyileştirerek O2 iletimini iyileştirir. Bununla beraber verilen sıvının bebek için uygun miktarda verilmesi klinik açıdan önem taşımaktadır. Aşırı sıvı yüklenmesi; pulmoner ve serebral ödem riskini artırarak oksijenlenmeyi olumsuz etkileyerek morbidite ve mortaliteyi arttırabilir(202,203). Elektrolit dengesizliği (örneğin, sodyum, potasyum, kalsiyum veya magnezyum düzeylerinin bozulması), kardiyak kontraktiliteyi ve dolaylı olarak ventilasyon etkinliğini düşürebilir(203), bu nedenle sıvı ve elektrolit desteği açısından düzenli izlem önemli bir yer tutmaktadır. Hasta takibinde postnatal ilk 2–3 gün içinde gözlenen %5–8'lik fizyolojik kilo kaybına izin verilmeli, sonrasında ise hacim yüklenmesine yol açmadan büyümeyi destekleyecek ve doğum ağırlığının 7–10 gün içinde geri kazanılması sağlanacak şekilde optimal beslenme desteği verilmelidir(204,205).

Sürfaktan tedavisi, HSY'de özellikle prematürelerde sıklıkla görülen respiratuvar distres sendromunda alveoler yüzey gerilimini azaltarak gaz değişimini kolaylaştırır, alveolar kollapsı önleyerek ventilasyonun etkinliğini ve devamlılığını, oksijenlenmenin iyileştirilmesini sağlar(68). Erken dönemde uygulandığında O2 gereksinimini ve MV süresini azalttığı, mortalite ve BPD gibi morbiditelerin insidansını düşürdüğü gösterilmiştir(68).

Steroid uygulaması HSY'nin önlenmesinde ve tedavisinde klinik öneme sahiptir. Özellikle antenatal steroid uygulamasının, HSY'yi önlenmesinde ve mortalitesini azaltmasında etkisi olduğu gösterilmiştir(68,206). Fetal akciğer maturasyonunu hızlandırması, endojen sürfaktan üretimini artırması, alveoler sıvı klirensini kolaylaştırması, RDS insidansını anlamlı şekilde azaltması nedeniyle özellikle 24–34. GH arasında doğum riski olan gebelere önerilmektedir(68,206).

Postnatal sistemik steroid tedavisinin ise HSY'de PH tablosunda sistemik steroidlerin anti-enflamatuar etkisiyle pulmoner ödemi ve enflamatuar yanıtı azaltabileceği düşünülmektedir(207). Solunum parametrelerini iyileştirerek entübasyon süresini kısaltabilir(208). Bununla birlikte, akut dönemde faydasının sınırlı olması, mortalite üzerine belirgin bir katkı sağlamaması, uzun süreli yüksek doz kullanımın ciddi nörogelişimsel morbiditeler ile ilişkili olması nedeniyle postnatal steroidlerin, ağır BPD riski olan ve diğer tedavilere yanıtsız seçilmiş olgularda, düşük doz ve kısa süreli protokollerle kullanılması önerilir(68,207,208).

2.6. Pulmoner Hipertansiyonda Özgül Tedavi

Pulmoner hipertansiyon (PH) yönetiminde PVR'nin düşürülmesi ve sistemik dolaşımı desteklenmesi amaçlanır. Kullanılan tedavi yöntemleri arasında; oksijenasyon ve ventilasyon desteği (konvansiyonel ya da HFO), kardiyovasküler fonksiyonların desteklenmesi (inotrop desteği, asidozun düzeltilmesi), pulmoner vasodilatör ajanlar (iNO, fosfodiesteraz-5 inhibitörleri, prostanoidler, fosfodiesteraz-3 inhibitörleri), EKMO uygulaması bulunmaktadır(162). Selektif pulmoner vasodilatör etkisi nedeniyle iNO tedavisi PH olan yenidoğanlarda birinci basamak tedavi ajanı olmaya devam etmektedir(209) .

2.6.1. İnhale Nitrik Oksit Tedavisi

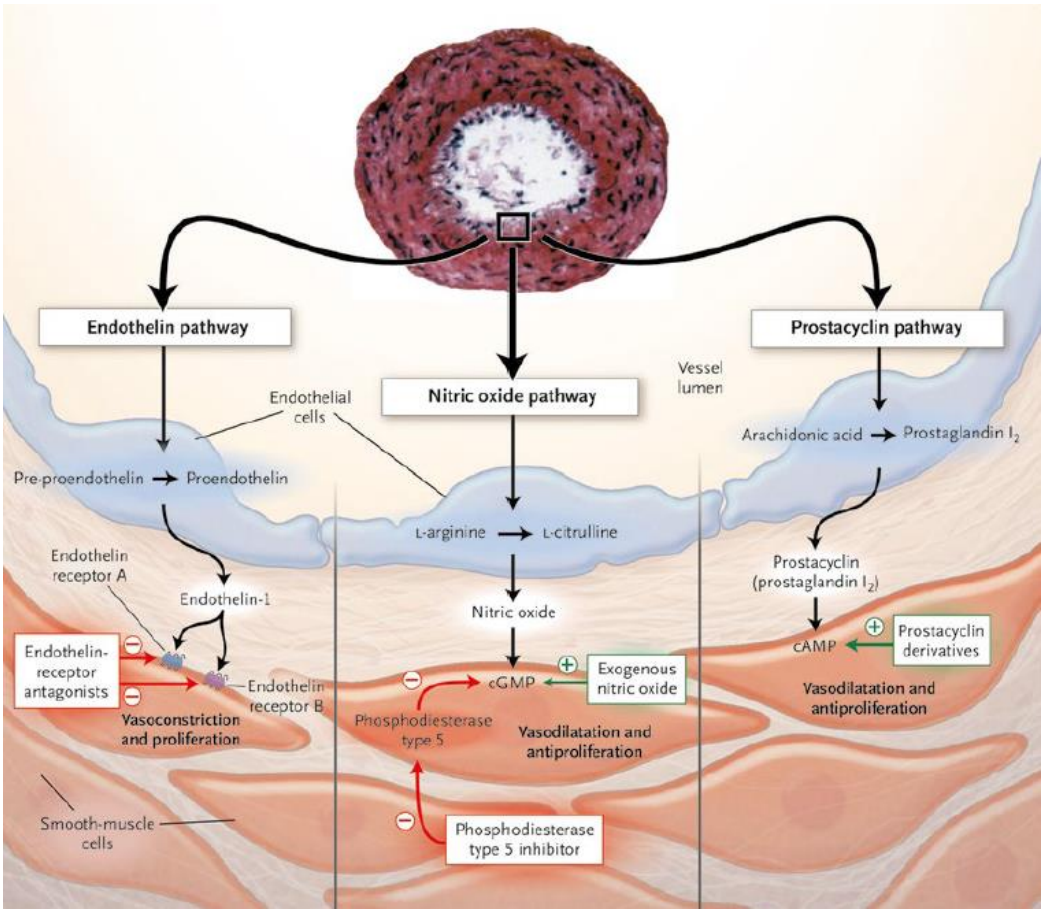
İnhale NO'in, 2000 yılında, PPHN nedeniyle HSY bulunan 34 haftanın üzerindeki GA olan yenidoğanlarda klinik kullanımı Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış olup günümüzde ise PPHN tedavisi için kullanılan farmakolojik ajanlar arasında FDA onayı alan tek ajandır (210,211).

Nitrik oksit, endotelden salınan ve güçlü bir vazodilatör olarak bilinen bir moleküldür.

Fizyolojik süreçte pulmoner vasküler tonus, vazokonstriktör olan endotelin ile vazodilatör olan nitrik oksit (NO) ve prostasiklin yolakları arasındaki denge ile düzenlenir (Şekil 3). Endotelin yolu, özellikle PPHN ve kronik pulmoner hipertansiyonda aşırı aktive durumdadır. Prostasiklin yolu, hem vazodilatasyon hem de antiproliferatif etki sağlayan bir diğer önemli mekanizma olup cAMP düzeyini artırırak pulmoner vazodilatasyona katkıda bulunur. Prostasiklin ve türevleri bu yolak üzerinden etki eder. Nitrik oksit (NO) yolu, pulmoner vazodilatasyonun ana mekanizmalarından biridir. Endotel hücrelerinde L-arjininden, nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığıyla NO sentezlenir. Nitrik oksit (NO), damar düz kas hücrelerine difüze olarak çözünür guanilat siklazı aktive eder ve hücre içi siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyini artırır. Artan cGMP, vazodilatasyon ve antiproliferatif etki oluşturur. cGMP, fosfodiesteraz tip 5 tarafından yıkılır; bu nedenle fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (ör; sildenafil) de iNO tedavisine benzer etki mekanizması pulmoner vazodilatasyon yapar, bununla beraber onun vazodilasyon etkisi sistemiktir.

İnhale tedavide verilen NO, alveolar boşluktan diffüze olarak komşu pulmoner arterin düz kas

hücrelerine ulaşır ve hücre içi cGMP düzeylerini artırarak vazodilatasyona yol açar. İnhale alınarak pulmoner arter lümenine yayılan NO, hemoglobin tarafından hızla bağlanarak inaktive edildiğinden, etkisi sistemik dolaşıma yayılmaz ve pulmoner dolaşımla sınırlı kalır(212,213). Bu özellik, iNO'yu yenidoğanlarda ideal bir selektif pulmoner vazodilatör haline getirmektedir.



Şekil 3. İnhale nitrik oksit ile beraber pulmoner vazodilasyon yapan diğer yolaklar (214)

2.6.1.1. İnhale Nitrik Oksit Tedavisinin Hipoksik Solunum Yetmezliğinde Potansiyel Faydaları

İnhale NO tedavisinin PH ve HSY'de potansiyel yararları çok boyutlu olup Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. iNO tedavisinin solunum işlevinde faydaları. (215)

iNO tedavisinin solunum işlevinde faydaları
1. Selektif pulmoner vazodilatasyon sağlayarak ekstrapulmoner sağdan sola şantı azaltır.
2. Ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu düzelterek oksijenizasyonu iyileştirir.
3. Akciğere nötrofil göçünü azaltarak enflamasyonu baskılar.
4. Vasküler kaçak ve pulmoner ödemi azaltır.
5. Surfaktan fonksiyonlarını korur
6. Lipid oksidasyonunu inhibe ederek oksidatif hasarı azaltır.
7. Vasküler endotelyal büyüme faktörünün ekspresyonunu korur ve proenflamatuar gen ekspresyonunu düzenler.

Bu etkiler ile iNO tedavisi hem akut hemodinamik yarar sağlar hem de akciğer dokusunu yapısal ve fonksiyonel olarak korur. iNO term ve geç preterm bebeklerde mortaliteyi tek başına belirgin şekilde azaltmaz, ancak özellikle EKMO uygulanabilen merkezlerde EKMO ihtiyacını azaltmaktadır. Ekstrakorporeal membran oksijenasyonunun (EKMO) mümkün olmadığı koşullarda iNO kullanıldığında ise genel mortalite üzerine tek başına belirgin etkisi olmadığı bildirilmiştir(18).

2.6.1.2. iNO Tedavisine Başlama Kriterleri ve Dozu

iNO tedavisinde başlama zamanı prognoz açısından kritik öneme sahiptir. Destekleyici tedavilere (akciğer ekspansiyonunun sağlanması, uygun ventilasyon stratejileri, tercihen HFO) rağmen Oİ 20–25 değerine ulaşan bebeklerde iNO başlanması önerilir(216). Bununla beraber oksijenizasyon indeksi (Oİ) 15–25 arasında iken iNO başlanan olgularda, Oİ≥25 değerinde başlananlara kıyasla hastalık progresyonunun daha az olduğu bildirilmiştir(35). Bununla birlikte, Oİ<25 değerinde başlanan iNO'nun mortalite ya da EKMO gereksinimini azalttığı net olarak gösterilememiştir (217).

Term ve terme yakın bebeklerde başlangıç dozu olarak 20 parts per million (ppm) önerilmektedir(28). Tedavide 20 ppm den başlanarak dirençli vakalarda 40 ppm'e kadar verilen dozlarında ciddi bir yan etki gözlenmemiştir(216). Ancak yüksek dozlarda, özellikle 40 ppm'e ulaşan dozlarda iNO verilmesi yan etkilerle ilişkilidir. Olası yan etkilerde, azot dioksit

oluşumuna bağlı pulmoner sitotoksisite, methemoglobinemi, trombosit agregasyonunda azalma, kanama riskinde artış ve sürfaktan fonksiyon bozukluğu yer almaktadır (216,218,219).

Kanada Pediatri Derneği'ne göre, çok veya aşırı preterm bebeklerde, iNO'nun 5-10 ppm'den başlatılabileceği ve 20 ppm'ye kadar artırılabileceği, tedavi sırasında solunan karışımdaki azot dioksit konsantrasyonunun 0,5 ppm'nin altında tutulması gerektiği vurgulanmaktadır (216). İnhale NO'nun yarılanma ömrünün 2-6 saniye kadar kısa olduğu belirtilmiştir (216,220).

2.6.1.3. Kontrendikasyonlar

İnhale NO tedavisine başlamadan önce veya mümkün olan kısa sürede ekokardiyografi ile PPHN tanısının doğrulanması gereklidir. Çünkü iNO, siyanotik KKH'de ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan olgularda pulmoner ödeme neden olarak hipoksemiyi arttırabilmesi nedeniyle kontrendikedir(221).

2.6.1.4. İnhale Nitrik Oksite Yanıt ve Tedaviye Değerlendirme

İnhale NO tedavisi ile oksijenasyonda yaklaşık %60 oranında iyileşme görülebilmektedir(222). Yanıt çoğunlukla altta yatan patofizyolojiye bağlıdır. Pulmoner vasküler rezistans (PVR) artışı ve sağdan sola duktal şantı olan olgular iyi yanıt verirken; düşük sistemik kan basıncı, miyokardiyal disfonksiyon ve belirgin parankimal akciğer hastalığı olan olgularda yanıt sınırlı olabilir(6). Literatüre iNO tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılan modifiye edilmiş Rallis tanımına göre, iNO tedavisine başladıktan sonraki ilk 6 saat içinde 1., 2., 6. saatlerdeki OSİ'leri veya %20'den fazla azalmış bebekler "pozitif yanıtlılar" olarak kabul edilmektedir. Buna karşılık, iNO başlangıcından sonra ilk 6 saat içinde 1., 2., 6. saatlerdeki OSİ'leri veya FiO2'leri artan, aynı kalan veya %20'den az azalan bebekler ise "negatif yanıtlılar" olarak kategorize edilir (32,223).

2.6.1.5. Tedavinin Kesilmesi ve Rebound Pulmoner Vazokonstrüksiyon Riski

Klinik yanıt alındıktan sonra, Oİ değeri ≤10 olarak kalmak, preduktal SpO2'de ≥%5 azalma olmamak ve/veya FiO2 gereksiniminde ≥%10 artış gözlenmemek koşuluyla, iNO dozu %50 oranında azaltılabilir. FiO2 %60'ın altına düşürüldükten sonra iNO dozunun her 4 saatte bir 5 ppm azaltılması, iNO dozu 5 ppm'e ulaştığında ise, bebek %60'ın altında FiO2 ile yeterli oksijenasyonunu sürdürüyorsa iNO dozu her 30 dakika ile 2 saat arasında 1 ppm kademeli

azaltılması önerilir (216,224). Tedavinin ani kesilmesinden kaçınılmalıdır, çünkü bu durum rebound şiddetli hipoksemiye neden olabilir (216).

Ayırma sırasında veya tedavinin kesilmesini takiben klinik kötüleşme gözlenen hastalarda, iNO dozu bir önceki düzeye yükseltilmesi veya yanıt alınamayan olgularda dahi 20 ppm'den başlanarak kademeli şekilde azaltılması(18,216), gerekirse sildenafil gibi ek tedavilerin düşünülmesi önerilmektedir (6).

2.6.2. Prematürelerde İnhale Nitrik Oksit Kullanımı

İnhale nitrik oksit (iNO), term ve terme yakın >34 GH yenidoğanlarda HSY ile ilişkili PPHN tedavisinde oksijenasyonu artırmak ve EKMO gereksinimini azaltmak amacıyla FDA tarafından onaylanmış tek farmakolojik ajandır(210,211). Son yıllarda dirençli HSY'li 34 GH altındaki prematürelerde kurtarma tedavisi olarak iNO kullanımında artış vardır (225). İleri derece prematürelerde dahi iNO'ya yanıt alınabildiği görülmüştür (32,226). Bununla birlikte, prematüre bebeklerde iNO kullanımı uzun yıllardır tartışmalı olup, bu hasta grubunda rutin HSY'de kullanımını destekleyen güçlü kanıtlar bulunmamaktadır(25,26,27,225). Yine de refrakter hipoksemisi olan bebeklerde endikasyon dışı kullanımı devam etmektedir (30).

İnhale NO'nun solunum işlevlerinde faydaları olmakla birlikte Kanada Pediatri Derneği'ne göre solunum desteği alan prematüre bebeklerde iNO'nun rutin kullanımı önerilmemektedir. Ancak erken başlangıçlı, tedaviye dirençli HSY bulunan ve PPROM veya oligohidramniyos ile ilişkili prematüre bebeklerde kurtarıcı tedavi seçeneği olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (216).

Prematüre bebeklerde iNO'nun potansiyel faydaları; PH'nin eşlik ettiği durumlarda pulmoner vazodilatasyon sağlayarak oksijenasyonun düzeltilmesi, ventilatör ilişkili akciğer hasarı oluşmadan önce erken dönemde başlanmasıyla oksijenasyonun iyileştirilmesi ve parankimal akciğer hastalığı varlığında yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon ile kombine edildiğinde oksijenizasyon başarısının artırılmasıdır(32,33,35). Özellikle postnatal ilk 72 saat içinde başlayan PPHN'a yönelik verilen iNO tedavisinin, tedavi başarısı ve mortaliteyi azaltma etkisi daha fazladır (226). Erken yaşta başlanan iNO tedavisine yanıtın daha yüksek olması, difüzyonunun etkinliğini etkileyebileceği öngörülen ventilatör ilişkili parankimal akciğer hasarı oluşmadan tedavinin başlanması ile ilişkilendirilebilir(32).

Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu (PPHN) nedenli HSY de olduğu gibi PPHN olmayan prematürelerdeki HSY'de de oksijenasyonu iyileştirmektedir (18)(31)(32). Diyafragma hernisi nedeniyle HSY olan prematürelerde ise yeterli etki gözlenmemiştir(18). Ancak iNO'nun prematürelerde mortaliteyi azalttığına veya nörogelişimsel sonuçları iyileştirdiğine dair kesin kanıt bulunmadığı da belirtilmektedir(18)(26)(29).

Amerikan Pediatri Akademisi ve Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından yayımlanan konsensus raporlarında, prematürelerde iNO kullanımını destekleyen güvenilir kanıtların olmaması nedeniyle rutin ve profilaktik kullanım önerilmemektedir (26)(27)(29). Ancak refrakter hipoksemisi olan ve maksimum ventilatör desteğine rağmen oksijenizasyonu yetersiz kalan seçili olgularda, özellikle ekokardiyografik olarak PH'nin eşlik ettiği durumlarda, kurtarma tedavisi olarak endikasyon dışı kullanımı devam etmektedir (30,31,33)

İnhale NO'nun pretermlerde endikasyon dışı kullanımındaki en sık nedenlerden biri BPD'dir(31). Doz ilişkili olmakla birlikte, iNO tedavisi uygulanan pretermlerde BPD riski azalmaktadır(29,227). Yine de iNO tedavisinin BPD kaynaklı mortaliteyi azaltmaması ve çok merkezli çalışmalarla yeteri kadar desteklenmemesi nedeniyle BPD'yi önleme veya tedavisinde uygulanması önerilmemektedir(29).

Kanada Pediatri Derneği'ne göre, konjenital diyafram hernisi ve BPD ilişkili hipoksik solunum yetmezliğinde inhale NO uygulaması bazı olgularda oksijenasyonu iyileştirebilse de özellikle prematüre alt grupta güçlü kanıt sınırlıdır ve rutin kullanımı destekleyen veriler yetersizdir; bu nedenle iNO genellikle EKO ile pulmoner hipertansiyon doğrulanan seçilmiş olgularda kurtarıcı/bridging yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (216).

Sonuç olarak, inhale nitrik oksit tedavisi prematüre bebeklerde rutin olarak önerilmemekte, ancak pulmoner hipertansiyonun eşlik ettiği ve refrakter hipoksemisi bulunan seçili olgularda kurtarma tedavisi olarak kullanılmaya devam edilmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Arka Planı

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi YYBÜ'de HSY nedeniyle izlenen ve akut PH geliştiği düşünülen bebeklere, ünite protokolüne uygun şekilde endikasyonu olan hastalara sorumlu hekimin takdiriyle NO tedavisi verilmektedir.

Hipoksik solunum yetersizliği (HSY), akciğer açıcı stratejilere rağmen (üst düzey invaziv mekanik ventilasyon ayarlamaları, sürfaktan tedavisi, gerektiğinde antibiyotik rejimleri, BPD varlığında steroid vb.) ve FiO2'nin%60'tan fazla olmasına rağmen SpO2'nin %90 veya daha fazla seviyede tutulamadığı bir durum olarak tanımlandı (2).

Hastanemizde YYBÜ'de iNO başlama kriterleri:

- HSY düşünülen hastalarda mümkünse EKO ile gösterilmiş ekstra-pulmoner sağdan sola şant varlığı
- Oksijenasyon indeksinin (Oİ) >15 veya OSİ>7.5 olması,
- İnvaziv MV tedavisi altında akciğer açıcı stratejiler uygulanmasına rağmen FiO2 ihtiyacının> %60-100 olması şeklindedir.

3.1.1. Çalışmaya Alınan Örneklem Sayısı

20 Ekim 2013-31 Mayıs 2025 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi YYBÜ'ye yatırılan postnatal iNO tedavisine ihtiyaç duyan, doğum ağırlığı 1500 gram altında olan ÇDDA prematüre bebekleri kapsayan bir çalışma yürütüldü. Çalışmaya belirtilen tarihlerde YYBÜ'de izlenen ÇDDA'lı HSY nedeniyle takip edilerek iNO tedavisi başlanmış olan ve aşağıdaki çalışma kriterlerine uygun 28 prematüre bebek alındı.

3.1.2. Çalışmanın Sonlanımları

Çalışmanın birincil sonlanımı, kohortumuzda (n=28) OSİ'yi azaltmada iNO tedavisinin etkinliğini değerlendirmekti. Bu amaçla, tedaviden önceki OSİ ile iNO başlandıktan sonraki OSİ'leri karşılaştırarak iNO tedavisine yanıt veren ve vermeyen bebeklerin sayısını belirleyip tedavinin etkinliğini değerlendirmekti.

İkincil sonlanımı ise, objektif kriterlere dayalı olarak belirlenen iNO tedavisine yanıt verenler

ve vermeyenler arasında perinatal, neonatal karakteristikleri, mortalite ve morbidite sonuçlarını karşılaştırmaktı.

3.1.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

• Doğum ağırlığı 1500 gramın altında olmak

• HSY tanısı nedeniyle takip edilirken sorumlu hekimin takdiriyle Neonatoloji Bilim Dalı protokolüne uygun şekilde iNO tedavisi almış olmak

3.1.4. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

• Doğum ağırlığı 1500 gramın üzerinde olmak ve iNO tedavisi almamış olmak

• Major konjenital anomalisi olmak

• Bilinen veya şüpheli genetik veya kromozomal sendromu olmak

• Majör konjenital kalp hastalığı olmak (Patent foramen ovale/atriyal septal defekt, küçük (<1 mm) ventriküler septal defekt ve ince PDA tanısı olanlar hariç)

3.2. Etik Kurul Onayı ve Çalışmanın Tasarımı

Bu çalışmaya 06.10.2023 tarihinde etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı (Dosya No 09.2023.1272). Araştırmaya başlarken çalışma grubu yukarıda tanımlandığı şekilde oluşturuldu ve aşağıda belirtilen değişkenlere ait bilgiler "retrospektif-gözlemsel'' olarak hastane işletim sistemindeki hasta epikriz ve laboratuvar verilerinden ve hastaların hastane arşivindeki fiziki dosyalarındaki hemşire gözlem formlarındaki verilerinden toplandı.

3.2.1. Hastaların Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik, prenatal, natal, postnatal klinik verileri ve laboratuvar sonuçları retrospektif olarak hastaların epikrizlerinden ve hastane laboratuvar işletim sisteminden elde edildi. Epikrizlerde eksik olan bilgiler için hastane arşivindeki fiziki hasta dosyalarından yararlanılarak aşağıdaki bilgiler elde edildi ve çalışmanın veri tabanı oluşturuldu.

Prenatal veriler:

Maternal yaş, maternal oligohidramnios/anhidramnios, PPROM, koryoamniyonit, maternal enfeksiyon, maternal diabetes mellitus (DM), maternal hipertansiyon (HT), çoğul gebelik, antenatal steroid alımı veriler Kadın Doğum ve Hastalıkları Bölümünce tutulan hastane işletim sistemindeki hasta kayıtlarından ve fiziki dosyalardan elde edildi.

Postnatal veriler:

- Cinsiyet

-GH

-DA

-Doğum şekli

-Doğumhane odasında PBV kullanımı, resüsitasyon varlığı

-1., 5. ve 10. dakika APGAR skorları

-Kord kan gazındaki pH, PCO2, baz açığı, laktat düzeyleri yoksa postnatal ilk 1 saat içinde umblikal kateter takılırken alınan kandan alınan veriler kaydedildi.

-Gebelik haftasına göre küçük DA (small for gestational age "SGA"), uygun DA (appropriate for gestational age "AGA"), büyük DA (large for gestational age "LGA") olma durumu,

-YYBÜ'ye kabulü sırasındaki bebekler için klinik risk indeksi (CRIB-II) skorlaması

-İnvaziv MV kullanımı

-İnvaziv MV süresi

-iNO tedavisi öncesi RDS varlığı, sürfaktan gereksinimi, pnömotoraks, İVK, NEK varlığı

-HSY tanısı öncesinde yapılan ekokardiyografisi varsa PDA ve PH varlığı

-Erken ve geç sepsis varlığı

-Ek hastalık varlığı

iNO tedavisi ile ilgili toplanan veriler:

-iNO gerektiren HSY etiyolojisi (akut klasik hipoksik pulmoner vazokonstriksiyona bağlı pulmoner hipertansiyon, pnömoni, BPD, hipoventilasyon, atelektazi, post ligasyon sendromu)

-iNO tedavisinin başlandığı kronolojik yaş

-iNO tedavi başlangıcındaki vücut ağırlığı

-iNO tedavi süresi

-iNO tedavisinin 1., 2., 6. saatlerindeki

- FiO2'de %20 azalma
- OSİ'de %20 azalma
- iNO yanıt durumu

-İnhale NO tedavisi başlangıcı ve tedaviye başladıktan sonra 1., 2., 6., 12., 24. saatlerdeki

- Respiratuar şiddet skoru (RSS),
- Ortalama hava yolu basıncının (MAP),
- Solunan oksijen fraksiyonuyla (FiO2),
- Oksijenasyon satürasyon indeksi (OSİ),
- Kalp tepe atımı (KTA),
- Kan basıncının (KB) normotansif olma durumu

-iNO tedavisi sırasındaki en yüksek methemoglobin değeri

-Tekrar iNO alımı

-PDA, NEK, İVK, PVL, BPD gelişmesi durumu

- Evre 3 ve üstündeki prematüre retinopatisi (ROP) varlığı, tedavi gerektiren ROP varlığı

- Hastanede yatış süresi

Maternal enfeksiyon; annenin son trimesterde geçirdiği idrar yolu enfeksiyonu (annenin semptomlarının varlığı, üremeli idrar kültürü ve tedavi almış olmasına) ve/veya

koryoamniyonit varlığı olarak kabul edildi.

İnvaziv MV süresi hesaplanırken; ekstübe edildikten sonra tekrar entübe edilerek invaziv MV desteği başlanan bebeklerde bu süreçler ayrı ayrı toplanarak hesaplandı ve toplam invaziv MV'de geçirdiği süre gün olarak alındı.

Hasta grubu içerisinde yatışı sırasında iNO tedavisini tamamladıktan sonra tekrar iNO alanlar oldu. Çalışmaya, hastanın almış olduğu ilk iNO tedavisine ait olan veriler alındı.

3.2.2. Çalışmada Kullanılan Değişken Tanımları

Gebelik yaşı, son adet tarihinin ilk gününden doğuma kadar geçen süre şeklinde tanımlanmış olup tamamlanmış GH'nın üzerine artı güne sahip olmaları halinde ise günün haftalık dilim içerisindeki zaman karşılığı alındı. Veri tabanı tablosuna "tamamladığı hafta sayısı; tam sayı kısmına" yazılıp, "ondalık sayı kısmına; kalan gün sayısı/7" şeklinde formülarize edilerek girildi. Örneğin; 26 hafta 2 günlük doğmuş bir bebek için, bir haftada 7 gün bulunduğundan, 2 gün için 2/7 yapılarak, bulunan 0,28 değeri 26 haftaya eklenerek 26,28 gebelik yaşı olarak girildi.

İnhale nitrik oksit başlama yaşı, iNO başlandığı esnada bebeğin sahip olduğu postnatal geçen saatin gün cinsinde karşılığı olarak tanımlandı. Çalışmamızda, iNO başlama yaşı verisi veri tabanı tablosuna "tamamladığı gün sayısı; tam sayı kısmına" yazılıp, "ondalık sayı kısmına; kalan gün sayısı/24" şeklinde formülarize edilerek girildi. Örneğin; postnatal 63. saatinde iNO tedavisi başlanan bir bebek için, iNO başlama yaşı; 1 saat için 1/24 yapılarak, geçirmiş olduğu tam 2 günden fazla olan 15 saati 24'e bölündü, bulunan 0,6 sayısı 2 güne eklenerek 2,66 postnatal yaşı olarak girildi.

İnvaziv MV desteği alma süresi, hastanede kalış süresi, iNO tedavi süresi de benzer şekilde veri tabanına gün olarak girilmiştir, bu nedenle tam günü geçen saatleri 24'e bölünerek çıkan gün sayısı ondalık kısma eklenerek yazılmıştır.

Koryoamniyonit varlığı, plasenta patolojisine göre belirlendi.

Annede PPROM varlığı, GH'nın preterm döneminde amniyotik membranların yırtılması sonrasında doğum eyleminin başlamasına kadar geçen sürenin 18 saatten fazla olması olarak tanımlandı.

Gestasyonel hafta (GH) yazılırken annenin son adet tarihine göre gebelik haftası yazıldı. Son adet tarihi bilgisi bilinmeyen gebelerin GH'si, gebeliğin erken haftalarından itibaren obstetrik USG'si olanlarda USG ölçümüne dayalı GH verisi girildi. Eğer takipsiz ve son adet tarihi bilinmiyorsa Modifiye Ballard skorlamasına göre yapılmış ve kaydedilmiş gebelik yaşı kabul edildi. İn vitro fertilizasyon ile yapılan gebeliklerde, eğer postkonsepsiyonel hafta yazılmış ise PM hafta hesaplanarak GH'na ulaşıldı.

Mortalite ve morbidite riskini objektif olarak değerlendirmek için kullanılan skorlama sistemlerinden "Bebekler İçin Klinik Risk İndeksi" puanlama sistemi olan (Clinical Risk İndex for Babies) CRIB-II skoru kullanıldı(3). CRİB skorlamasında cinsiyet, GH, DA, ünite geliş sıcaklığı, ilk 12 saat içindeki en yüksek baz açığı ile değerlendirilerek hesaplandı.

Bebeklerin antropometrik doğum ölçümleri (DA, boy, baş çevresi ölçümleri) ve ağırlığın GH'a göre persentil üzerinden değerlendirildiği SGA/AGA/LGA olma durumları Fenton büyüme eğrilerine göre değerlendirildi. Fenton büyüme eğrilerine göre DA'nın 10. persentilin altında olması SGA, 90. persentilin üzerinde olması LGA, 10-90 Persentil arasında olması AGA olarak tanımlandı (4).

Hastada sepsis bulguları ile beraber yaşamın ilk 3 günü içinde kan kültüründe etken üretilmesi halinde "erken neonatal sepsis" olarak kabul edildi. Yaşamın 3. gününden taburculuğa kadar geçen sürede etkenin üretildiği sepsis bulguları olan hastalar "geç başlangıçlı sepsis" kabul edildi. Etkenin saptanamadığı fakat klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu hastalar klinik sepsis olarak kabul edildi. Kültür kanıtlı olanlar ve/veya klinik sepsis kabul edilmiş olanlar, çalışmada sepsis durumu olarak kabul edildi.

Akut pulmoner hipertansiyon (PH) tanısı; hastanın akciğer açıcı ventilatör stratejilerine rağmen artan FiO2 ihtiyacı ve ilerleyen klinik bulguları (oksijenasyon yetmezliği, FiO2 gereksiniminin>%60 ve pre/postduktal satürasyon farkının>%10 olması) ışığında takip eden neonatoloğun klinik ön tanısıyla ve/veya Çocuk Kardiyolojisi uzmanı tarafından PH tanısını doğrulamak ve spesifik terapötik müdahalelerin etkinliğini izlemek için altın standart olan EKO ile değerlendirilerek konuldu(5). Postnatal geçiş dönemini takip eden dönemde, EKO'da duktus arteriosus ve foramen ovalede şant yönünün sağdan sola doğru yönlenmesi, interventriküler septumun düzleşmesi veya sola sapmasının ve triküspit yetmezlik akım hızının eş zamanlı sistolik arteriyel kan basıncının üstüne çıkması, artan pulmoner arter basıncına sekonder olarak sağ ventrikül basıncının arttığını gösteren bulgularla EKO kanıtlı PH tanısına karar verildi.

Normotansiyon varlığı, gestasyonel haftasına göre tansiyon persentilinde 5. ve 95. persentilin içinde olması ve düşük kan doku perfüzyonu belirtilerinin eşlik etmemesi olarak tanımlandı.

PDA tanısı, hastanın klinik bulguları ve Çocuk Kardiyolojisi uzmanı tarafından yapılan EKO bulguları ile değerlendirilerek konuldu. Ekokardiyografi ile duktusun patent olduğunun gösterilmesi, duktal çapın ölçümü, duktustaki hemodinamik anlamlı akım yönü ile değerlendirildi(6).

İVK tanısı için kranial USG değerlendirmelerinde Papile ve arkadaşlarının sınıflaması kullanıldı(7). PVL tanısı, kraniyal USG veya kraniyal manyetik rezonans görüntülemesi ile konuldu(8).

RDS tanısı için 2023 RDS Yönetimi Avrupa Birliği Kılavuzu (European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome) kullanıldı ve rehber önerilerine göre sürfaktan verildi(9).

NEK, tanı ve sınıflaması "modifiye Bell evreleme kriterlerine" göre yapıldı(10) . Evre 2 ve üzerindeki NEK saptanan bebekler "kesin NEK" olarak kabul edildi.

ROP tanı ve evrelemesinde "Uluslararası ROP sınıflandırması" kullanıldı(11). Evre-3 ve üzeri ROP olması halinde veri tabanına kaydedildi.

BPD tanısı ve sınıflaması için Türk Neonatoloji Derneği (TND) 2018 rehberinde de belirtilen Jobe ve Bancalari'nin 2001 Ulusal Sağlık Enstitüleri Çalıştayı'nda önerdikleri ve günümüzde en yaygın kullanılan BPD tanım ve sınıflaması kullanıldı(12).

Anhidramniyos amniyotik sıvının ölçülemeyecek kadar az olması veya hiç olmaması olarak tanımlanmıştır. Oligohidramnios, amniyotik sıvının gebelik haftasına göre olması gerekenden daha az olması olarak tanımlanmıştır. USG ölçümünde Amniyotik Sıvı İndeksinin (AFI) ≤5 cm veya Maksimal Vertikal Cep ölçümünün <2 cm olarak ölçülmesidir(13).

Hastanın HSY kliniğinin değerlendirilmesinde; OSİ ve OSİ hesaplanması için gerekli değerler olan; FiO2, SpO2, MAP, RSS ölçümleri kullanılmıştır. RSS; MAP ve FiO2 çarpımı ile hesaplanmıştır. OSİ değeri ise; (MAP x FiO2) x100 / SpO2 formülü ile hesaplanmıştır.

Yukarıda yer verilen MAP, FiO2, SpO2, RSS, OSİ değerleri ile KTA ve KB değerlerinin iNO tedavisinin başlangıç zamanına göre çalışmada ayrıca isimlendirmesi yapılmıştır. Örneğin; iNO

tedavisi başlangıcındaki RSS değeri, 0. Saat RSS olarak tanımlandı. iNO tedavisinin 1., 2., 6., 12., 24. saatindeki RSS değerleri sırasıyla; 0. saat RSS, 1. Saat RSS, 2. Saat RSS, 6. Saat RSS, 12. Saat RSS, 24. Saat RSS olarak tanımlandı. Bu isimlendirme diğer değişkenler için de aynı şekilde yapılmıştır.

3.3. Hastaların iNO tedavisine Yanıtlılık Durumunun Değerlendirilmesi

Hastaların iNO tedavi yanıtını değerlendirmede; hastanın iNO başlangıcındaki (0.saat) ve tedaviden sonraki 1., 2., 6. saatlerindeki RSS, SpO2 ölçümü ile hesaplanan OSİ değeri ile FiO2 değerlerindeki azalma oranı kullanılmıştır.

Modifiye edilmiş Rallis tanımına göre, iNO ile tedavi edilen bebekler, iNO tedavisine başladıktan sonraki ilk 6 saat içinde 1., 2., 6. saatlerdeki OSİ'leri veya FiO2'leri %20'den fazla azalmışsa "pozitif yanıt verenler" olarak kabul edildi. Buna karşılık, iNO başlangıcından sonra ilk 6 saat içinde 1., 2., 6. saatlerdeki OSİ'leri veya FiO2'leri artan, aynı kalan veya %20'den az azalan bebekler ise "negatif yanıt verenler" olarak kategorize edildi (1,14).

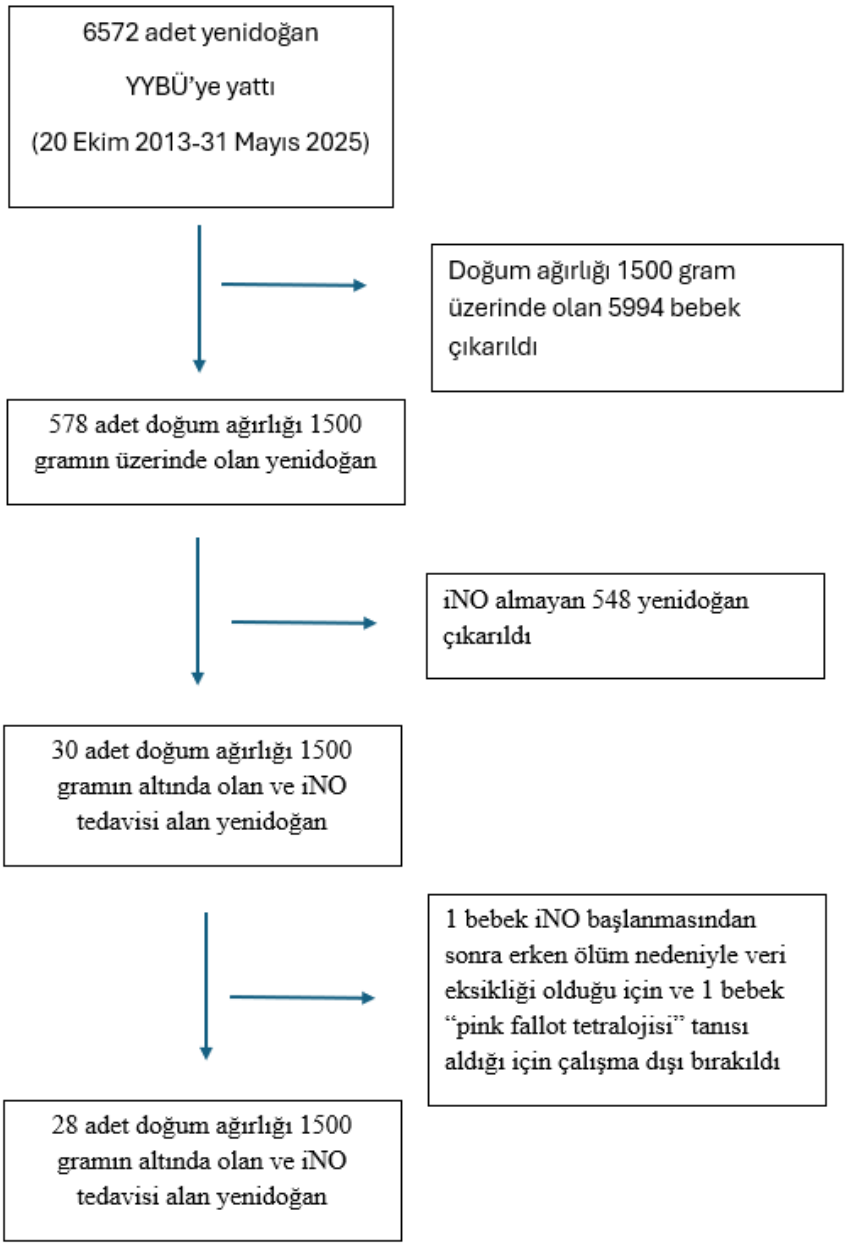
3.4. İstatiksel Analiz

Veriler dağılım tipine göre ortalama+/-standart sapma, medyan (çeyrekler arası aralık), ve % (n) olarak verilmiştir. Normalite için ön hesaplamalarda data Kolmogorov-Smirnov testi Q-Q çizimi, çarpıklık ve basıklık durumlarına göre araştırılmış, homojenite için Levene test kullanılmıştır. Sonuçlara göre normal dağılımlarda student's t test, normal olmayanlarda Mann-Whitney u testi, normal dağılıp homojen dağılmayanlarda Welch'st test kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerde farklılık ki-kare ve Fisher exact test ile araştırılmıştır. Tekrarlayan ölçümlerin analizlerinde repeated measure-ANOVA kullanılmış olup data normal dağılım açısından irdelenmiş, homojenite ve sferisite varsayımlarının karşılanmadığı durumlarda düzeltilebilenlerde Greenhouse-Geisser sferisite düzeltmesi kullanılmış, mümkün olmayanlarda non-parametrik Friedman testi kullanılmıştır. Hesaplamalarda alfa hata payı ($p<0.05$) olarak hesaplamıştır. Hesaplamalar JAMOVI 2.3.18 istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır.

4. BULGULAR

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi hasta kayıt sisteminde 20 Ekim 2013-31 Mayıs 2025 tarihleri arasında YYBÜ'ne yatışı yapılan toplam 578 ÇDDA bebekten HSY nedeniyle inhale nitrik oksit (iNO) tedavisi alan olan 30 tane (%5,19) ÇDDA bebek belirlendi. Çalışmadan iki bebek dışlandı: Bir bebek koryoamniyonit, anhidramnios, SGA ve ağır pulmoner hipoplazi sebebiyle HSY düşünülerek iNO başlanıp EKO yapılamadan postnatal ilk 24 saati içinde eksitus olan, retrospektif değerlendirmesinde iNO uygulamasından sonra erken ölüm nedeniyle veri eksikliği olduğu için, diğer bebek postnatal 51. günde BPD zemininde gelişen HSY nedeniyle iNO tedavisi almasına rağmen postnatal 73. gününde yapılan EKO'daki bulguları "Pink Fallot Tetralojisi" olarak değerlendirildiği için çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen toplam 28 bebeğin, ortanca gebelik haftası 26 hafta (minimum 24.1-maksimum 28.0) ve ortalama doğum ağırlığı 734 ± 233 gram (minimum 315-maksimum 1395) idi. Bebeklerin %53,6'sını (n=15) kız, %46,4'ünü (n=13) erkek bebekler oluşturdu. Hastaların çalışmaya alınma diyagramı Şekil 3'te verilmiştir.



Şekil 4. Hastaların çalışmaya alınma diyagramı.

İnhale NO alan ve çalışmaya alınan toplam 28 ÇDDA bebeğin prenatal ve neonatal özellikleri Tablo 5'de gösterilmiştir:

Tablo 5. İnhale NO alan 28 ÇDAA bebeğin prenatal ve neonatal özellikleri.

Prenatal ve Neonatal Özellikler	% (n)
Sezaryen doğum	64,3 (18)
Normal vajinal yolla doğum	35,7 (10)
Oligo/anhidramnios	30,8 (8)
PPRM	33,3 (9)
Koryoamniyonit	29,6 (8)
Maternal enfeksiyon	63 (17)
Maternal DM	11,1 (3)
Maternal HT	37 (10)
Tam Kür Antenatal steroid	57,1 (16)
Çoğul gebelik	10,7 (3)
SGA	46,4 (13)
Doğum salonunda PBV ihtiyacı	96,4 (27)
Doğumda CPR	7,1 (2)
Erken kültür pozitif sepsis	28,6 (8)
Erken klinik sepsis	35,7 (10)
Geç kültür pozitif sepsis	70 (14)
Geç klinik sepsis	25 (5)
RDS	96,4 (27)
iNO öncesi EKO kanıtlı PH	39,3 (11)
BPD	87,5 (14)
PVL	26,3 (5)
Evre 3 ve üzeri ROP	17,6 (3)
Tedavi gerektiren ROP	23,5 (4)

Maternal DM: Maternal diabetes mellitus, Maternal HT: Maternal hipertansiyon, SGA: Gebelik yaşına göre küçük doğum ağırlığı, PBV: Pozitif Basınçlı Ventilasyon CPR: kardiyopulmoner resüsitasyon, RDS: Respiratuar distres sendromu, PH: Pulmoner hipertansiyon, PDA: Patent duktus arteriosus, PPRM: Uzamış Erken Membran Rüptürü, İVK: İntraventriküler kanama, NEK: Nekrotizan enterokolit, BPD: Bronkopulmoner displazi, PVL: Periventriküler lökomalazi, ROP: Prematüre Retinopatisi

Maternal HT nedenlerine bakıldığında; %20 (n=2) eklampsi, %10 (n=1) izole maternal HT ve %70 (n=7) preeklampsi şeklindeydi.

Bebeklerin altta yatan HSY nedenleri detaylı incelenerek olası patofizyolojik fenotiplerine göre 23 bebek (%82,1) akut PH, 5 bebek (%17,9) kronik PH olarak sınıflandı (Tablo ..)(170). Hastaların bir kısmına iNO başlangıcı öncesinde ekokardiyografik değerlendirme yapılamayıp tedavinin birkaç saati içinde EKO yapılabildiği için 28 hastanın sadece 11'inde (%39,3) EKO kanıtlı PH saptanabildi.

Tablo 6. Bebeklerde görülen HSY'nin olası patofizyolojik fenotipleri.

Altta yatan nedenlerine göre HSY'nin olası patofizyolojik fenotipleri	**% (n=28)**
Akut PH fenotipi	82,1 (23)
• Anhidraminos /Pulmoner Hipoplazi	3,6 (1)
• Perinatal Hipoksi/ Asfiksi	10,7 (3)
• MAS	3,6 (1)
• Ağır RDS	21,4 (6)
• Koryoamniyonite ikincil HSY	17,9 (5)
• Konjenital Pnömoni/Pnömoni	17,9 (5)
• Pnömotoraks	3,6 (1)
• Post Ligasyon Kardiyak Sendrom	3,6 (1)
Kronik PH fenotipi	17,9 (5)
• Gelişmekte olan BPD/BPD	17,9 (5)

EKO: Ekokardiyografi, PH: Pulmoner hipertansiyon, MAS: Mekonyum aspirasyon sendromu, RDS: Respiratuar distres sendromu, BPD: Bronkopulmoner displazi

Çalışmadaki bazı bebeklerde HSY'nin esas nedenlerine ek olarak eşlik eden ancak baskın klinikte olmayan PH'yi şiddetlendirebilecek faktörler bulunuyordu. Ağır RDS olan bebeklerin birinde RDS'nin yanında erken sepsis, bir diğer ağır RDS olan bebekte ise ayrıca eşlik eden koryoamniyonit de mevcuttu. Perinatal hipoksiye maruz kalan bebeklerin birinde maternal enfeksiyon da bulunuyordu. Çalışmadaki gelişmekte olan BPD/BPD'si olan bebeklerin birinde "pulmoner interstisyel amfizem", bir diğerinde "transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı-TRALI" vardı.

iNO uygulaması başlandığı sırada hastaların postnatal yaşları (gün) ve iNO kullanım sürelerinin (saat) ortanca interkartil aralık (IQR) değerleri sırasıyla 1,1 gün (0,4-13,4) ve 62 saat (19.3-132.0) idi. Hastaların 7 tanesi (%25) tekrarlayan iNO kürü aldı. Ancak bu çalışmada sadece hastaların ilk iNO kürlerinin sonuçları değerlendirildi.

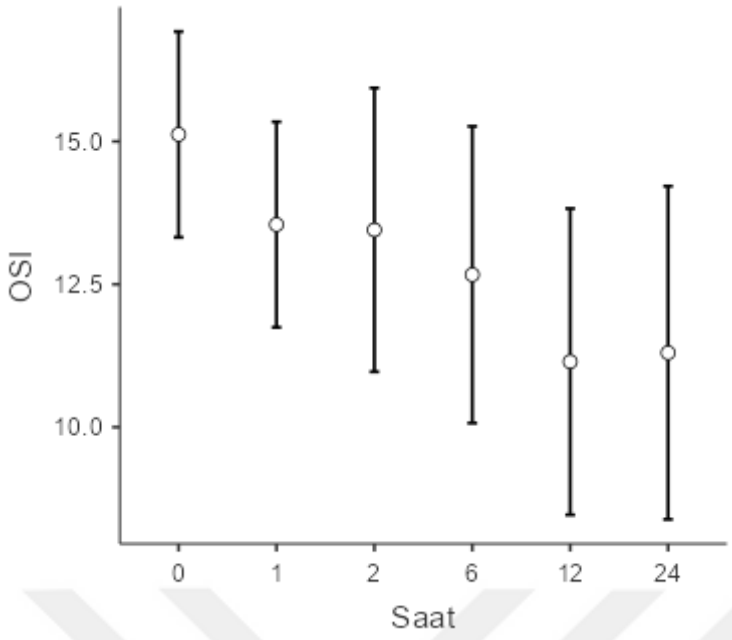
İnhale NO tedavisinin tüm tedavi süresi göz önüne alındığında, bebeklerin %35,7'sinde (n=10) tedavi sırasında yeni başlayan veya derinleşen hipotansiyon oldu. Bebeklerin bir tanesinde iNO tedavisine sekonder hipotansiyona eşlik eden hemodinamik PDA açıldığı görüldü. İnhale NO alan bebeklerin %50'si (n=14) eksitus oldu. Eksitus olan 14 bebekten 11'i (%78,6) o sırada

iNO tedavisi altındaydı. Bu bebeklerden 4 tanesinde (%28,6) kanama gelişti: 1 bebekte (%7,1) İVK, 1 bebekte (%7,1) intraperitoneal kanama, 2 bebekte (%14,2) endotrakeal tüp içinden kanama gerçekleşti.

İnhale NO tedavisi sırasında bebeklerin maksimum methemoglobin (MetHb) düzeyleri ortanca değeri %3,2 (IQR: 2,5-4,0) idi. Ciddi methemoglobinemi (MetHb> %5) sebebiyle üç bebekte (%5,1, %6,2, %7,3) iNO tedavisi sonlandırıldı. Methemoglobinemi değeri %5,1 olan bebeğin (vücut ağırlığı 610 gram) methemoglobin düzeyi iNO tedavisinin 9. saatinde ve 14,6 ppm alırken ölçüldü; bu süreçteki iNO en yüksek dozu 19 ppm idi. Methemoglobinemi değeri %6,2 olan bebeğin (vücut ağırlığı 690 gram) methemoglobin düzeyi iNO tedavisinin 64. saatinde ve iNO dozu 20 ppm alırken ölçüldü; bu süreçteki iNO en yüksek dozu 30 ppm idi. Methemoglobinemi değeri %7,3 olan bebeğin (vücut ağırlığı 1050 gram) methemoglobin düzeyi iNO tedavisinin 7. saatinde ve iNO dozu 39 ppm alırken ölçüldü ve bu süreçteki iNO en yüksek dozu 43 ppm idi.

4.1. iNO Tedavisinin Oksijenasyon Yanıtına etkisinin Zamansal Değerlendirilmesi

Çalışmadaki 28 bebek için her zaman noktasındaki OSİ'nin ortanca (IQR) değeri sırasıyla 15.6 (12.4.-17.8), 13.2 (11.9-16.4), 13.6 (11.0-16.0), 13.4 (10.0-17.4), 13.3 (6.5-16.7), 11.2 (5.4-16.6) idi. iNO tedavisinden 1, 2, 6, 12, ve 24 saat sonraki OSİ değerleri, tedavi öncesi OSİ değerine kıyasla anlamlı derecede düşüktü (Friedman test, $p<0.001$) (İkili karşılaştırma, Durbin-Conover test) (sırasıyla $p=0,039$, $p=0,003$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). Azalma oranı başlangıç seviyesine kıyasla en az %20 azalmış OSİ olarak tanımlandığında, iNO tedavisinin başlangıcından 6 saat sonra, çalışmamızdaki 14 bebekte (%50) tedaviye pozitif yanıt alındığı saptandı. Şekil 5, çalışmadaki tüm bebeklerin, iNO tedavisinin 0., 1., 2., 6., 12.ve 24.saatlerindeki OSİ değerlerini karşılaştırmaktadır.



Şekil 5. İnhale NO alan tüm bebeklerin (n=28) tedavi öncesi (0. saat) ve tedavinin ilk 24 saati boyunca (1., 2., 6., 12. ve 24. saatleri) hesaplanan OSİ değerlerinin ortancalarının karşılaştırılması.

4.2. İnhale NO Tedavisine Pozitif Yanıtlı ve Negatif Yanıtlı Grupların Özelliklerinin ve Parametrelerinin Karşılaştırılması

iNO tedavisi sonrasında pozitif ve negatif yanıtlı olan bebekler; demografik ve perinatolojik özellikler, doğum salonu ve neonatal dönem bulgular, iNO tedavisine ilişkin veriler, solunum ve hemodinamik parametreler, klinik seyir verileri ve morbiditeler açısından karşılaştırıldı.

4.2.1. İnhale NO Tedavisine Pozitif Yanıtlı ve Negatif Yanıtlı Grupların Demografik ve Perinatal Özellikler

Çalışmaya alınan 28 ÇDDA bebeğin iNO tedavisine yanıtı değerlendirildiğinde, %50'sinin (n=14) pozitif yanıtla, %50'sinin (n=14) negatif yanıtla sonuçlandığı saptandı. İnhale NO tedavi yanıtına göre grupların demografik ve perinatal özellikleri karşılaştırıldı (Tablo 7).

Tablo 7. İnhale NO tedavisinin yanıtına göre olguların demografik ve perinatal özelliklerinin karşılaştırılması.

	iNO Yanıtı		
	Pozitif Yanıt (n=14)	**Negatif Yanıt (n=14)**	**p**
Maternal Yaş*	28,1 ± 7,8	31,3 ± 6,5	0,245
Doğum Ağırlığı*	787.8 ± 252,3	681,1 ± 207,3	0,232
Gebelik Haftası*	25,3 ± 2,1	26,2 ±1,9	0,228
Erkek Cinsiyet	%57,1 (n=8/14)	%35,7 (n=5/14)	0,256
Sezaryen Doğum	%64,3 (n=9/14)	%64,3 (n=9/14)	1,000
Oligo/anhidramnios	%23,1 (n=3/13)	%38,5 (n=5/13)	0,395
PPRM	%38,5 (n=5/13)	%28,6 (n=4/14)	0,586
Koryoamniyonit	%28,6 (n=4/14)	%30,8 (n=4/13)	0,901
Maternal Enfeksiyon	%84,6 (n=11/13)	%42,9 (n=6/14)	**0,025**
Maternal DM	%7,7 (n=1/13)	%14,3 (n=2/14)	1,000
Maternal HT	%7,7 (n=1/13)	%64,3 (n=9/14)	**0,002**
Tam Kür Antenatal Steroid	%57,1 (n=8/14)	%57,1 (n=8/14)	1,000
Çoğul Gebelik	%14,3 (n=2/14)	%7,1 (n=1/14)	1,000
SGA	%28,6 (n=4/14)	%64,3 (n=9/14)	**0,058**

*Veriler, Ort ± SS olarak verilmiştir. PPROM: Uzamış erken membran rüptürü, DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, SGA: Gebelik yaşına göre küçük doğum ağırlığı.

Çalışmada iNO tedavisine pozitif ve negatif yanıt verenler arasında; maternal yaş, doğum ağırlığı, gebelik haftası, erkek cinsiyet, sezaryen doğum, oligo/anhidramnios, PPROM, koryoamniyonit, maternal DM, tam kür antenatal steroid almak, çoğul gebelik, doğumda SGA olmak açısından istatistiki anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=0,245, p=0,232, p=0,228, p=0,256, p=1,000, p=0,395, p=0,586, p=0,893, p=1,000, p=0,842, p=1,000, p=1,000, p=0,058).

Maternal enfeksiyon, iNO tedavisine negatif yanıtlı olanlarda %42,9 (n=6), pozitif yanıtlı olanlarda %84,6 (n=11) olarak saptandı; aralarındaki fark istatiksel olarak anlamlıydı (p=0,025).

Maternal HT, iNO tedavisine negatif yanıtlı olanlarda (%64,3; n=9) pozitif yanıtlı olanlara (%7,7; n=1) göre istatistiksel anlamlı şekilde daha fazlaydı (p=0,002).

Doğumda SGA olmak, iNO tedavisine negatif yanıtlı olanlar arasında %64,3 (n=9), pozitif yanıtlı olanlar arasında ise %28,6 (n=4) oranında görüldü. Ancak bu fark istatistiksel olarak

anlamlı değildi (p=0,058).

4.2.2. İnhale NO Tedavisine Pozitif Yanıtlı ve Negatif Yanıtlı Grupların Doğum Salonu ve Neonatal Dönem Bulguları

Doğum salonu ve neonatal dönem parametrelerinden APGAR skorları, umbilikal arter kan gazında pH, PaCO2, baz açığı, laktat, doğum sonrası PBV uygulaması, kardiyopulmoner canlandırma (CPR) uygulaması, HSY nedenleri, iNO tedavisine pozitif yanıtlı ve negatif yanıtlı gruplar arasında karşılaştırıldı (Tablo 8).

Tablo 8. iNO tedavi yanıt durumuna göre olguların doğum salonu ve neonatal bulgularının karşılaştırılması

	iNO Yanıtı		
	Pozitif Yanıt (n=14)	**Negatif Yanıt (n=14)**	**p**
APGAR 1. Dakika*	4,0 ± 1,8	3,9 ± 1.5	0,909
APGAR 5. Dakika*	6,3 ± 1,1	5,9 ±1,4	0,518
APGAR 10. Dakika*	6,6 ± 0,9	6,3 ± 0,5	0,510
Umbilikal arter kan gazı pH*	7,3 ± 0,8	7,2 ± 0,2	0,716
Umbilikal arter kan gazı PaCO2*	55,3 ± 27,7	54,1 ± 14,5	0,891
Umbilikal arter kan gazı baz açığı*	-6,7 ± 4,8	-6,0 ± 6,1	0,759
Umbilikal arter kan gazı laktat*	3,3 ± 2,3	5,2 ± 3,1	0,127
Doğumda PBV	%100 (n=14/14)	%92,9 (n=13/14)	1,000
Doğumda CPR	%14,3 (n=2/14)	%0 (n=0/14)	0,481
Altta yatan nedenlerine göre HSY'nin olası patofizyolojik fenotipleri			0,410
Akut PH fenotipi			
• Anhidraminos /Pulmoner Hipoplazi	%0 (n=0/14)	%7,1 (n=1/14)	
• Perinatal Hipoksi/ Asfiksi	%14,3 (n=2/14)	%7,1 (n=1/14)	
• MAS	%7,1 (n=1/14)	%0 (n=0/14)	
• Ağır RDS	%14,3 (n=2/14)	%28,6 (n=4/14)	
• Koryoamniyonite ikincil HSY	%28,6 (n=4/14)	%7,1 (n=1/14)	
• Konjenital Pnömoni/Pnömoni	%21,4 (n=3/14)	%14,3 (n=2/14)	
• Pnömotoraks	%0 (n=0/14)	%7,1 (n=1/14)	
• Post Ligasyon Kardiyak Sendrom	%7,1 (n=1/14)	%0 (n=0/14)	
Kronik PH fenotipi			
• Gelişmekte olan BPD/BPD	%7,1 (n=1/14)	%28,6 (n=4/14)	

*Veriler Ort ± SS olarak verilmiştir. PBV: Pozitif basınçlı ventilasyon, CPR: Kardiyopulmoner resüsitasyon, HSY: Hipoksik solunum yetmezliği, PH: Pulmoner hipertansiyon, MAS: Mekonyum aspirasyon sendromu, RDS: Respiratuar distres sendromu, BPD: Bronkopulmoner displazi.

Postnatal 1., 5., 10., dakika APGAR skorları, umbilikal arter kan gazı pH, $PaCO_2$, baz açığı ve laktat düzeyleri, doğum salonunda PBV uygulaması ve doğumda CPR ihtiyacı ile iNO tedavisine yanıt verme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,909, p=0,518, p=0,510, p=0,716, p=0,891, p=0,127, p=1,000, p=0,481).

Altta yatan nedenlerine göre HSY'nin olası patofizyolojik fenotipleri, pozitif ve negatif yanıtlı gruplar arasında karşılaştırıldı; aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,410).

4.2.3. İnhale NO Tedavisine Pozitif Yanıtlı ve Negatif Yanıtlı Grupların iNO Tedavisine İlişkin Verileri

İnhale NO uygulamasına ilişkin verilerin iNO tedavisine pozitif yanıt alınanlar ve negatif yanıt alınanlar arasındaki kıyaslaması Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. iNO tedavi yanıtına göre olgular arasında iNO tedavisine ilişkin verilerin karşılaştırılması.

	iNO Yanıtı		
	Pozitif Yanıt (n=14)	**Negatif Yanıt (n=14)**	**p**
iNO başlama yaşı (gün)*	0.8 (0.5-9.6)	2.1 (0.6-21.4)	0,334
Postnatal ilk 3 gün içinde iNO başlama durumu	%71,4 (n=10/14)	%64,3 (n=9/14)	0,686
iNO tedavi süresi (saat)*	45.5 (21.3-92.8)	103.5 (19.8-153.8)	0,158
iNO tedavisi sırasındaki vücut ağırlığı (gram)*	845 (685-914)	755 (624-1033)	0,963
iNO öncesi sürfaktan doz sayısı *	2.0 (2.0-3.0)	3.0 (2.3-3.8)	0,295

*Veriler Ortanca (IQR) olarak verilmiştir. IQR: İnterkartil aralık

İnhale NO başlama yaşının ortanca değeri, pozitif yanıtlılarda postnatal 0,8 gün (0,5-9,6) (min-max: 0,18-38), negatif yanıtlılarda ise postnatal 2,1 gün (0.6-21.4) (min-max: 0,1-227) idi. İnhale NO başlama esnasında postnatal yaşı daha küçük olanlar tedaviye pozitif yanıtlı olanlarda daha fazla olmasına rağmen bu farklılık istatistiki olarak anlamlı değildi (p=0,334) (Tablo 9). Benzer şekilde postnatal ilk 3 günü içinde iNO alanların pozitif yanıtlılar içindeki oranı, negatif yanıtlılardakine göre daha fazla olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,686). İnhale NO tedavi süresi, iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda daha kısa olmasına karşın, bu fark istatistiki olarak anlamlı değildi (p=0,158) (Tablo 9).

İnhale NO başlangıcı sırasındaki vücut ağırlığı, negatif yanıtlı grupta 1013,2 ± 719,1 gram,

pozitif yanıtlı grupta ise 843,9 ± 253,4 gram idi; fark istatistiki olarak anlamlı değildi (p=0,963).

İnhale NO öncesinde verilen sürfaktan sayısı, negatif yanıtlı grupta 3,2 ± 1,4 doz, pozitif yanıtlı grupta 2,6 ± 1,7 doz olarak bulundu, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,295).

4.2.4. İnhale NO Tedavisine Pozitif Yanıtlı ve Negatif Yanıtlı Grupların iNO tedavisi Sırasındaki Solunumsal ve Hemodinamik Parametreleri

İnhale NO tedavisi sırasında solunumsal verilerden FiO2, MAP, RSS ve OSİ parametreleri açısından iNO tedavisine pozitif yanıtlı ve negatif yanıtlı grupların karşılaştırması yapıldı (Tablo 10).

Tablo 10. İnhale NO tedavisine yanıta göre olguların iNO tedavisi öncesi (0. saat) ve tedavi sırasındaki (1., 2.,6, 12. ve 24. saat) solunumsal parametreler açısından karşılaştırılması.

	iNO Yanıtı		
	Pozitif Yanıt (n=14)	**Negatif Yanıt (n=14)**	**p**
0. saat FiO2	95,5 ± 8,2	94,1 ± 12,6	**<0,001**
1. saat FiO2	89,9 ± 14,0	96,1 ± 9,8	0,183
2. saat FiO2	81,7 ± 17,8	95,8 ± 9,3	**0,015**
6. saat FiO2	66,7 ± 24,3	97,4 ± 5,5	**<0,001**
12. saat FiO2	51,7 ± 26,7	94,6 ± 9,1	**<0,001**
24. saat FiO2	52,4 ± 25,9	91,9 ± 9,8	**<0,001**
0. saat MAP	12,8 ± 2,2	14,0 ± 3,0	0,241
1. saat MAP	12,8 ± 2,0	14,1 ± 2,9	0,215
2. saat MAP	12,8 ± 2,1	14,2 ± 3,0	0,182
6. saat MAP	13,1 ± 2,2	15,1 ± 2,8	**0,050**
12. saat MAP	12,3 ± 2,6	14,9 ± 2,9	**0,030**
24. saat MAP	11,9 ± 2,5	13,5 ± 3,0	0.190
0. Saat RSS	12,2 ± 2,2	13,3 ± 3,8	0,355
1. saat RSS	11,6 ± 2,5	13,6 ± 3,5	0,109
2. saat RSS	10,5 ±2,9	13,7 ± 3,5	**0,016**
6. saat RSS	8,6 ± 3,9	14,7 ± 3,0	**<0,001**
12. saat RSS	6,6 ± 3,9	14,0 ± 3,0	**<0,001**
24. saat RSS	6,5 ± 4,6	12,5 ± 3,6	**0,002**
0. saat OSİ	15,6 ± 4,5	15,5 ± 4,7	0,960
1. saat OSİ	12,7 ± 3,0	15,1 ± 4,2	0,096
2. saat OSİ	11,3 ± 3,7	16,2 ± 5,4	**0,011**
6. saat OSİ	9,8 ± 4,9	17,0 ± 3,5	**<0,001**
12. saat OSİ	7,3 ± 4,9	16,0 ± 3,4	**<0,001**
24. saat OSİ	7,2 ± 5,2	15,4 ± 5,3	**0,002**

Veriler Ort ± SS olarak verilmiştir. FiO2: Solunan oksijen fraksiyonu, MAP: Ortalama hava yolu basıncı, RSS: Respiratuar şiddet skoru, OSİ: Oksijen satürasyon indeksi

İnhale NO tedavisi esnasındaki tüm FiO2 değerleri tedaviye negatif yanıtlı grupta daha yüksek bulundu; tedavi sürecine bakıldığında pozitif yanıtlı olanlarda iNO tedavisi altında FiO2 ihtiyacında giderek azalma olduğu saptandı (Tablo 10). Tedavinin 0. saat FiO2 değerleri iNO

tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda 95,5 ± 8,2, negatif yanıtlı olanlarda 94,1 ± 12,6 olarak bulundu; gruplar arasındaki fark anlamlıydı (p<0,001). Tedavinin 1. saat FiO2 değerleri iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda 89,9 ± 14,0, negatif yanıtlı olanlarda 96,1 ± 9,8, idi; fark anlamlı değildi (p=0,183). Tedavinin 2. saat FiO2 değerleri iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda 81,7 ± 17,8, negatif yanıtlı olanlarda 95,8 ± 9,3 olarak bulundu; fark istatistiki olarak anlamlıydı (p=0,015). Tedavinin 6. saat FiO2 değerleri iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda 66,7 ± 24,3, negatif yanıtlı olanlarda 97,4 ± 5,5, idi; fark istatistiki olarak anlamlıydı (p<0,001). Tedavinin 12. saat FiO2 değerleri iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda 51,7 ± 26,7, negatif yanıtlı olanlarda 94,6 ± 9,1, olarak belirlendi; fark istatistiksel olarak anlamlılık gösterdi (p<0,001). Tedavinin 24. saat FiO2 değerleri iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda 52,4 ± 25,9, negatif yanıtlı olanlarda 91,9 ± 9,8, idi; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p <0,001).

Tedavinin 0. saat MAP değerleri iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda 12,8 ± 2,2, negatif yanıtlı olanlarda 14,0 ± 3,0 olarak bulundu; fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,241). Tedavinin 1. saat MAP değerleri iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda 12,8 ± 2,0, negatif yanıtlı olanlarda 14,1 ± 2,9, idi; gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,215). Tedavinin 2. saat MAP değerleri iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda 12,8 ± 2,1, negatif yanıtlı olanlarda 14,2 ± 3,0 olarak bulundu; fark anlamlı değildi (p=0,182). Tedavinin 6. saat MAP değerleri iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda 13,1 ± 2,2, negatif yanıtlı olanlarda 15,1 ± 2,8, idi; fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,050). Tedavinin 12. saat MAP değerleri iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda 12,3 ± 2,6, negatif yanıtlı olanlarda 14,9 ± 2,9 olarak saptandı; fark iki grup arasında anlamlılık gösterdi (p=0,030). Tedavinin 24. saat MAP değerleri iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda 11,9 ± 2,5, negatif yanıtlı olanlarda 13,5 ± 3,0 idi; ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,190).

İnhale NO başlanması öncesi RSS değerleri açısından iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarla negatif yanıtlı olanlar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,355). Tedavinin 1. saatindeki RSS değerleri, iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda (11,6 ± 2,5) negatif yanıtlı olanlardan (13.6±3,5) daha düşük olmasına karşın fark anlamlı değildi (p=0,109). Tedavinin 2. saatindeki RSS değerleri, iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda (10,5 ± 2,9) negatif yanıtlı olanlara göre (13,7± 3,5) anlamlı şekilde düşüktü (p=0,016). Aynı şekilde, iNO sonrası 6. saatteki RSS değerleri, iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda (8,6 ± 3,9) negatif yanıtlı olanlara (14,7 ±3,0) göre belirgin şekilde düşüktü ve fark istatistiki olarak anlamlıydı (p<0,001). Tedavinin 12.

saatindeki RSS değerleri, tedaviye pozitif yanıtlı olanlarda (6,6 ± 3,9) negatif yanıtlı olanlardan (14,0 ±3,0) anlamlı şekilde düşüktü (p<0,001). Tedavinin 24. saatindeki RSS değerleri, tedaviye pozitif yanıtlı olanlarda 6,5 ± 4,6, negatif yanıtlı olanlarda ise 12,5 ± 3,6 olarak bulundu; fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.002).

İnhale NO tedavisi esnasındaki tüm OSİ değerleri tedavi yanıtı olmayanlarda daha yüksek bulundu ve tedavi sürecine bakıldığında OSİ değerlerinde giderek azalma eğiliminde olduğu görüldü (Tablo 21). Tedavinin 0. saat OSİ değerleri iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda 15,6± 4,5, negatif yanıtlı olanlarda ise 15,5 ± 4,7 olarak bulundu; iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,960). Tedavinin 1. saat OSİ değerleri iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda 12,7 ± 3,0, negatif yanıtlı olanlarda 15,1 ± 4,2, idi; pozitif yanıtlı grupta OSİ azalma eğiliminde olmasına karşın fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı (p=0,096). Tedavinin 2. saat OSİ değerleri iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda 11,3 ± 3,7, negatif yanıtlı olanlarda 16,2 ± 5,4 olarak saptandı, fark istatistiki olarak anlamlıydı (p=0,011). Tedavinin 6. saat OSİ değerleri iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda 9,8 ± 4,9, negatif yanıtlı olanlarda 17,0 ± 3,5 olup, fark istatistiksel olarak anlamlılık gösterdi (p<0,001). Tedavinin 12. saat OSİ değerleri iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda 7,3 ± 4,9, negatif yanıtlı olanlarda 16,0 ± 3,4 idi; gruplar arasında anlamlı fark mevcuttu (p<0,001). Tedavinin 24. saat OSİ değerleri iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda 7,2 ± 5,2, negatif yanıtlı olanlarda 15,4 ± 5,3 olarak bulundu; fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,002).

İnhale NO tedavisi sırasında hemodinamik monitörizasyondan elde edilen KTA ve normotansiyon açısından tedaviye pozitif yanıtlı ve negatif yanıtlı grupların karşılaştırması Tablo 11'de verildi:

Tablo 11. İnhale NO tedavisine pozitif yanıtlı bebekler ile negatif yanıtlı bebeklerin iNO tedavisi öncesi (0. saat) ile tedavi sırasındaki (1., 2., 6, 12. ve 24. saat) hemodinamik parametreler açısından karşılaştırılması.

	iNO Yanıtı		
	Pozitif Yanıt (n=14)	**Negatif Yanıt (n=14)**	**p**
Kalp tepe atımı (KTA)			
• **0. Saat KTA***	142,1 ± 19,5	155,8 ± 14,7	**0,047**
• **1. Saat KTA***	145,4 ± 20,4	158,4 ± 13,9	0,061
• **2. Saat KTA***	145,2 ± 20,4	155,7 ± 18,7	0,168
• **6. Saat KTA***	149,7 ± 17,8	152,0 ± 19,4	0,752
• **12. Saat KTA***	149,9 ± 15,5	163,8 ± 16,8	**0,043**
• **24. Saat KTA***	175,3 ± 62,7	160,8 ± 21,6	0,477
iNO tedavisi sırasında normotansif olma			
• **0. Saat**	%71,4 (n=10/14)	%57,1 (n=8/14)	0,430
• **1. Saat**	%71,4 (n=10/14)	%50 (n=7/14)	0,246
• **2. Saat**	%71,4 (n=10/14)	%57,1 (n=8/14)	0,430
• **6. Saat**	%71,4 (n=10/14)	%46,2 (n=6/13)	0,182
• **12. Saat**	%69,2 (n=9/13)	%50 (n=6/12)	0,327
• **24. Saat**	%75 (n=9/12)	%54,5 (n=6/11)	0,304

*Veriler Ort ± SS olarak verilmiştir.

Kalp Tepe Atımı (KTA) değerlerinin genel olarak iNO tedavisine negatif yanıtlı olanlarda daha yüksek olduğu görülmüş olmakla beraber bu fark iNO tedavisinin başlangıcında (0. saat) ve 12. saatinde istatiksel anlamlılık gösterdi (Tablo 11). Tedavinin 0. saat KTA değerleri iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda 142,1 ± 19,5, negatif yanıtlı olanlarda 155,8 ± 14,7 bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,047). Tedavinin 1. saat KTA değerleri iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda 145,4 ±20,4, negatif yanıtlı olanlarda 158,4 ± 13,9 idi; fark anlamlı bulunmadı (p=0,061). Tedavinin 2. saat KTA değerleri iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda 145,2 ± 20,4, negatif yanıtlı olanlarda 155,7 ± 18,7 olarak saptandı; fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,168). Tedavinin 6. saat KTA değerleri iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda 149,7 ±17,8, negatif yanıtlı olanlarda 152,0 ± 19,4 idi; gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,752). Tedavinin 12. saat KTA değerleri iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda ise 149,9 ± 15,5, negatif yanıtlı olanlarda 163,8 ± 16,8 saptandı; pozitif yanıtlılarda KTA'nın daha düşük saptanması istatistiksel olarak anlamlılık gösterdi (p=0,043). Tedavinin 24. saat KTA

değerleri iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda 175,3 ± 62,7, negatif yanıtlı olanlarda 160,8±21,6 idi; fark anlamlı bulunmadı (p=0,477).

Bebeklerin iNO tedavisi başlangıcında (0. saat), iNO tedavisi esnasında 1., 2., 6., 12., 24. saatlerinde bebeklerin normotansif kalıp kalmadıklarına bakıldığında, pozitif yanıtlı olanların, iNO tedavisi esnasında tansiyon değerlerini koruma eğiliminde olduğu, negatif yanıtlı olanlarda ise iNO tedavisi esnasında hipotansiyon görülme oranının daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 11). Ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla p=0,430, p=0,246, p=0,430, p=0,182, p=0,327, p=0,304) (Tablo 11).

4.2.5. İnhale NO Tedavisine Sağ Kalanlardaki Pozitif Yanıtlı ve Negatif Yanıtlı Grupların Klinik Seyir ve Morbiditelerinin Karşılaştırılması

Sağ kalanlar bebeklerin invaziv MV'de kalış süreleri, tam enteral beslenmeye geçiş günü, hastanede kalış süresi, sağ kalanlardaki iNO tedavisi yanıtı olan ve olmayanlar arasında karşılaştırıldı (Tablo 12).

Tablo 12. iNO tedavi yanıtlarına göre sağ kalan bebeklerin klinik seyir verilerinin karşılaştırılması.

	Sağ Kalan Bebeklerde iNO Yanıtı		
	Pozitif Yanıt (n=9)	**Negatif Yanıt (n=5)**	p
İnvaziv MV süresi (gün)	61,2 ± 51,0	88,6 ± 41,1	0,365
Tam enteral beslenme zamanı (gün)	59,6 ± 41,1	50,8 ± 39,2	0,705
Hastanede kalış süresi (gün)	157,3 ± 69,2	163,8 ± 45,7	0,856

Veriler Ort ± SS olarak verilmiştir.

Sağ kalanlardaki invaziv MV süresi, tam enteral beslenmeye geçiş günü ve hastanede kalış süresi açısından iNO tedavisine sağ kalanlardaki pozitif yanıtlı ve negatif yanıtlı gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,365, p=0,705, p=0,856).

Çalışmaya alınan bebekler, EKO kanıtlı PH, RDS, pnömotoraks, PDA, sepsis, BPD, PVL, İVK, Evre 2 ve üstü NEK, Evre 3 ve üzeri ROP ve ROP tedavisi gereksinimi açısından değerlendirildi. Bu morbiditeler, iNO öncesi dönemde oluşması ve iNO sonrası dönemde oluşması ele alınarak ve ayrı ayrı karşılaştırıldı (Tablo 13). Tekrar iNO tedavisi alma durumu,

pozitif yanıtlılar ile negatif yanıtlılar arasında değerlendirildi. Birden fazla iNO tedavisi alma durumu; pozitif yanıtlı olanlar arasında %21,4 (n=3) olarak, negatif yanıtlı olanlar arasında %28,6 (n=4) oranında görüldü ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=1,000).

Tablo 13. Bebeklerde görülen morbiditelerin iNO tedavi yanıt durumuna göre karşılaştırılması.

	iNO Yanıtı		
	Pozitif Yanıt (n=14)	**Negatif Yanıt (n=14)**	**p**
iNO tedavisi öncesi dönem			
• **RDS**	%92,9 (n=13/14)	%100 (n=14/14)	1,000
• **EKO kanıtlı PH varlığı**	%21,1 (n=3/14)	%57,1 (n=8/14)	**0,053**
• **Pnömotoraks**	%0 (n=0/14)	%21,4 (n=3/14)	0,222
• **PDA**	%76,9 (n=10/13)	%75,0 (n=9/12)	1,000
• **İVK**	%38,5 (n=5/13)	%33,3 (n=4/12)	1,000
• **NEK**	%0 (n=0/14)	%7,1 (n=1/14)	1,000
iNO tedavi sonrası dönem			
• **Pnömotoraks**	%28,6 (n=4/14)	%7,1 (n=1/14)	0,326
• **PDA**	%54,5 (n=6/11)	%50 (n=6/12)	1,000
• **İVK**	%41,7 (n=5/12)	%58,3 (n=7/12)	0,414
• **NEK**	%23,1 (n=3/13)	%14,3 (n=2/14)	0,648
Tüm hastanede kalış süresince			
Erken sepsis	%64.3 (n=9/14)	%64.3 (n=9/14)	1,000
Geç sepsis	100% (n=9/9)	%90.9 (n=10/11)	0,353
BPD	%77,8 (n=7/9)	%100 (n=7/7)	0,475
PVL	%27,3 (n=3/11)	%25 (n=2/8)	1,000
ROP Evre-3	%10 (n=1/10)	%28,6 (n=2/7)	0,537
Tedavi gerektiren ROP	%10 (n=1/10)	%42,9 (n=3/7)	0,250
Mortalite	%35,7 (n=5/14)	%64,3 (n=9/14)	0,131

RDS: Respiratuar distres sendromu, PH: Pulmoner hipertansiyon, PDA: Patent duktus arteriosus, İVK: İntraventriküler kanama, NEK: Nekrotizan enterokolit, BPD: Bronkopulmoner displazi, PVL: Periventriküler lökomalazi, ROP: Prematüre Retinopatisi

İnhale NO öncesi döneme bakıldığında; RDS, pozitif yanıtlı ve negatif yanıtlı grupların her ikisinde yüksek oranda görüldü; aralarında anlamlı fark bulunmadı (p=1,000). İnhale NO öncesi EKO kanıtlı olan PH, gruplar arasında değerlendirildiğinde tedaviye negatif yanıtlı olanlarda daha fazla saptanmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,053). Tedavi

öncesinde PDA, iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda %76,9 (n=10/13), negatif yanıtlı olanlarda %75 (n=9/12) idi ve aralarındaki fark anlamlı değildi (p=1,000). İnhale NO öncesinde pnömotoraks, İVK, Evre 2 ve üzeri NEK açısından iNO tedavisine pozitif yanıtlı hastalar ile negatif yanıtlı olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=0,222, p=1,000 ve p=1,000) (Tablo 13).

İnhale NO sonrası dönemde pnömotoraks, PDA veya tekrar açılan PDA, İVK, NEK görülme oranları pozitif yanıtlı olanlar ve negatif yanıtlılar arasında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 13; sırasıyla p=0,326, p=1,000, p=0,414, p=0,648). Hastanede yatış süresince görülen erken ve geç sepsis, BPD, PVL görülme oranları pozitif yanıtlı olanlar ve negatif yanıtlılar arasında anlamlı farklılık göstermedi (sırasıyla p=1,000 p=0,353, p=0,475, p=1,000).

ROP Evre-3 sıklığı, tedavi gerektiren ROP, pozitif yanıtlı olanlarda negatif yanıtlı olanlara göre daha düşük olmakla beraber aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla p=0,537, p=0,250).

4.3. İnhale NO Tedavisi Sonrası Sağ Kalan ve Eksitus Olan Bebeklerin Karşılaştırılması

İnhale NO tedavisi sonrasında sağ kalan ve eksitus olan bebekler; demografik ve perinatolojik özellikler, doğum salonu ve erken neonatal dönem bulgular, iNO tedavisine ilişkin veriler, solunum ve hemodinamik parametreler, iNO yanıtları, klinik seyir verileri ve görülen morbiditeler açısından karşılaştırıldı.

4.3.1. İnhale NO Tedavisi Sonrası Sağ Kalan ve Eksitus Olan Bebeklerin Demografik ve Perinatal Özellikleri

İnhale NO sonrasında bebeklerin %50'si (n=14) sağkalım, %50'si (n=14) eksitus ile sonuçlandı. Çalışmaya alınan olgular, sağkalım durumuna göre gruplanarak demografik ve perinatal özellikleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 14).

Tablo 14. Sağkalım ve eksitus grupları arasında olguların demografik ve perinatal özelliklerinin karşılaştırılması.

	Sağkalım		
	Var (n=14)	**Yok (n=14)**	**p**
Maternal Yaş*	29,4 ± 8,9	30,0 ± 5,4	0,819
Doğum Ağırlığı*	769,6 ± 221,7	699,3 ± 247,0	0,435
Gebelik Haftası*	26,1 ± 2,0	25,4 ± 2,1	0,414
Erkek Cinsiyet	%42,9 (n=6/14)	%50 (n=7/14)	0,705
Sezaryen Doğum	%64,3 (n=9/14)	%64,3 (n=9/14)	1,000
Oligohidramnios	%23,1 (n=3/13)	%38,5 (n=5/13)	0,395
PPRM	%23,1 (n=3/13)	%42,9 (n=6/14)	0,276
Koryoamniyonit	%21,4 (n=3/14)	%38,5 (n=5/13)	0,333
Maternal Enfeksiyon	%76,9 (n=10/13)	%50 (n=7/14)	0,148
Maternal DM	%0 (n=0/13)	%21,4 (n=3/14)	0,222
Maternal HT	%38,5 (n=5/13)	%35,7 (n=5/14)	0,883
Tam Kür Antenatal Steroid	%71,4 (n=10/14)	%42,9 (n=6/14)	0,127
Çoğul Gebelik	%7,1 (n=1/14)	%14,3 (n=2/14)	1,000
SGA	%42,9 (n=6/14)	%50,0 (n=7/14)	0,705

*Veriler, Ort ± SS olarak verilmiştir. PPRM: Uzamış erken membran rüptürü, DM: diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, SGA: Gebelik yaşına göre küçük doğum ağırlığı.

Çalışmadaki olguların iNO tedavisi sonrası sağkalım ve eksitus grupları arasında, maternal yaş, doğum ağırlığı, gebelik haftası, erkek cinsiyet, sezaryen doğum, oligo/anhidramnios, PPRM, koryoamniyonit, maternal enfeksiyon, maternal DM, maternal HT, tam kür antenatal steroid, çoğul gebelik, SGA açısından aralarında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,819, p=0,435, p=0,414, p=0,705, p=1,000, p=0,395, p=0,276, p=0,333, p=0,148, p=0,222, p=0,883, p=0,127, p=1,000, p=0,705) (Tablo 14).

4.3.2. İnhale NO Tedavisi Sonrası Sağ Kalan ve Eksitus Olan Bebeklerin Doğum Salonu ve Erken Neonatal Dönem Bulguları

Sağ kalan ve eksitus olan bebekler, doğum salonu ve erken neonatal dönem parametrelerinden APGAR skorları, umbilikal arter kan gazında pH, PaCO2, baz açığı, laktat, doğum sonrası PBV uygulaması ve CPR uygulaması açısından tablo 15'de karşılaştırıldı.

Tablo 15. Sağ kalan ve eksitus olan gruplar arasında doğum salonu ve erken neonatal bulgularının karşılaştırılması.

	Sağkalım		
	Var (n=14)	**Yok (n=14)**	**p**
APGAR 1. Dakika*	4,2 ± 1,7	3,8 ± 1,5	0,545
APGAR 5. Dakika*	6,2 ± 1,5	6,0 ± 1,1	0,758
APGAR 10. Dakika*	6,4 ± 0,9	6,6 ± 0,6	0,853
Umbilikal arter kan gazı pH*	7,3 ± 0,1	7,2 ± 0,2	0,254
Umbilikal arter kan gazı PaCO2*	51,5 ± 13,4	57,1 ± 26,1	0,551
Umbilikal arter kan gazı baz açığı*	-4,1 ± 4,7	-8,0 ± 5,4	0,085
Umbilikal arter kan gazı laktat*	4,4 ± 2,9	4,3 ± 3,1	0,938
Doğumda PBV	%100 (n=14/14)	%92,9 (n=13/14)	1,000
Doğumda CPR	%7,1 (n=1/14)	%7,1 (n=1/14)	1,000

*Veriler Ort ± SS olarak verilmiştir. PaCO2: Arteriyel karbondioksit kısmi basıncı, PBV: Pozitif basınçlı ventilasyon, CPR: Kardiyopulmoner resüsitasyon

Postnatal 1., 5., 10., dakika APGAR skorları, umbilikal arter kan gazı pH, PaCO2 basıncı ve laktat düzeyleri, doğum salonunda PBV uygulaması ve doğumda CPR ihtiyacı ile iNO tedavisi sonrasında sağkalım ve eksitus grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,545, p=0,758, p=0,853, p=0,254, p=0,551, p=0,938, p=1,000, p=1,000) (Tablo 15). Umbilikal arter baz açığı, sağ kalan bebeklerde eksitus olanlara göre daha büyük olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,085) (Tablo 15).

4.3.3. İnhale NO Tedavisi Sonrası Sağ Kalan ve Eksitus Olan Bebeklerin iNO Tedavisine İlişkin Verileri

Sağ kalan ve eksitus olan bebeklerin iNO uygulamasına ilişkin verilerinin karşılaştırılması Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Sağkalım ve eksitus gruplarının iNO tedavisine ilişkin verilerinin karşılaştırılması.

	Sağkalım		
	Var (n=14)	**Yok (n=14)**	**p**
iNO başlama yaşı (gün) *	2.0 (0.8-20.0)	0.7 (0.4-2.1)	0,223
Postnatal ilk 3 gün içinde iNO başlama durumu	%57,1 (n=8/14)	%78,6 (n=11/14)	0,225
iNO tedavi süresi (saat)*	100.5 (44.8-142.0)	33.0 (14.3-94.8)	0,179
iNO tedavisi sırasındaki vücut ağırlığı (gram)*	863 (771-1033)	745 (560-940)	0,853
iNO öncesi sürfaktan doz sayısı*	3.0 (1.3-3.0)	2.5 (2.0-3.0)	0,721

*Veriler Ortanca (IQR) olarak verilmiştir. IQR: İnterkartil aralık

Çalışmada iNO başlama yaşı, tedavi süresi, tedavi sırasındaki vücut ağırlığı, tedavi öncesi sürfaktan doz sayısı ile iNO tedavisi sonrasında sağkalım ve eksitus grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,223, p= 0,179, p= 0,853 p= 0,721).

Çalışmada postnatal ilk 3 günü içinde iNO başlanma oranı, eksitus olanlarda (%78,6; n=11) sağ kalanlardan (%57,1; n=8) daha fazla olmakla birlikte bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı (p=0,225).

4.3.4. İnhale NO Tedavisi Sonrası Sağ Kalan ve Eksitus Olan Bebeklerin iNO Tedavisi Sırasındaki Solunumsal ve Hemodinamik Parametreleri

Sağ kalan ve eksitus olan bebekler, iNO tedavi yanıtını değerlendirmek için kullanılan FiO2, MAP, RSS ve OSİ parametreleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 17).

Tablo 17. Sağkalım ve eksitus gruplarının iNO tedavisi öncesi ve iNO tedavisi sırasındaki solunumsal parametrelerinin karşılaştırılması.

	Sağkalım		
	Var (n=14)	**Yok (n=14)**	**p**
0. saat FiO2	94,0 ± 10,3	95,6 ± 10,8	0,486
1. saat FiO2	88,0 ± 15,4	98,1 ± 4,6	**0,035**
2. saat FiO2	81,2 ± 18,9	96,3 ± 5,6	**0,008**
6. saat FiO2	71,4 ± 28,0	92,3 ± 10,5	**0,018**
12. saat FiO2	65,0 ± 33,0	81,5 ± 22,6	0,169
24. saat FiO2	66,4 ± 30,7	79,0 ± 23,0	0,302
0. saat MAP	13,4 ± 2,8	13,4 ± 2,5	0,980
1. saat MAP	13,8 ± 2,4	13,1 ± 2,7	0,538
2. saat MAP	13,7 ± 2,6	13,2 ± 2,7	0,645
6. saat MAP	14,3 ± 2,3	13,8 ± 3,1	0,663
12. saat MAP	13,6 ± 2,7	13,5 ± 3,5	0,976
24. saat MAP	12,8 ± 2,9	12,6 ± 2,9	0,828
0. Saat RSS	12,7 ± 3,2	12,8 ± 3,1	0,878
1. saat RSS	12,4 ± 3,6	12,9 ± 2,8	0,685
2. saat RSS	11,5 ± 4,1	12,8 ± 3,0	0,354
6. saat RSS	10,5 ± 5,2	12,8 ± 3,7	0,199
12. saat RSS	9,3 ± 5,4	11,3 ± 4,7	0,334
24. saat RSS	8,9 ± 5,5	10,2 ± 4,5	0,548
0. saat OSİ	14,8 ± 4,1	16,1 ± 4,9	0,467
1. saat OSİ	13,4 ± 4,3	14,4 ± 3,4	0,468
2. saat OSİ	13,2 ± 6,3	14,5 ± 4,0	0,522
6. saat OSİ	11,5 ± 5,7	15,2 ± 5,0	0,089
12. saat OSİ	10,4 ± 6,3	13,2 ± 5,8	0,279
24. saat OSİ	10,4 ± 6,3	12,6 ± 7,1	0,465

Veriler Ort ± SS olarak verilmiştir. FiO2: Solunan oksijen fraksiyonu, MAP: Ortalama hava yolu basıncı, RSS: Respiratuar şiddet skoru, OSİ: Oksijen satürasyon indeksi

Tedaviden önce 0. saat FiO2 değerlerinde sağ kalanlar ve eksitus olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,486). Tedavi sırasında bakılan değerlerden, tedavinin 12. ve 24. saatlerinde FiO2 değerlerinin sağkalım durumuna göre gruplar arasında

karşılaştırılmasında, sağ kalanlar ve eksitus olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,169, p=0,302). İnhale NO tedavisinin 1.,2.,6. Saatlerindeki FiO2 değerleri ise, sağ kalanlarda eksitus olanlara göre anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla p= 0,035, p=0,008, p=0,018) (Tablo 17).

Tedaviden önce 0. saat MAP değerlerinde sağ kalanlar ve eksitus olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,980). Tedavi sırasındaki 1., 2., 6., 12. ve 24. saatlerinde MAP değerleri, sağ kalanlar ve eksitus olanlar arasında karşılaştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,538, p=0,645, p=0.663, p=0.976, p=0,828) (Tablo 17).

Respiratuar Şiddet Skoru (RSS) değerlerinin tedaviden önce 0. saatinde sağ kalanlar ve eksitus olanlar arasındaki karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,878). Tedavinin 1., 2., 6., 12. ve 24. saatlerinde RSS değeri azalma eğiliminde olmasına karşın sağ kalanlar ve eksitus olanlar arasındaki karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla, p= 0,685, p= 0,354, p=0,199, p= 0,334, p=0,548) (Tablo 17).

Oksijenasyon Satürasyon İndeksi (OSİ) değerleri tedaviden önce 0. saatinde sağ kalanlar ve eksitus olanlar arasındaki karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,467). İnhale NO tedavisinin 1., 2., 6., 12. ve 24. saatlerindeki OSİ değerleri, sağkalım durumuna göre gruplar arasında karşılaştırıldığında, tüm saatlerde sağ kalanlar arasında daha düşük bulundu. Ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı (sırasıyla- p=0.468, p=0.522, p=0.089, p=0,279, p=0,465) (Tablo 17).

Sağ kalan ve eksitus olan bebeklerin iNO tedavisi sırasında hemodinamik durumlarının karşılaştırması Tablo 18'de verildi.

Tablo 18. İnhale NO tedavisi sonrası sağkalım durumuna göre iNO tedavisi öncesi (0. saat) ile tedavi sırasındaki (1., 2., 6, 12. ve 24. saat) hemodinamik parametreler açısından karşılaştırılması

	Sağkalım		
	Var (n=14)	**Yok (n=14)**	**p**
Kalp tepe atımı (KTA)			
• **0. Saat KTA***	146,7 ± 19,8	151,2 ± 17,2	0,526
• **1. Saat KTA***	147,0 ± 17,8	156,8 ± 18,2	0,163
• **2. Saat KTA***	144,4 ± 21,4	156,6 ± 17,0	0.106
• **6. Saat KTA***	151,4 ± 13,6	150,2 ± 22,8,	0,876
• **12. Saat KTA***	152,1 ± 12,4	162,3 ± 21,3	0,147
• **24. Saat KTA***	160,9 ± 15,4	180,0 ± 74,1	0,355
iNO tedavisi sırasında normotansif olma			
• **0. Saat**	%78,6 (n=11/14)	% 50,0 (n=7/14)	0,115
• **1. Saat**	%78,6 (n=11/14)	%42,9 (n=6/14)	**0,053**
• **2. Saat**	%78,6 (n=11/14)	%50,0 (n=7/14)	0,115
• **6. Saat**	%78,6 (n=11/14)	%38,5 (n=5/13)	**0,034**
• **12. Saat**	%78,6 (n=11/14)	%36,4 (n=4/11)	**0,032**
• **24. Saat**	%78,6 (n=11/14)	%44,4 (n=4/9)	0,094

*Veriler Ort ± SS olarak verilmiştir.

Kalp Tepe Atımı (KTA) değerlerinin genel olarak sağkalım grubunda daha düşük olduğu görülmüş olmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi (sırasıyla p=0,526, p=0,163, p=0.106, p=0,876, p=0,147, p=0,355) (Tablo 18).

Bebeklerin iNO tedavisi başlangıcında 0. saatte, iNO tedavisi esnasında 1., 2., 6., 12. ve 24. saatlerinde kan basıncı değerleri kaydedildi ve sağkalım ile eksitus grupları arasında, tedavi sırasında normotansif kalabilme durumları karşılaştırıldı. Sağ kalan bebeklerin, iNO tedavisi boyunca tansiyon değerlerini koruma eğiliminde olduğu, eksitus olanların ise iNO tedavisi esnasında hipotansiyona sahip olma oranının daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 22). Gruplar arasındaki bu farklılık, özellikle iNO tedavisinin 0., 1., 2. ve 24. saatlerinde anlamlılık düzeyine yaklaşırken, 6. ve 12. saatlerinde istatistiksel olarak anlamlılık gösterdi (sırasıyla p=0,115, p=0,115, p=0,053, p=0,034, p=0,032, p= 0,094) (Tablo 18).

4.3.5. İnhale NO Tedavisi Sonrası Sağ Kalan ve Eksitus Olan Bebeklerin iNO Yanıtlarının Değerlendirilmesi

İnhale NO tedavisinin 1., 2., 6. saatlerindeki tedavi yanıtlılığı (FiO2'de %20 azalma olma veya OSİ'de %20 azalma durumu) değerlendirildi. Tedavinin 1. saatinde tedaviye pozitif yanıt verme oranı sağ kalan ve eksitus olanlar arasında anlamlı farklılık göstermedi. Tedavinin 2. ve 6. saatlerinde tedaviye pozitif yanıt verme oranı, sağ kalanlarda daha fazla görülmekle beraber bu durum sadece tedavinin 6. saatindeki FiO2'de %20 azalma açısından istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,046) (Tablo 19).

Tablo 19. Sağkalım ve eksitus grupları arasında iNO tedavisi yanıtlarının karşılaştırılması.

	Sağkalım		
	Var (n=14)	**Yok (n=14)**	**p**
iNO 1. Saati Yanıtı	%14,3 (n=2/14)	%21,4 (n=3/14)	1,000
• **iNO 1. Saati FiO2 de %20 Azalma**	%7,1 (n=1/14)	%0 (n=0/14)	1,000
• **iNO 1. Saati OSİ %20 Azalma**	%14,3 (n=2/14)	%21,4 (n=3/14)	1,000
iNO 2. Saati Yanıtı	%42,9 (n=6/14)	%21,4 (n=3/14)	0,542
• **iNO 2. Saati FiO2 %20 Azalma**	%42,9 (n=6/14)	%7,1 (n=1/14)	0,077
• **iNO 2. Saati OSİ %20 Azalma**	%35,7 (n=5/14)	%21,4 (n=3/14)	0,678
iNO 6. Saati Yanıtı	%64,3 (n=9/14)	%38,5 (n=5/13)	0,387
• **iNO 6. Saati FiO2 %20 Azalma**	%57,1 (n=8/14)	%15,4 (n=2/13)	**0,046**
• **iNO 6. Saati OSİ %20 Azalma**	%57,1 (n=8/14)	%38,5 (n=5/13)	0,449
6 saat boyunca iNO Tedavisine Yanıt Alınması Durumu	%64,3 (n=9/14)	%35,7 (n=5/14)	0,131

FiO2: Solunan oksijen fraksiyonu, OSİ: Oksijen satürasyon indeksi.

İnhale NO tedavisine 1., 2., 6. saatlerin herhangi birinde yanıt verme durumu sağ kalan ve eksitus olan olgular arasında karşılaştırıldı. Sağ kalanlarda iNO tedavi yanıtı daha yüksek oranda görülmekle beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,131) (Tablo 19).

4.3.6. İnhale NO Tedavisi Sonrası Sağ Kalan ve Eksitus Olan Bebeklerin Klinik Seyir Verileri ve Morbiditelerin Karşılaştırılması

İnhale NO tedavisi sonrasında sağkalım durumuna göre; invaziv MV'de kalış süreleri, tam enteral beslenmeye geçiş günü, hastanede kalış süresi hesaplandı.

İnvaziv MV süresi, sağ kalanlarda ortanca 69 gün (IQR: 23,8–109,5) (min-max: 20-155 gün), eksitus olanlarda 3,9 gün (IQR:1,4-17,2) (min-max:1,5-133 gün) olarak hesaplandı. Tam enteral beslenmeye geçiş günü, sağ kalanlarda ortanca 38 gün (IQR: 25-93,3), eksitus olanlarda 17 gün (IQR: 14,5-19,5) olarak bulundu. Hastanede kalış süresi, sağ kalanlarda ortanca 173 gün (IQR:115-192) (min-max:54-281 gün), eksitus olanlarda ise ortanca 3,9 gün (IQR:1,4-17,2) (min-max:0,5-356) olarak bulundu.

Sağkalım durumuna göre bebekler morbiditeler (EKO kanıtlı PH, RDS, pnömotoraks, PDA, sepsis, BPD, PVL, İVK, Evre 2 ve üstü NEK, Evre 3 ve üzeri ROP ve ROP tedavisi gereksinimi) açısından değerlendirildi. Bu morbiditeler, iNO öncesi dönemde oluşması ve iNO sonrası dönemde oluşması ele alınarak ve ayrı ayrı karşılaştırıldı (Tablo 20). Tekrar iNO tedavisi alma durumu sağ kalanlar ve eksitus olanlar arasında değerlendirildi. Birden fazla iNO tedavisi alma durumu, sağ kalanlar arasında %21,4 (n=3), eksitus olanlar arasında %28,6 (n=4) olarak görüldü, iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=1,000).

Tablo 20. Sağ kalan ve eksitus olan bebeklerin morbiditeler açısından karşılaştırılması.

	Sağkalım		
	Var (n=14)	**Yok (n=14)**	**p**
iNO tedavisi öncesi			
• **RDS**	%92,9 (n=13/14)	%100 (n=14/14)	1,000
• **EKO Kanıtlı PH varlığı**	%35,7 (n=5/14)	%42,9 (n=6/14)	0,699
• **Pnömotoraks**	%7,1 (n=1/14)	%14,3 (n=2/14)	1,000
• **PDA**	%64,3 (n=9/14)	%90,9 (n=10/11)	0,180
• **İVK**	%42, 9 (n=6/14)	%27,3 (n=3/11)	0,677
• **NEK**	%0 (n=0/14)	%7,1 (n=1/14)	1,000
iNO tedavi sonrası			
• **Pnömotoraks**	%21,4 (n=3/14)	%14,3 (n=2/14)	1,000
• **PDA**	%35,7 (n=5/14)	%77,8 (n=7/9)	0,089
• **İVK**	%50 (n=7/14)	%50 (n=5/10)	1,000
• **NEK**	%28,6 (n=4/14)	%7,7 (n=1/13)	0,326
Tüm hastanede kalış süresince			
Erken sepsis	%35.7 (n=5/14)	%35.7 (n=5/14)	1,000
Geç Sepsis	%92.9 (n=13/14)	%100 (n=6/6)	0,502
BPD	%85,7 (n=12/14)	%100 (n=2/2)	1,000
PVL	%35,7 (n=5/14)	%0 (n=0/5)	0,257
ROP Evre-3	%7,1 (n=1/14)	%66,7 (n=2/3)	0,063
Tedavi gerektiren ROP	%14,3 (n=2/14)	%66,7 (n=2/3)	0,121

RSS: Respiratuar distres sendromu, PH: Pulmoner hipertansiyon, PDA: Patent duktus arteriosus, İVK: İntraventriküler kanama, NEK: Nekrotizan enterokolit, BPD: Bronkopulmoner displazi, PVL: Periventriküler lökomalazi, ROP: Prematüre Retinopatisi

İnhale NO tedavisi öncesi morbiditeler; RDS, EKO kanıtlı PH, pnömotoraks, PDA, sepsis, BPD, PVL, İVK, Evre 2 ve üstü NEK, Evre 3 ve üzeri ROP ve ROP tedavisi gereksinimi açısından sağ kalanlar ve eksitus olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=1,000, p=0,699, p=1,000, p=0,180, p=0,677, p=1,000) (Tablo 20).

İnhale NO tedavisi sonrasına ait morbiditelerde pnömotoraks, PDA, İVK, NEK açısından sağ kalanlar ve eksitus olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=1,000, p=0,089, p=1,000, p=0,326) (Tablo 20).

Sağ kalan ve eksitus olan bebekler arasında, hastanede kalış süresince görülen morbiditeler açısından (erken sepsis, geç sepsis, BPD, PVL, tedavi gerektiren ROP) anlamlı fark bulunmadı

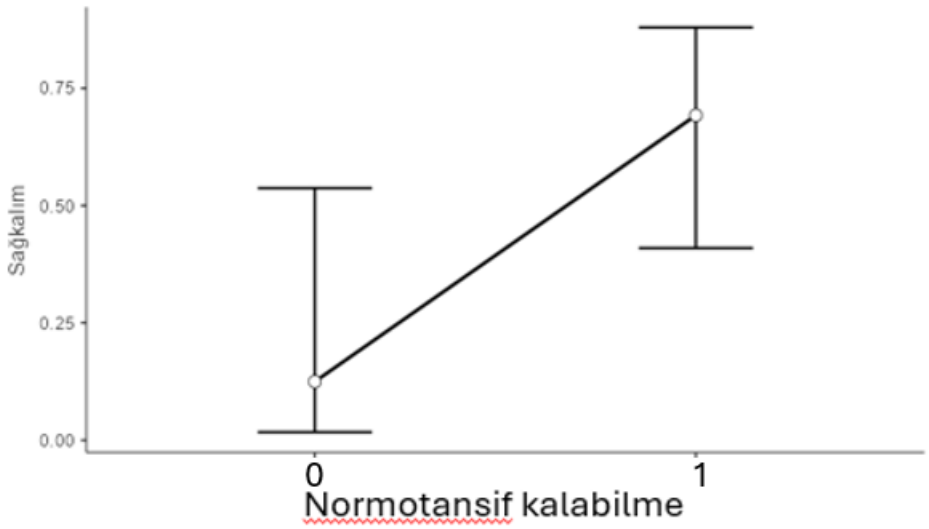
(sırasıyla p=1,000, p=0,502, p=1,000, p=0,257, p=0,121). Sağ kalanlarda ROP Evre-3, eksitus olanlara göre daha az görüldü ancak fark istatiksel anlamlı bulunmadı (p=0,063) (Tablo 20).

4.4. Sağ Kalımla İlişkili Bulguların Multivariate Analiz ile Değerlendirilmesi

İnhale NO tedavisinin 6. ve 12. saatinde normotansif kalabilme durumları, tedavinin 1. 2. ve 6. saatindeki FiO2 değerleri, umbilikal arter kord kan gazı baz açığı değişkenleri multivariate analize tabi tutulduğunda; sağkalımı etkileyen en önemli faktörün tedavinin 6. saatinde kan basıncının normal olması olduğu saptandı. Tedavinin 6. saatinde normotansif olan hastalarda sağ kalımın 15,8 kat (1,4-174,2) arttığı bulundu (aR^2=0,206). Tahmini marjinal ortalamalar Tablo 21'de ve Şekil 6'da sunuldu:

Tablo 21. Tedavinin 6. saatinde normotansif kalma durumunun sağkalıma etkisinin tahmini marjinal ortalamalar tablosu.

	Ortalama Sağkalım Oranı (%95 güven aralığı)
6. saat kan basınçlarına göre sağ kalma ihtimali	
Hipotansif	%12.5 (1.7-53.7)
Normotansif	%69.2 (40.9-88.0)

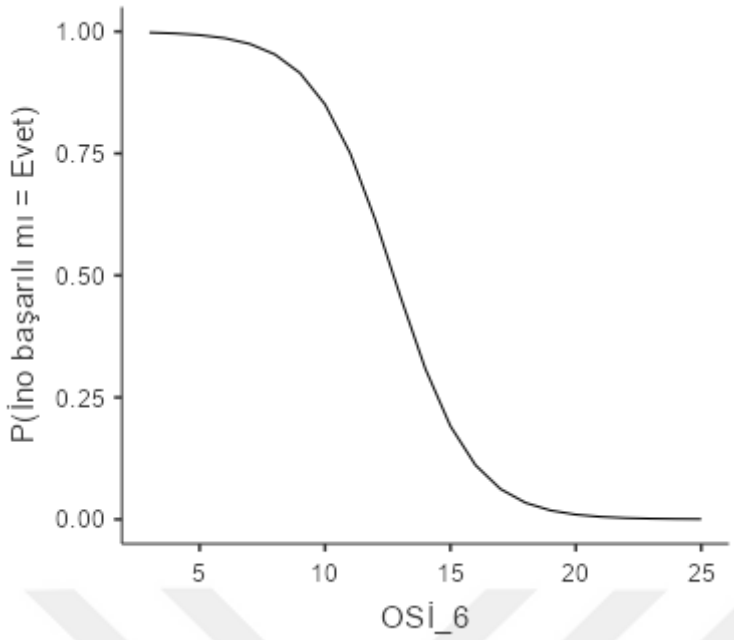


Şekil 6. İnhale NO tedavisinin 6. saatinde normotansif olma durumunun sağkalıma etkisi.

İnhale NO tedavi başarısı ile ilişkili olduğu saptanan 2.,6.,12.,24. saat RSS değerleri, 12. saat MAP değeri, 2.,6.,12.,24. saat FiO2 değerleri, 2.,6.,12.,24. saat OSİ değerleri, 12. saat KTA değeri, multivariate analize tabi tutulduğunda; 6. saat OSİ değeri istatistiksel olarak en anlamlı faktör olarak kaldı (binomial regresyon, R^2McF=0.598) (Tablo 22, Şekil 7, Şekil 8).

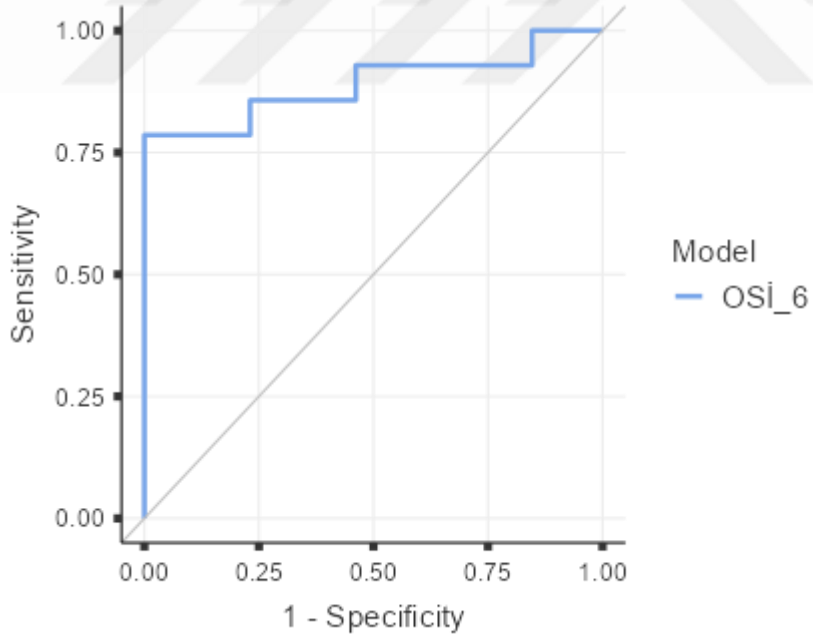
Tablo 22. Tedavinin 6. saat OSİ değerinin ortalama iNO başarısına etkisinin tahmini marjinal ortalamalar tablosu.

6.saat OSİ değeri	**Ortalama iNO başarısı (%95 güven aralığı)**
6.81	%97,8 (56,3-99,9)
12.67	%51,1 (20,1-81,3)
18.52	%2,5 (0-42,7)



Şekil 7. Azalan 6. saat OSİ değerleri ile iNO başarısı olasılığındaki artış.

ROC analizinde 6. saat OSİ değerinin 12'nin altında olması, iNO yanıtlılığını göstermede, 0.89 AUC (0.75-1.00), %78.5 (49.2-95.3) duyarlılık ve %100 (75.3-100) özgüllük ile en etkili cut-off değeri olarak bulundu.



Şekil 8. İnhale NO yanıtını öngörmede 6. saat OSİ için ROC analizi

4.5. iNO Tedavisi Altında Solunumsal Kötüleşen bebeklere Dair Veriler

Çalışmadaki bebeklerin %25'inde (n=7) iNO tedavisi alırken solunum parametrelerinde kötüleşme olduğu saptandı. Bu bebeklerin tedavi esnasındaki kötüleşmeleri değerlendirildi. Kötüleşen bebeklerin, %42,9'unda (n=3) prenatal oligo/anhidramnios, %57,1'inde (n=4) prenatal preeklampsi, %14,3'ünde (n=1) perinatal asfiksi öyküsü vardı.

Bu bebeklerin %28,6'sında (n=2) iNO tedavisinin 1. saatinde kötüleşme oldu:

1. Tedavinin 1. saatinde oksijenasyonu kötüleşen birinci bebek o sırada yaşamının postnatal 65. saatinde olup, iNO 24. saatinde klinik yanıt alındı ve sağkalım ile sonuçlandı. Bu bebekte prenatal oligohidramnios, maternal preeklampsi vardı. İnhale NO aldığı gün kliniğinde konjenital pnömoniye sekonder PH, klinik septik şok, renal yetmezlik ve anüri mevcuttu. İnhale NO tedavisi sonrasındaki 24-48 saat içinde ise trombositopeni ve batın içi hemoraji geliştiği görüldü.
2. Tedavinin 1. Saatinde oksijenasyonu kötüleşen ikinci bebek o sırada yaşamının postnatal 7. saatinde olup, kliniği düzelmedi ve tedavinin yaklaşık 14. saatinde eksitus oldu. PPRM, anhidramnios ve pulmoner hipoplaziye sekonder PH, klinik septik şok tablosunda iken iNO aldı. Tedavinin yaklaşık 8. saatinde iNO dozu 2 katına 40 ppm e çıkıldıktan 6 saat sonra eksitus olduğu görüldü.

İnhale NO altında 2 bebek (%28,6) tedavinin 2. saati içinde solunumsal parametreleri kötüleşti:

1. İnhale iNO tedavisinin 2. saatinde oksijenasyonu kötüleşen birinci bebek o sırada yaşamının postnatal 8. saatindeydi solunumsal kötüleşme ilerleyerek tedavisinin 4.saatinde eksitus ile sonuçlandı. Bu bebeğin prenatal döneminde maternal preeklampsi, SGA, iNO tedavisi esnasında ağır RDS'si mevcuttu.
2. İnhale iNO tedavisinin 2. saatinde oksijenasyonu kötüleşen ikinci bebek o sırada yaşamının postnatal 10. günündeydi. Prenatal dönemde maternal preeklampsi, iNO tedavisinden hemen önce gelişen bilateral pnömotoraksı ve CPR öyküsü mevcuttu. Bilateral pnömotoraks ve CPR sonrasında FiO2 gereksinimi yüksek olması üzerine aynı gün yapılan EKO'da PH saptandığı için iNO başlandı, hastanın tedavi sonrası postnatal 18. gününde PH'u geriledi ve sonraki dönemde sağkalımla sonuçlandı.

İnhale NO tedavisinin 6 saati içinde 3 bebeğin (%42,8) solunumsal parametreleri kötüleşti:

1. Bu bebeklerin birincisi o sırada yaşamının postnatal 8. saatindeydi. İnhale NO tedavisi esnasında koryoamniyonite sekonder PH mevcut olup iNO tedavisine ek olarak iloprost ve sildenafil tedavileri verildi. Hasta kötüleşmesinden iki saat öncesinde taze donmuş plazma ve eritrosit transfüzyonu almıştı. Klinik notunda kliniğinin kötüleşmesinin transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI) olarak değerlendirildiği görülen ve iNO tedavisinin yaklaşık 40. saatinde eksitus olan hastanın inotrop altında uzun süreli hipoksiye sekonder miyokard perfüzyon bozukluğu olduğu saptanmıştı.
2. Tedavinin 6. saatinde oksijenasyonu kötüleşen ikinci bebek o sırada yaşamının postnatal 38. saatindeydi. Prenatal annede ağır preeklampsi öyküsü mevcut olup ağır RDS'ye sekonder akut PH nedeniyle iNO almaktaydı ve tedavinin 6. Saatinde gelişen hipotansiyon eşlik eden solunumsal kötüleşme oldu. Yönetiminde, iNO tedavisine ek olarak milrinon, sildenafil ve iloprost tedavisi eklenen ve inotrop tedavisi alan hastanın sonrasında kliniği düzeldi ve sağkalımla sonuçlandı.
3. Tedavinin 6. saatinde oksijenasyonu kötüleşen üçüncü bebek o sırada yaşamının postnatal 54. saatindeydi. Perinatal asfiksiye sekonder akut PH nedeniyle iNO tedavisi başlandı. EKO'su tedaviden sonra yapılabildi. Üniteye gelişinden beri inotrop ihtiyacı olan hastanın iNO altındaki ilk günkü EKO'da growing patern PDA, hipoksiye sekonder MY mevcuttu. Asfiksiye sekonder biventriküler sistolik fonksiyonlarının ve hemodinamisinin bozulması nedeniyle iNO yanıtının olmadığı düşünüldü. iNO tedavisi altında bakılan EKO'da PDA'da growing paterne dönüşen akım paterni olması aslında iNO'ya yanıtın az da olsa olduğunu düşündürmektedir. İnhale NO tedavisini tamamladıktan sonra nihai kliniği postnatal 27. gününde eksitus ile sonuçlandı.

5. TARTIŞMA

Hipoksik solunum yetmezliği (HSY), preterm bebeklerde hem morbidite hem mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Preterm bebeklerde HSY, yapısal ve fonksiyonel immatürite, postnatal adaptasyona uyumsuzluk, parankimal akciğer hastalığı, PH gibi birçok nedenden kaynaklanabilir. Hipoksik solunum yetmezliğinin yönetimi de zorludur ve altta yatan fizyopatolojiye bağlı olarak hassas bir yaklaşım gerektirir. Bu nedenle tedavi ve yönetiminde ventilasyon stratejilerinin yanı sıra eşlik eden olası pulmoner direnç artışını yenmek için aslında term yenidoğanlarda PH için kullanılan iNO, preterm yenidoğanlarda endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır. İnhale NO pulmoner vasküler yatakta selektif vazodilatasyonu sağlayarak ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu giderir, oksijenasyonun iyileştirilmesini sağlar. Oksijenasyonu düzeltici etkisi ile özellikle term ve 34 GH üzeri pretermlerdeki HSY'de kullanımı önerilmektedir (210,228). Ancak preterm yenidoğanlarda iNO tedavisinin oksijenasyonu iyileştirdiğine, sağkalımı arttırdığına ve morbiditeleri yeterli kanıt düzeyinde önlediğine dair net kanıtların gösterilmemiş olması nedeniyle, yapılan meta-analiz çalışmalarıyla, prematürelerde HSY'de rutin veya kurtarma tedavisi olarak iNO kullanımı önerilmemektedir (18,27,29). Buna rağmen rutin tedavilere dirençli hipoksemisi olan prematürelerdeki HSY'de son çare kurtarma tedavisi olarak endikasyon dışı kullanımı devam etmektedir(30,229). Bu bağlamda, iNO tedavisine olumlu yanıt veren pretermlerde pozitif yanıtla ilişkilendirilebilecek neonatal özellikleri ve altta yatan HSY patolojilerini saptamaya yönelik çalışmalar devam etmektedir, örneğin bazı çalışmalarda iNO tedavisinin erken postnatal dönemde (yaşamın ilk 72 saati) başlanmasının ve altta yatan patofizyolojide PH varlığının olumlu yanıtla ilişkili olduğu bildirilmiştir (16,226).

Bu klinik belirsizliğe yanıt aradığımız retrospektif çalışmada, birincil sonlanım noktamız için iNO tedavisine başlandıktan sonraki OSİ değerlerini tedavi öncesi değerlerle karşılaştırdık. Kohortumuzda iNO tedavisinin OSİ'yi azaltmadaki etkinliğini değerlendirdik ve önceden belirlediğimiz bir kritere göre pozitif yanıt veren bebekleri negatif yanıt verenlerden ayırdık. Hipoksik solunum yetmezliğinde kullanılan iNO tedavisinin pretermlerde ÇDDA bebeklerde başlangıçtan itibaren 24 saat içinde oksijenasyonu anlamlı biçimde iyileştirdiğini gösterdik. Toplam 28 iNO alan hastamızda, HSY şiddetinin önemli bir göstergesi olan OSİ değerlerinin iNO tedavisinden 1, 2, 6, 12, ve 24 saat sonraki değerleri, tedavi öncesi değerine kıyasla anlamlı derecede azaldığını ortaya koyduk (sırasıyla $p=0,039$, $p=0,003$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$).

Özellikle 6. saat OSİ değerinin, iNO tedavisinin başarısını gösteren en etkin belirteç olduğunu saptadık. Ayrıca 6. saatte OSİ'nin 12'nin altında olmasının, %78,5 sensitivite ve %100 spesifisite ile tedavi başarısını yüksek doğrulukla tahmin ettirdiğini gösterdik. Bu sonuç, OSİ'nin erken dönemde oksijenasyon yanıtını öngörmede önemli bir prognostik değer taşıdığını göstermiştir. Buna karşılık, iNO tedavisinin 6.saatinde OSİ değerinin 12'nin üzerinde olduğu bebeklerde ise alternatif tedavi seçeneklerinin daha erken düşünülebileceği sonucuna vardık. Ayrıca bu sonuçlar, klinik olarak HSY şiddetini belirlemede daha önceki çalışmalarda Oİ ile OSİ arasında gösterilmiş olan korelasyonu da desteklemektedir (148,150,151). Slaughter ve arkadaşlarının, HSY nedeniyle EKMO başlanması planlanan ortalama gebelik yaşı 37,9 ± 2,0 hafta olan bebekleri kapsayan retrospektif çalışmasında, Oİ ile OSİ arasında orta düzeyde anlamlı bir korelasyon saptanmış; OSİ >17,41 değerinin EKMO başlatılmasını öngördüğü gösterilmiş ve Oİ'nin OSİ'den Oİ = 1,978 × OSİ − 6,743 denklemi ile tahmin edilebileceği bildirilmiştir (151). Rawat ve arkadaşlarının ≥34 GH olan HSY'li yenidoğanlarda yürüttükleri retrospektif gözlemsel çalışmada, Oİ ile OSİ arasında anlamlı korelasyon saptanmış; pratik kullanım için Oİ = 2 × OSİ denklemi önerilmiş ve OI≥25'e karşılık gelen OSI ≥12,5 eşiğinin %100 duyarlılık ve %99 özgüllük ile şiddetli HSY'yi ayırt etmede güvenilir bir noninvaziv belirteç olduğu gösterilmiştir(148). Çalışmamızda saptanan "6. saat OSİ değerinin 12'nin altında olmasının" iNO tedavi başarısını öngörmesi, literatürde OSİ'nin Oİ'nin yaklaşık yarısına karşılık geldiği yönündeki korelasyonu göz önüne alındığında, "şiddetli HSY tanımı için kabul edilen Oİ≥25 eşik değerinin" altına düşürülebilmesinin başarılması anlamına gelmektedir.

İnhale NO tedavisinin pretermlerdeki HSY'ye ikincil hipoksemide oksijenasyonu iyileştirici etkisi, çalışmamıza benzer şekilde literatürdeki diğer çalışmalarda da gösterilmiştir(16,32,226,230). Tek merkezli retrospektif yürütülen, 22-26 GH ile doğan ve HSY nedeniyle iNO tedavisi alan ileri derece prematüre bebeklerin önemli bir bölümünde oksijenasyon parametrelerinde belirgin bir iyileşme gözlenmiştir(16). Japonya'da 28 GH altındaki pretermlerde yapılan bir çalışmada bebeklerin HSY nedeniyle verilen iNO tedavisi ile OSİ değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı oranda azalma saptanmıştır (32). Kanada'da 32 GH altındaki 362 bebekte yürütülen çok merkezli prospektif gözlemsel bir çalışmada, postnatal ilk üç gün içinde gelişen pulmoner hipertansiyon yönetiminde iNO tedavisi sonrası FiO2 gereksiniminde azalma ve oksijenasyon parametrelerinde iyileşme gözlenmiştir (226). Gebelik yaşı 34 GH altındaki pretermlerde yürütülen gözlemsel meta-analiz çalışmasında, HSY

nedeniyle iNO tedavisi alan preterm bebeklerde, tedavi ile erken dönemde (ilk 6 saat içinde) FiO2 ihtiyacında azalma sonucunda oksijenasyonda iyileşme saptandığı ve bunun daha yüksek sağkalım oranı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (230). Çalışmamız bu konuda ÇDDA bebekler üzerinde de hipoksi yönetiminde olumlu yanıt alınabileceğini göstermesi bakımından önemlidir.

İnhale NO tedavisinin pretermlerde kullanımını destekleyen çalışmalar, tedaviye yanıt alınmasında tedaviye başlama süresinin, altta yatan patogenezin, perinatal faktörlerin önemli olduğunu göstermektedir (16,19,20,226,231,232). Bu nedenle çalışmamızda iNO tedavi başarısını etkileyebilecek faktörleri irdelemek için objektif kriterlere dayalı olarak iNO alan hastalar pozitif yanıtlılar ve negatif yanıtlılar olarak ayrıldı. İnhale NO tedavisine pozitif yanıtlılık için belirlenen "ilk 6 saat içinde %20'lik OSİ azalması" şeklindeki kriteri hastaların %50'si (n=14) karşıladı. İkincil sonlanım noktası olarak, iNO tedavisine yanıt verenler ve vermeyenler arasında perinatal, neonatal karakteristikleri, mortalite ve morbidite sonuçları karşılaştırıldı. Çalışmamızdaki hastaların postnatal iNO başlama yaşının median değeri 1.1 (0.4-13.4) gün olup, çoğunluğu (%67,9) yaşamının ilk 3 günü içinde iNO tedavisini alan bebeklerdi**.** İnhale NO başlama esnasında postnatal yaşı daha küçük olanlar, tedaviye pozitif yanıtlı olanlarda daha fazla olmasına rağmen bu farklılık istatistiki olarak anlamlı değildi (p=0,334). Benzer şekilde postnatal ilk 3 günü içinde iNO alanların pozitif yanıtlılar içindeki oranı, negatif yanıtlılardakine göre daha fazla olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,686). Yapılan çalışmalarda iNO'nun tedavi yanıtı ve sağkalım üzerindeki olumlu etkisinin yaşamın ilk üç gününde iNO verildiğinde görüldüğü belirtilmektedir (16,19,20,226). Ancak yaşamın ilk 3 gününden sonra verilen iNO tedavisinin de pretermler üzerinde oksijenasyonu iyileştirdiği gösterilmiştir(32). Bununla beraber aynı çalışmada, çalışma grubunda iNO başlama yaşı daha erken olanların geç olanlara göre tedavi yanıtının daha iyi olduğunun bulunmuş olması tedaviye erken başlamanın önemini göstermektedir. İlk 3 gün içinde olmasa da erken yaşta başlanan iNO tedavisine yanıtın daha yüksek olması, iNO'nun akciğer dokusunda alveolo-kapiller bariyerden difüzyonunun etkinliğini etkileyebileceği öngörülen ventilatör ilişkili akciğer hasarı oluşmadan tedavinin başlanması ile ilişkilendirilebilir (16,32,159) Literatürdeki bulgulara benzer şekilde çalışmamızda pozitif yanıtlı grubun iNO başlama zamanı negatif yanıtlılara göre daha erken olmakla beraber farkın istatistiki olarak anlamlı bulunmaması, çalışma grubumuzun küçük olması ile açıklanabilir.

Çalışmalarda HSY'nin altında yatan etiyolojilerin iNO tedavisi yanıtlılığında farklılık oluşturduğu görülmektedir (32,226). Postnatal ilk 3 günde gelişen PH ile sonraki yenidoğan sürecinde gelişen PH arasında iNO yanıtı ve mortaliteye etkisinin değerlendirildiği geniş prospektif kohort çalışmasında, erken ve geç dönemde gelişen PH'nin altında yatan birincil etiyolojilerden RDS, pulmoner hipoplazi, kronik akciğer hastalıkları, geç sepsis karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamış ve pozitif iNO yanıtında bağımsız belirleyici olarak öne çıkan altta yatan patoloji sadece postnatal erken PH olmuştur (226). Preterm bebeklerde postnatal geç dönemde gelişen HSY'de iNO yanıtlılığını değerlendiren bir çalışmada, HSY nedenleri olarak pnömoni, BPD, post ligasyon kardiyak sendrom açısından karşılaştırıldığında pozitif yanıtlı ile negatif yanıtlılar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (32). Bizim çalışmamızda da iNO başlanma anındaki altta yatan HSY nedenleri (perinatal hipoksi/ asfiksi, anhidramnios/pulmoner hipoplazi, MAS, ağır RDS, koryoamniyonite ikincil HSY, konjenital pnömoni/pnömoni, pnömotoraks, post ligasyon kardiyak sendrom, gelişmekte olan BPD/BPD) açısından literatürle uyumlu şekilde pozitif ve negatif yanıtlı gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmalarda PH varlığı diğer nedenler ile karşılaştırıldığında iNO tedavisine pozitif yanıt ile ilişkilendirilmiştir (16,20). Gebelik haftası 22 ve 26+6 arasında olan 107 bebekte iNO yanıtlılığı değerlendirilen retrospektif bir çalışmada HSY'nin altta yatan nedenlerinin yanıtlılık grupları arasındaki oranları karşılaştırılmış, iNO başlangıcındaki EKO veya klinik veriler doğrultusunda tanımlanan PH; hemodinamik anlamlı PDA, sepsis/NEK, akciğer hastalıklarına göre iNO tedavisine yanıtlı olanlarda anlamlı olarak daha fazla saptanmış, diğer nedenler arasında ise anlamlı farklılık bulunmamıştır (16). İnhale NO alan 213 preterm bebeğin incelendiği çok merkezli retrospektif bir çalışmada, EKO ile değerlendirilen 73 bebeğin verilerine bakıldığında; EKO kanıtlı PH varlığının GH'den bağımsız olarak pozitif yanıtlılarda anlamlı olarak daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (20). Bu çalışmalardan farklı olarak, Oka ve arkadaşlarının aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yaptığı çalışmada, iNO öncesi EKO kanıtlı PH varlığının, pozitif ve negatif yanıtlı gruplar arasında anlamlı fark oluşturmadığı saptanmıştır (32). Çalışma kriterlerini karşılayan 30 bebek içinden EKO yapılabilen sadece 7 bebek olması ve çalışmanın tasarımı gereği ilk 3 günde PH nedeniyle iNO alan bebeklerin çalışmadan çıkarılmış olması nedeniyle, tedaviye yanıtlı grupta PH fazla bulunmamış olabilir (32). İnhale NO tedavisi alan 35 GH'den küçük klinik PH düşünülen preterm bebeklerde yapılan retrospektif bir çalışmada da pozitif ve negatif yanıtlılar arasında "kesin PH" varlığı açısından çalışmamıza benzer şekilde

anlamlı fark bulunmamıştır (19). Ancak bu çalışmada "kesin PH" tanımı, tedaviden önce veya tedavinin ilk 24 saati içinde yapılan EKO ile PH'nin gösterilmesine ek olarak tedavi öncesi preduktal-postduktal SpO2 farkının %5'ten fazla olması ile tanımlanmış olup "kesin PH" tanımına EKO dışında bir klinik bulgunun da dahil edilmesi bu sonuca yol açmış olabilir. Bizim çalışmamızda EKO kanıtlı PH varlığı iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda daha az saptanmış olup gruplar arasındaki fark istatiksel anlamlı bulunmadı (p=0,053). Çalışmamızda beklenenin aksine, pozitif yanıtlı grupta istatistiki anlamlı olmasa da EKO kanıtlı PH oranının düşük olması, hastaların bir kısmına EKO incelemesinin tedavi başlangıcından önce yapılamayıp izleyen 24 saatlik bir zaman diliminde yapılması ve tedavi yanıtlılığının ilk 6 saat içinde olması nedeniyle PH'nin ekokardiyografik bulgularının saptanamayışıyla açıklanabilir.

Postnatal geçiş döneminde pulmoner vasküler dirençte beklenen düşmenin görülememesiyle gelişen akut PH (yaygın adıyla persistan pulmoner hipertansiyon), pretermlerin erken dönemdeki en önemli HSY nedenlerinden biri olup, PH yönetiminde etkisini pulmoner vazodilatasyon üzerinden gerçekleştiren iNO'ya tedavi yanıtı alınması, patofizyoloji ile yanıtın korele olduğunu gösterebilir. Bu nedenle literatürdeki geniş örneklemli çalışmaların çoğunluğunda HSY'nin altta yatan etiyolojisinin PH ilişkili olduğu, preterm bebeklerde iNO tedavi kararını verirken göz önünde tutulmalıdır (16,20,226)

İnhale NO'nun tedaviye pozitif yanıtını etkileyebilecek perinatal faktörlerden biri doğum ağırlığıdır. Çalışmamızda iNO tedavisine pozitif yanıt olanlarda doğum ağırlığı ortalama 787.8± 252,3 gram olarak bulunmuştur ve bu ortalama, negatif yanıtlı olanlarda olan doğum ağırlığı ortalamasına (681,1 ± 207,3 gram) göre daha yüksek olsa da anlamlı fark oluşturmamıştır. Pulmoner hipertansiyon (PH) nedeniyle iNO tedavisi verilen preterm ve term bebeklerin dahil edildiği bir çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde doğum ağırlığı pozitif yanıtlılarda 2525 ± 790 gram olarak bulunmuştur ve bu ortalama, negatif yanıtlı olanlarda olan doğum ağırlığı ortalamasına (2100 ± 1253 gram) göre daha fazla saptanmakla beraber bu çalışmada bu fark anlamlı sonuçlanmıştır (231). Doğum ağırlığı arttıkça klinik yanıtın daha iyi olması beklenen bir durum olabilir. Ancak iNO tedavisinin pretermlerdeki oksijenasyon üzerindeki etkisini inceleyen başka bir çalışmada ise tedaviye pozitif yanıtlı olanlarla [ortanca (IQR): 602 (469–807)] negatif yanıtlılar [ortanca (IQR): 706 (530–825)] arasında doğum ağırlığı açısından fark bulunmamıştır (32). Başka bir retrospektif kohort çalışmada ise, 35 GH altında iNO yanıtının kısa ve uzun dönemdeki etkileri değerlendirilmiş ve yanıt verenler ile vermeyenlerin doğum ağırlığı ortalaması birbirine yakın sonuçlanmakla beraber, bu durum

erken PH grubu içinde (postnatal ilk 3 gün) bakıldığında, pozitif yanıtlı olanlarda doğum ağırlığı ortalaması (1088 ± 372 gram), yanıt vermeyenlerdekine göre (1384 ± 596 gram) anlamlı olarak daha düşük sonuçlanmıştır(19).

Çalışmamızda doğum ağırlığı GH'a göre değerlendirildiğinde, SGA olmak tedaviye negatif yanıtlı olanlarda daha fazla çıkmış ve bu durum anlamlılık düzeyine yaklaşmıştır. Literatürde SGA, PH görülme riskini arttıran bir faktör olarak gösterilmiştir (174,233). SGA olarak doğmaya yol açan faktörler aynı zamanda fetüste utero-plasental yetmezlik nedeniyle reaktif pulmoner vazokonstriksiyona, endojen NO sentezinin azalmasına, yüksek PVR ile doğmasıyla bebekte akut PH görülmesine neden olabilir(234) Çalışmalarda SGA ile PH gelişme riski arasındaki ilişki gösterilmiştir(233). Bu yüzden, SGA bebeklerde daha sık görülmesi beklenen postnatal erken PH' ye bağlı HSY'de, iNO'nun vazodilatasyon etkisi nedeniyle tedaviden fayda görmeleri beklenebilir. Ancak bu öngörünün tersine, bizim çalışmamızda negatif yanıtlılarda SGA olma durumu anlamlılık göstermese de daha yüksek oranda bulunmuştur. Bu bulguyla paralel olarak çalışmamızda, negatif yanıtlı grupta istatiksel anlamlı bir şekilde maternal hipertansiyon varlığı da daha fazla bulunmuştur. İntrauterin dönemde utero-plasental dolaşımı olumsuz etkileyen durumların fetüste hipoksiye neden olduğu bilinmektedir (235,236). Çünkü maternal HT, preeklampsi gibi prenatal dönemde başlayan uzun süreli kronik intrauterin stres, bir yandan fetal büyüme kısıtlılığı ve/veya SGA oluştururken bir yandan da kronik hipoksemi maruziyetine sekonder pulmoner vasküler rezistansı artırır (174,235,237,238). Bu etkisini muhtemelen hem pulmoner vazokonstriksiyon hem de olası pulmoner vasküler yeniden yapılanma (remodelling), vasıtasıyla oluşturmaktadır. Bu gözlemle tutarlı olarak, daha önceki insan çalışmaları, ortam hipoksisi, artmış pulmoner vasküler reaktivite nedeniyle yetersiz oksijenlenmenin, pulmoner basıncın sürekli olarak yükselmesine yol açabileceğini ve PH ile sonuçlanabileceğini göstermektedir (174,237). Hipoksinin bu konudaki rolünü destekleyen çok sayıda deneysel hayvan çalışması, perinatal hipoksinin pulmoner vasküler yeniden yapılanmaya (remodelling), pulmoner hipertansiyona, sağ ventrikül hipertrofisine neden olduğunu, pulmoner arter medial kalınlığını artırdığını (234,239) ve geri dönüşümsüz alveoler basitleşmeye yol açtığını göstermiştir(240). Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada maternal preeklampsili fetal büyüme kısıtlılığı olan bebeklerde fetal hipoksiye sekonder yüksek antianjiojenik sFlt1 seviyeleri postnatal EKO ile gösterilen pulmoner hemodinamikler ve PH bulguları ile pozitif ilişkili bulunmuş ve maternal preeklampsinin fetal hipoksiyi arttırarak yenidoğanda PH riskini artırdığına dikkat çekilmiştir (174). Ek olarak, pulmoner

anormalliklerin, sadece fetal büyüme kısıtlılığı olan preeklampsili anne bebekleriyle sınırlı olduğu da belirtilmiştir. Böylece, maternal preeklampsinin fetal büyüme kısıtlılığını, fetal hipoksiyi ve antianjiojenik faktörleri artırma etkisinin, özellikle yüksek rakımlarda pulmoner dolaşımın normal gelişimini engelleyebileceği, bunun da olumsuz neonatal pulmoner vasküler sonuçlara yol açabileceği ortaya koyulmuştur. Bu sebeple tek başına iNO'nun SGA'lı bebeklerde pulmoner basıncı düşürmede yeterli olamayacağı düşünülmüştür. Ayrıca maternal HT gibi pulmoner vasküler remodeling yaparak PH riskini arttıran faktörler, sadece postnatal erken PH gelişimi ile ilişkili olmayabilir; yaşamın ileri döneminde EKO ve/veya sağ kalp kateterizasyonu ile PH tanısı almış çocuk ve yetişkinleri değerlendiren bir çalışmada, prematüre doğumun PH riskini 4,48 kat artırdığı ve maternal HT'nin PH için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (233).

Çalışmamızda maternal enfeksiyonu olan bebeklerin iNO tedavisine pozitif yanıt alınanlarda istatiksel anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,025). Yenidoğanlarda sepsis, bakteriyel endotoksinler aracılığı ile reaktif pulmoner vazokonstriksiyona neden olarak PVR'de artış ve akut PH gelişmesine neden olabilmektedir (241). Bu nedenle bu bebeklerde iNO tedavisi yanıtı da daha fazla görülmüş olabilir. Ancak intrauterin dönemde maruz kalınan maternal enfeksiyon ve postnatal gelişmiş olan sepsis, yenidoğan akciğerleri üzerinde farklı patofizyolojik etkiye sahip olabilir. Çalışmamızda erken ve geç sepsis oranları ile yanıtlılık grupları arasında bir fark bulunmamıştır. Bununla beraber literatürde, iNO yanıtlı olanlarda intrauterin maternal enfeksiyonun daha yüksek olduğunu gösteren bir çalışma da bulunamamıştır.

Pretermlerde HSY yönetiminde iNO tedavisi uygulamasına pozitif yanıtla ilişkilendirilen perinatal faktörlerden biri, PPROM ve oligo/anhidramnios varlığıdır (232,242). 2015 yılında yapılan bir çalışmada, ÇDDA'lı PPROM ve oligohidramniosu olan, HSY sebebiyle iNO tedavisi alan bebeklerde, tedavi öncesine göre tedaviden 1. ve 24. saat sonrasındaki Oİ'nin belirgin düzeldiği gösterilmiştir (242). Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde iNO doz karşılaştırılmasının yapıldığı çok merkezli geniş bir çalışmanın, PPROM, oligohidramnios ve pulmoner hipoplazi şüphesi olan bir alt kümesinin tekrar gözden geçirilmesinde, iNO tedavisi alan 6 bebekle, plasebo alan 6 bebek karşılaştırıldığında, tedavi alan spesifik grupta istatiksel olarak anlamlı olmasa da iNO'nun oksijenlenmeyi iyileştirdiği, şiddetli İVK veya PVL'yi artırmadan BPD ve ölüm oranını azalttığı gösterilmiştir; bu durum iNO'nun pulmoner vasküler remodeling gelişimini ve inflamasyonu muhtemel azaltıcı etkisi ile açıklanmıştır(232).

Bu sonuç HSY'li prematüre bebeklerde iNO'nun rutin kullanımından ziyade seçilmiş bazı gruplarda kullanılması açısından destekleyici niteliktedir. Ancak bizim çalışmamızda PPRM ya da oligo/anhidramnios varlığı, iNO tedavisine pozitif ve negatif yanıt alınan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Benzer şekilde, Oka ve arkadaşlarının çalışmasında da 30 preterm bebekte PPROM varlığının iNO tedavi yanıtı açısından pozitif ve negatif yanıtlı gruplar arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı bildirilmiştir (32). Bununla birlikte söz konusu çalışmada, çalışmamızdan farklı olarak oligohidramnios pozitif yanıtlı grupta anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmıştır (32). Ancak bizim çalışmamıza benzer şekilde, bu çalışmanın da örneklem grubu küçük ve maruz kalınan PPROM süreleri bilinmemektedir. Genel olarak çalışmaların metodoloji ve tasarımlarının farklı olmasının ve çalışma gruplarının küçük örneklemden oluşmuş olmalarının sonuçlarda farklılık oluşturabileceği düşünülmüştür.

Hipoksik solunum yetmezliğinde (HSY) oluşan hipoksi ve ayrıca PH varlığında sağ kardiyak yüklenme nedeniyle artan sempatik yanıt neticesinde oluşan taşikardi, HSY'de ve/veya PH'de görülebilecek bir klinik bulgudur (243,244). PH ile taşikardi arasındaki ilişkinin incelendiği, KTA'nın PH'nin noninvaziv klinik göstergelerinden biri olarak kullanılabileceği hipotezi üzerine yapılan bir çalışmada taşikardi ile PH'nin şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (244). Bizim çalışmamızda KTA düzeyleri, tedavi öncesinde ve tedavinin 12. saatinde iNO tedavisine negatif yanıtlı olanlarda, pozitif yanıtlı olanlara göre daha yüksek bulundu. Bu sonuç, iNO tedavisi öncesinde veya tedavi sırasında oksijenasyon parametrelerinin yanı sıra taşikardik olma durumunun da bebeklerde iNO'ya yanıtın negatif göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamıza benzer şekilde, başka bir çalışmada da iNO tedavisi ile KTA'da düşüşün görüldüğü belirtilmiştir ancak bu çalışmada fark, pozitif ve negatif yanıtlılar arasında anlamlı değildi (245). İnhale NO, KTA'yı düşürücü etkisini hem oksijenizasyonu ve dolayısıyla hemodinamiyi iyileştirerek hem de sağ ventrikül yükünü azaltarak sağlayabilir. Yakın zamanda yapılmış çalışmalarda iNO etkisinin yenidoğanlarda KTA üzerindeki etkisinin değerlendirildiğine rastlanılmamıştır. Çalışmamızda bununla beraber tedavinin 24. saatindeki KTA düzeyleri arasında anlamlı olmasa da tedavi başlangıcına göre her iki grupta da KTA'da artış olduğu görüldü. Nitrik oksitin (NO) hayvan deneylerinde cGMP yolağı üzerinden miyokardda hiperpolarizasyonu uyararak sinüs taşikardisi yapıp KTA'yı arttırabildiği gösterilmiştir. Bu çalışma, çalışmamızdaki yenidoğanlarda tedavinin 24. saatteki KTA'daki artışın fizyopatolojik zeminini açıklayabilir (246).

İnhale NO tedavisine yanıtın göstergesi olan tedavi sırasındaki oksijenasyondaki düzelmenin

yanı sıra hastanın normotansif seyretmesi de hemodinamik stabilitesini koruyabilmesi anlamında diğer bir düzelme göstergesi olabilir. Çalışmamızda iNO tedavisi ile hastaların, tedavinin verildiği ilk 24 saatindeki kan basınçları değerlendirildiğinde, pozitif yanıtlı olanlarda normotansif durumun daha fazla iken negatif yanıtlılarda ise hipotansiyonun ve inotrop ihtiyacının daha fazla olduğu saptandı (sırasıyla p=0,430, p=0,246, p=0,430, p=0,182, p=0,327, p=0,304). Gruplar arasındaki fark anlamlılık düzeyine ulaşmamış olsa da bu sonuç tedavi esnasında oksijenasyon parametrelerinin olduğu gibi, hemodinamik parametrelerinin eğiliminin takibinin de tedavi yanıtı açısından önemli olduğunu gösterir. Literatürde tedavi yanıtları ile ilişkili faktörlerin de değerlendirildiği bir çalışmada tansiyon düzeyi ile tedavi yanıtları arasında ilişki bulunmamıştır(16). İnhale NO tedavisinde sistemik etkinin sınırlı olması nedeniyle tansiyon üzerinde doğrudan etkisinin olması da beklenmeyebilir. Ancak iNO'nun pulmoner direnç üzerindeki olumlu etkisi sonucunda, sağ ventrikül ard-yükünün azalması ve pulmoner kan akımının artmasıyla sol ventrikül ön-yükünün artması neticesinde kardiyak debinin artması gibi dolaylı sonuçlar beklenebilir. Buna paralel olarak klinik yanıtın, kardiyak fonksiyonu daha iyi ve bazal hemodinamisi stabil olan bebeklerde daha iyi olması da beklenebilen bir sonuçtur (247).

Prematüre retinopatisi (ROP) gelişimi, yüksek konsantrasyonlarda ve/veya uzun süreli oksijen tedavisi almak ile ilişkisi gösterilmiş bir morbiditedir. Oksidatif stresin neden olduğu patofizyolojik mekanizmalar altta yatan nedeni oluşturmaktadır. Prematürelerde uzun süreli O2 desteği gereksinimi, retinal vasküler gelişimi bozarak retinopati gelişimine neden olur. Pretermlerde önemli bir hipoksi nedeni olan PH tanısını alan ÇDDA bebeklerde, ROP sıklığının arttığı ve iNO tedavisi alan bebeklerde ise ROP'un daha az görüldüğü gösterilmiştir (248). Çalışmamızda Evre-3 ROP ve tedavi gerektiren ROP sıklığı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da pozitif yanıtlı olanlarda literatürü destekleyecek şekilde daha düşük oranda görülmüştür. Bu durum, iNO tedavisi ile oksijenasyonda düzelme sonrasındaki YYBÜ takiplerinde daha düşük FiO2 gereksinimiyle beraber oksidatif strese daha az maruz kalmalarını sağlamış olması ile ilgili olabilir. Çalışmamızdaki örneklemdeki bebek sayısının azlığı, sonucun anlamlılık düzeyine ulaşmasını engellemiş olabilir. İnhale NO tedavisine yanıtta etki eden faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde tedaviye yanıt olanlarda tedavi gereksinimi olan ROP oranı daha düşük bulunmuştur (16). Bu çalışmada ayrıca iNO tedavisine pozitif yanıtlılarda pozitif basınçlı ventilasyona maruz kalınan süre de daha kısa bulunmuş olup bu durum, iNO yanıtlılarda dolaylı yoldan evre-3 ROP ve tedavi gerektiren ROP'un daha

azalmasıyla açıklanabilir. Ancak BPD'li veya gelişmekte olan BPD'li bebeklere postnatal 2. haftadan itibaren HSY nedeniyle iNO verildiği bir çalışmada, ROP açısından tedaviye pozitif yanıt verenler ile negatif yanıt verenler arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir(32). Bu sonuç, çalışmada nispeten daha geç bir kronolojik yaşta iNO başlanması ile ilgili olabilir. Ayrıca bu çalışmada ROP verileri evrelenmeden verildiğinden, çalışmada tedavi gerektirmeyen takip altındaki düşük riskli ROP oranlarının gruplar içindeki yüzdesinin bilinmemesi daha fazla yorum yapmayı güçleştirmektedir.

Çalışmamızda iNO tedavisi sonrası oksijenasyon parametrelerinin düzeyleri, sağ kalan ve eksitus olan bebekler arasında anlamlı farklılıklar göstermiştir; sağ kalanlarda tedavinin oksijenasyonu iyileştirici etkisi belirgin olarak daha fazla görülmüştür. Bu etki FiO2 gereksiniminin, tedavinin 1., 2. ve 6. saatlerinde anlamlı olarak azalması şeklinde kendini göstermiştir (sırasıyla p=0,035, p=0,008, p=0,018). Tedavinin 6. saatinde ise tedavi başlangıcına göre "FiO2'de %20 ve daha fazla azalma olması" durumu sağ kalanlarda anlamlı şekilde daha fazla olarak görülmüştür (p=0,046) ve tedavi altındaki pretermlerde iyi prognozu öngörmeyi destekleyebilir. Bununla beraber OSİ değerleri, sağ kalanlarda tedavinin 24 saat içindeki değerlendirme noktaları olan 1., 2., 6., 12. ve 24. saatlerinde daha düşük olsa da istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (sırasıyla p=0,467, p=0,468, p=0,522, p=0,089, p=0,279, p=0,465). Bu durum, bebeklerin HSY etiyolojilerinin ardında farklı akciğer hastalıkları patolojilerinin bulunması nedeniyle, OSİ değerinin hesaplanmasında önemli olan MAP'ı belirleyen ventilatör parametreleri (Konvansiyonel MV'de PİP, PEEP, akım, frekans, İT; HFO'da MAP) arasında belirgin farklılık saptanmamış olmasından kaynaklanmış olabilir. Tedavinin 6. saatindeki OSİ değeri ise sağ kalanlarda eksitus olanlara göre daha düşük bulunmuş; p değeri anlamlılığa yaklaşmıştır (p=0,089). OSİ değeri, MAP ihtiyacı yakın ilişkili olduğundan, bebeğin iyileşmesine paralel olarak FiO2 değişiklikleri daha hızlı yapılırken, muhtemelen MAP'ı etkileyen PİP, PEEP, frekans ve İT gibi parametrelerinin daha geriden değiştirilmesi nedeniyle, OSİ'nin azalması için gereken süre FiO2'ye kıyasla daha uzun olabilir. İnhale NO tedavi yanıt kriterlerini karşılayan bebeklerin oranı, sağ kalanlarda daha fazla gözlense de bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır (p=0,131). Oka ve arkadaşlarının 29 preterm bebekte iNO'nun etkinliğini değerlendirdiği çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde oksijenasyon iyileştirilmesinde yanıt alınmış olsa da pozitif ve negatif yanıtlı gruplar arasında mortalite açısından anlamlı fark bulunmamıştır(32). Bununla birlikte, bu çalışmanın da örneklem grubu çalışmamız gibi küçük olduğundan, iNO

yanıtlılığının mortaliteye etkisinin gösterilmesi için daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır. Nitekim PH nedeniyle HSY yaşayan preterm bebeklere iNO tedavisi verildiği ve iNO'nun sağkalım üzerindeki etkisinin incelendiği çalışmalarda tedaviye yanıt verenlerde ölüm oranının azaldığı, sağkalımın arttığı gösterilmiştir (12,19,226,229). Buna paralel olarak, 4080 yenidoğanı kapsayan bir meta-analizde yenidoğanlarda iNO tedavisinin BPD insidansını azalttığını (RR: 0,92; %95 GA: 0,86-0,98), kısa vadeli (intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi gibi) ve uzun vadeli nörolojik sonuçların (Bayley zihinsel gelişim indeksi <70, serebral palsi ve nörogelişimsel bozukluk dahil) riskini artırmadan ölüm veya BPD'nin birleşik sonucunu da azalttığı (RR: 0,94; %95 GA: 0,90-0,98) ve sepsis, pulmoner kanama, nekrotizan enterokolit ve semptomatik PDA gibi diğer neonatal komplikasyonları önemli ölçüde etkilemediği gösterilmiştir (249).

Bizim çalışmamızda sağkalımı destekleyen en güçlü değişkenin iNO yanıtından ziyade tedavi sırasındaki hemodinamik stabilite olduğu görülmüştür. İnhale NO tedavisinin 6. ve 12. saatlerinde normotansif kalabilmenin sağ kalanlarda anlamlı olarak daha fazla olması ve 6. saatte normotansif olan bebeklerde sağkalımın 15,8 kat artmış bulunması sistemik perfüzyonun hipoksemik pretermlerde prognoz üzerinde önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Literatürde de benzer şekilde iNO'ya verilen oksijenasyon yanıtının ya da başlangıç Oİ değerinin sağkalımı tek başına belirlemediği, hipotansiyonun yanıttan bağımsız mortaliteyi etkileyen bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiştir (229).

Mortalitenin yanı sıra erken dönemde iNO alan bebeklerde BPD gelişiminin de daha az olduğu gösterilen çalışmalarda iNO başlangıç zamanı, bazı çalışmalarda postnatal ilk bir hafta, bazı çalışmalarda postnatal ilk üç gündür (16,19,229,249). BPD gelişiminin önlenmesi amacıyla rutin kullanımı için güvenilir güçlü kanıtlar bulunmadığı belirtilmekle beraber (29,169) BPD'nin önlenmesi; iNO başlama yaşı (<3 gün), başlama dozu (>10 ppm), tedaviye başlama öncesi akciğerin barotravma maruziyetinin derecesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (16,249). BPD için uzun mekanik ventilasyon süresi bilinen bir risk faktörüdür. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da iNO sonrası pozitif yanıt alınan bebeklerde hem BPD oranı hem de BPD gelişiminde risk faktörü olan invaziv MV süresi istatistiki anlamlı olmasa da daha az bulunmuştur (sırasıyla p=0,475, p=0,365).

Sonuç olarak, HSY hassas ve yüksek riskli olan ÇDDA bebeklerde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Şiddetli HSY yaşayan ÇDDA'lı bebeklerde rutin akciğer açıcı ventilasyon

stratejilerine rağmen dirençli hipoksinin düzeltilmesinde iNO tedavisinin kullanılması konusunda seçici olunmalı ve kurumsal protokoller oluşturulmalıdır. İnhale iNO kararı verilirken, mümkün olan en kısa sürede ekokardiyografi kanıtlarıyla klinik bulgular birleştirilerek ventilatör ilişkili akciğer hasarının yaygınlaşmadan özellikle postnatal erken dönemdeki HSY'lerde iNO tedavisi seçeneği düşünülmelidir. Literatürdeki ÇDDA'lı bebeklerde HSY yönetiminde iNO tedavisi için hasta seçimi ve tedavinin etkinliği konusunda çalışmalar arasında farklılıklar olduğundan çalışmamızda ÇDDA bebeklerin iNO tedavisine yanıt verip vermediği, pozitif yanıt verenlerdeki öne çıkan faktörler, yanıtlılık durumunun mortalitede fark oluşturup oluşturmadığı, iNO alan ÇDDA bebeklerinde sağkalımın öngörülmesinde hemodinaminin önemi kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Ancak çalışmamızdaki küçük örneklem grubu nedeniyle sonuçlarımızın tüm HSY kliniği gösteren prematüre bebeklere jeneralize edilmemesi gerekir. Bu nedenle HSY'nin altında yatan PH'nin patofizyolojik fenotiplerine göre sınıflandırılarak seçilmiş olgularda iNO kullanılmasına yönelik prospektif randomize kontrollü araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları:

Birincisi, postnatal yaşamlarında hipoksik solunum yetmezliği (HSY) gelişen ÇÇDA bebeklerinde iNO kullanımına ilişkin literatürde kanıta dayalı kesin bir protokol bulunmamaktaydı ve tüm tedavi stratejileri, kurum protokolümüze uygun şekilde, o sıradaki sorumlu hekimin takdiriyle belirlenmişti.

İkincisi, çalışmaya alınan bebekler kendi immatür fizyolojileri ve ÇDDA olmaları nedeniyle, HSY'ye ek olarak çoklu komorbiditelere sahip olmalarının iNO yanıtını olumsuz etkileyebileceği düşünülmüş olup; bu durum, iNO tedavisine yanıtsız olan bebeklerde verilerin analizini etkilemiş olabilir. Eksitus açısından da yüksek riskli olan bu grupta iNO tedavisi sonrasındaki ileri döneme ait klinik verilerin ve morbiditelerin tam olarak incelenmesi mümkün olmamıştır.

Üçüncüsü, aynı özelliklere sahip ancak iNO tedavisi almamış bir kontrol grubumuzun olmamasıydı. Bununla birlikte, bu hasta grubunda hastalık şiddetinin yüksek olması ve etik sorunlar nedeniyle plasebo kontrollü bir çalışma yapılmasının zor olduğu düşünülmektedir.

Dördüncüsü, preterm HSY'li hastalarda genellikle diğer rutin tedavi yöntemleri uygulandıktan

sonra son çare olarak kurtarıcı iNO başlanması kararı verildiğinde EKO değerlendirmesinin bazı bebeklerde iNO öncesinde yapılamaması ve/veya iNO başlandıktan saatler sonra EKO yapılabilmesi EKO kanıtlı PH bulgularının zamanında gösterilememesine yol açmış olabilir.

Beşincisi, bu çalışma retrospektif bir gözlemsel çalışma olup, ölçülemeyen karıştırıcı değişken olasılığı, bilgi yanlılığı ve potansiyel eksik veri gibi sınırlılıkları beraberinde getirmiştir.

Son olarak, çalışmamızdaki veriler tek bir merkezden retrospektif olarak küçük bir örneklem grubundan elde edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan yalnızca 28 hastanın iNO tedavisi almış olması nedeniyle bebeklerin postnatal erken ve geç dönem tedavi alan gruplar şeklinde sınıflandırılması mümkün olmamıştır. Benzer şekilde, hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle akut ve kronik pulmoner hipertansiyon patofizyolojik fenotipleri ayrılıp iNO tedavisine pozitif ve negatif yanıtlı olanlar arasında değerlendirilememiştir.

Bununla birlikte çalışmanın en önemli avantajı, HSY gelişen ÇDDA bebeklerde iNO kullanımına ilişkin birçok koşulun analize dahil edilmiş olması ve yenidoğan bebekler içinde daha hassas bir grup olan ÇDDA prematürelerde iNO etkisinin değerlendirilmesidir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda 20 Ekim 2013-31 Mayıs 2025 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi YYBÜ'ye yatırılan postnatal iNO tedavisine ihtiyaç duyan, doğum ağırlığı 1500 gram altında olan 28 prematüre bebeğin verileri retrospektif olarak incelendi.

1. Çalışmaya alınan hastalar, altta yatan HSY nedenleri detaylı incelenerek olası patofizyolojik fenotiplerine göre 23 bebek (%82,1) akut PH, 5 bebek (%17,9) kronik PH olarak sınıflandı. Hastaların bir kısmına iNO başlangıcı öncesinde ekokardiyografik değerlendirme yapılamayıp tedavinin ilk 24 saat içinde EKO yapılabildiği için 28 hastanın sadece 11'inde (%39,3) EKO kanıtlı PH saptanabildi.
2. İnhale NO uygulaması başlandığı sırada hastaların postnatal yaşları ortanca 1,1 gün (IQR: 0,4-13,4; minimum:2,5 saat-maksimum: 227 gün) olarak bulundu.
3. İnhale NO tedavisi sırasında bebeklerin %35,7'sinde (n=10) tedavi sırasında hipotansiyon gelişti. Bebeklerin bir tanesinde iNO almaya sekonder hipotansiyona eşlik eden hemodinamik PDA saptandı.
4. İnhale NO alan bebeklerin %50'si (n=14) eksitus oldu. Eksitus olan 14 bebekten 11'i (%78,6) o sırada iNO tedavisi altındaydı. Bu bebeklerden 4 tanesinde (%28,6) kanama gelişti [1 bebekte (%7,1) İVK, 1 bebekte (%7,1) intraperitoneal kanama, 2 bebekte (%14,2) endotrakeal tüp içinden kanama].
5. İnhale NO tedavisi sırasında bebeklerin maksimum methemoglobin (MetHb) düzeyleri ortanca değeri %3,2 (IQR: 2,5-4,0) idi. Ciddi methemoglobinemi (MetHb> %5) sebebiyle üç bebekte (%5,1, %6,2, %7,3) iNO tedavisi sonlandırıldı.
6. Toplam 28 bebeğin iNO tedavisinden 1, 2, 6, 12, ve 24 saat sonraki OSİ değerleri, tedavinin hemen öncesi OSİ değerlerine kıyasla anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla p=0,039, p=0,003, p<0.001, p<0.001, p<0.001).
7. İnhale NO tedavisi sonrası OSİ azalma oranı, başlangıç değerine kıyasla en az %20 azalmış OSİ olarak tanımlandığında, iNO tedavisinin ilk 6 saati içinde çalışmamızdaki 14 bebekte (%50) tedaviye pozitif yanıt alındığı saptandı.
8. İnhale NO başlama esnasında postnatal yaşı daha küçük olanlar, tedaviye pozitif yanıtlı olanlarda negatif yanıtlılara göre daha fazla olmasına rağmen bu farklılık istatistiki olarak anlamlı değildi (p=0,334).

9. Postnatal ilk 3 günü içinde iNO alanların pozitif yanıtlılar içindeki oranı, negatif yanıtlılardakine göre daha fazla olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,686).
10. Maternal enfeksiyon oranı, iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda negatif yanıtlılara göre istatiksel anlamlı şekilde daha yüksekti (p=0,025).
11. Maternal HT oranı, iNO tedavisine negatif yanıtlı olanlarda pozitif yanıtlılara göre anlamlı şekilde daha yüksek oranda bulundu (p=0,002).
12. Doğumda SGA olmak, iNO tedavisine negatif yanıtlı olanlarda pozitif yanıtlılara göre daha fazla oranda görülse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,058).
13. İnhale NO tedavisi başlangıcından (0. saat) itibaren tedavinin 2., 6., 12., 24. saatinde FiO2 ihtiyacı giderek azaldı. Bu azama, iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda negatif yanıtlılara göre anlamlı olarak daha azdı (sırasıyla p<0,001, p=0,015, p<0,001, p<0,001, p <0,001).
14. İnhale NO tedavisinin 6. ve 12. saat MAP değerleri giderek azaldı ve iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda negatif yanıtlılara göre daha düşüktü (sırasıyla p=0,050, p=0,030).
15. İnhale NO tedavisinin 2., 6., 12., 24. saat RSS değerleri giderek azaldı ve iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda negatif yanıtlılara göre daha düşüktü (sırasıyla p=0,016, p<0,001, p<0,001, p=0.002).
16. İnhale NO tedavisinin 2., 6., 12., 24. saatlerindeki OSİ değerleri giderek azaldı ve iNO tedavisine pozitif yanıtlı olanlarda negatif yanıtlılara göre daha düşüktü (sırasıyla p=0,011, p<0,001, p<0,001, p=0,002).
17. Tedavi başlangıcındaki (0. saat) ve tedavinin 12. saatindeki KTA, iNO tedavisine negatif yanıtlı olanlarda pozitif yanıtlı olanlara göre daha yüksekti (sırasıyla p=0,047, p=0,043).
18. İnhale NO tedavisi 1., 2., 6., 12., 24. saatlerindeki normotansif kalma durumu değerlendirildiğinde, pozitif yanıtlı olanların negatif yanıtlılara göre daha fazla normotansif düzeyde kaldığı görüldü. Ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla p=0,430, p=0,246, p=0,430, p=0,182, p=0,327, p=0,304).
19. İnhale NO öncesi EKO kanıtlı olan PH, gruplar arasında değerlendirildiğinde tedaviye negatif yanıtlı olanlarda daha fazla saptanmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,053).

20. ROP Evre-3 ve tedavi gerektiren ROP sıklığı, pozitif yanıtlı olanlarda negatif yanıtlı olanlarda göre daha düşük olmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla p=0,537, p=0,250).
21. Umbilikal arter kan gazında baz açığı düzeyi sağ kalanlarda daha yüksek saptandı ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,085).
22. İnhale NO tedavisinden 1., 2., 6. saatlerinde ihtiyaç duyulan FiO2 değerleri, sağ kalanlarda eksitus olanlara göre anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla p= 0,035, p=0,008, p=0,018).
23. Sağ kalan bebeklerde eksitus olan bebeklere göre OSİ değerleri iNO tedavisi 1., 2., 6., 12., 24. saatlerinde daha düşük bulundu. Ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı (sırasıyla p=0,468, p=0,522, p=0,089, p=0,279, p=0,465).
24. Sağ kalan bebeklerde iNO tedavisi sırasında normotansif değerde kalabilme, eksitus olanlara göre daha fazlaydı ve iNO tedavisinin 6. ile 12. saatlerinde istatistiksel olarak anlamlılık gösterdi (sırasıyla p=0,034, p=0,032).
25. İnhale NO tedavi yanıtlılığı değerlendirildiğinde, tedavinin 6. saatinde FiO2'de %20 azalma sağ kalanlarda eksitus olanlara göre daha fazlaydı (p=0,046).
26. İnhale NO tedavi yanıtlılığı kriterlerini karşılayan bebekler, sağ kalanlarda daha fazla oranda görüldü ancak anlamlı değildi (p=0,131).
27. ROP evre-3 sağ kalanlarda eksitus olanlara göre daha az görüldü ancak anlamlı değildi (p=0,063).
28. Yapılan ROC analizinde 6. saat OSİ değerinin 12'nin altında olması, iNO yanıtlılığını göstermede, 0,89 AUC (0,75-1,00), %78,5 (49,2-95,3) duyarlılık ve %100 (75,3-100) özgüllük ile en etkili cut-off değeri olarak bulundu.
29. Sağkalımı etkileyen en önemli faktörün tedavinin 6. saatinde kan basıncının normotansif olması olduğu saptandı ve 6. saatinde normotansif olan hastalarda sağkalım 15,8 kat (%95 güven aralığı 1,4-174,2) artmaktaydı. Tedavinin 6. saatinde normotansif olan bebeklerde sağkalım ihtimali %69,2 iken, hipotansif olanlarda %12,5 bulundu.
30. Çalışmadaki bebeklerin %25'inde iNO tedavisi alırken solunum parametrelerinde kötüleşme olduğu saptandı. Bu bebeklerin tedavi esnasındaki kötüleşmeleri değerlendirildi. Kötüleşen bebeklerin, %42,9'unda prenatal oligo/anhidramnios, %57,1'inde prenatal preeklampsi, %14,3'ünde perinatal asfiksi öyküsü vardı. İnhale NO tedavisi esnasında solunumsal parametreleri kötüleşen bebeklerin, %57,1'inde tedavi esnasında başlayan hipotansiyon, %42,8'inde PDA, %14,3'ünde bilateral

pnömotoraks, %57,1'inde tedaviye dirençli PH, %28,6'sında ABY, %71,4'ünde sepsis, %71,4'ünde ağır RDS görüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Singh Y, Lakshminrusimha S. Pathophysiology and Management of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. Clin Perinatol. 2021 Aug;48(3):595–618.

2. Galambos C, Abman SH. Hypoxia and pulmonary artery structure. In: Dakshinamurti S, editor. Hypoxic respiratory failure in the newborn: From origins to clinical management. Boca Raton and London: CRC Press; 2022. p. 68–73. In.

3. Poets CF, Roberts RS, Schmidt B, Whyte RK, Asztalos E V., Bader D, et al. Association Between Intermittent Hypoxemia or Bradycardia and Late Death or Disability in Extremely Preterm Infants. JAMA. 2015 Aug 11;314(6):595.

4. Elsayed Y, Dakshinamurti S. Clinical Evaluation of Hypoxic Respiratory Failure. In: Hypoxic Respiratory Failure in the Newborn [Internet]. Boca Raton: CRC Press; 2021. p. 177–83. Available from: https://www.taylorfrancis.com/books/9780367494018/chapters/10.1201/9780367494018-30

5. Clark RH. The epidemiology of respiratory failure in neonates born at an estimated gestational age of 34 weeks or more. Journal of Perinatology. 2005 Apr;25(4):251–7.

6. Özer E.A. DG, TF, Term Yenidoğanda Solunum Sıkıntısı Tanı, Tedavi ve Korunma Rehberi. Türk Neonataloji Derneği; 2021. 11 p.

7. Pandya S, Baser O, Wan GJ, Lovelace B, Potenziano J, Pham AT, et al. The Burden of Hypoxic Respiratory Failure in Preterm and Term/Near-term Infants in the United States 2011-2015. J Health Econ Outcomes Res. 2019;6(3):130–41.

8. Qian L, Liu C, Zhuang W, Guo Y, Yu J, Chen H, et al. Neonatal respiratory failure: A 12-month clinical epidemiologic study from 2004 to 2005 in China. Pediatrics. 2008 May;121(5).

9. Mohamed AA, Louis D, Surak A, Weisz DE, McNamara PJ, Jain A. Vasopressin for refractory persistent pulmonary hypertension of the newborn in preterm neonates–a case series. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2022;35(8):1475–83.

10. Bohn D et al. Pediatric and Neonatal Mechanical Ventilation: from Basics to Clinical Practice. Rimensberger PC, editor. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. 1185–1265 p.

11. Mitra S KRSPS. Epidemiology and Outcomes of Infants with Hypoxemic Respiratory Failure.In: Hypoxic Respiratory Failure in the Newborn: From Origins to Clinical Management (1st ed.). . Dakshinamurti S (Ed.), editor. CRC Press; 2021. 168–176 p.

12. 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 Nov 1;52(11):1461–8.

13. Giesinger RE, More K, Odame J, Jain A, Jankov RP, McNamara PJ. Controversies in the identification and management of acute pulmonary hypertension in preterm neonates. Vol. 82, Pediatric Research. Nature Publishing Group; 2017. p. 901–14.

14. Golombek SG, Young JN. Efficacy of inhaled nitric oxide for hypoxic respiratory failure in term and late preterm infants by baseline severity of illness: A pooled analysis of three clinical trials. Clin Ther. 2010 May;32(5):939–48.

15. Sharma V, Berkelhamer S, Lakshminrusimha S. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Matern Health Neonatol Perinatol. 2015 Dec 1;1(1):14.

16. Boly TJ, Dagle JM, Klein JM, Rios DR, McNamara PJ, Giesinger RE. Response categorization and outcomes in extremely premature infants born at 22–26 weeks gestation that received inhaled nitric oxide for hypoxic respiratory failure. Journal of Perinatology. 2023 Mar 1;43(3):324–31.

17. Gaddam Bhoomaiah S, Rasiah SV. Outcomes of inhaled nitric oxide in preterm neonates - a five-year experience in a tertiary neonatal centre. Acta Paediatr. 2015 Sep;104(9):880–2.

18. Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017 Jan 3;2017(1).

19. Baczynski M, Ginty S, Weisz DE, McNamara PJ, Kelly E, Shah P, et al. Short-term and long-term outcomes of preterm neonates with acute severe pulmonary hypertension following rescue treatment with inhaled nitric oxide. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2017 Nov;102(6):F508–14.

20. Ahmed MS, Giesinger RE, Ibrahim M, Baczynski M, Louis D, McNamara KP, et al. Clinical and echocardiography predictors of response to inhaled nitric oxide in hypoxic preterm neonates. J Paediatr Child Health. 2019 Jul 8;55(7):753–61.

21. JP K. Pharmacologic Therapies II: Inhaled Nitric Oxide. In:Assisted Ventilation of the Neonate,. 6 ed. Philadelphia. Goldsmith J KE SGKM, editor. Elsevier; 2017. 349–361 p.

22. Konduri GG, Solimano A, Sokol GM, Singer J, Ehrenkranz RA, Singhal N, et al. A Randomized Trial of Early Versus Standard Inhaled Nitric Oxide Therapy in Term and Near-Term Newborn Infants With Hypoxic Respiratory Failure. Pediatrics. 2004 Mar 1;113(3):559–64.

23. Seth SA, Soraisham AS, Harabor A. Risk factors and outcomes of early pulmonary hypertension in preterm infants. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2018 Dec 2;31(23):3147–52.

24. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. Circulation. 2015 Nov 24;132(21):2037–99.

25. Kinsella JP, Steinhorn RH, Krishnan US, Feinstein JA, Adatia I, Austin ED, et al. Recommendations for the Use of Inhaled Nitric Oxide Therapy in Premature Newborns with Severe Pulmonary Hypertension. J Pediatr. 2016 Mar;170:312–4.

26. Cole FS, Alleyne C, Barks JDE, Boyle RJ, Carroll JL, Dokken D, et al. NIH Consensus Development Conference statement: inhaled nitric-oxide therapy for premature infants. Pediatrics. 2011 Feb;127(2):363–9.

27. Askie LM, Ballard RA, Cutter GR, Dani C, Elbourne D, Field D, et al. Inhaled Nitric Oxide in Preterm Infants: An Individual-Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials. Pediatrics. 2011 Oct 1;128(4):729–39.

28. Finer N, Barrington K. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. In: Finer N, editor. The Cochrane Database of Systematic Reviews (Complete Reviews). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2001.

29. Kumar P, Papile LA, Polin RA, Carlo WA, Tan R, Benitz W, et al. Use of Inhaled Nitric Oxide in Preterm Infants. Pediatrics. 2014 Jan 1;133(1):164–70.

30. Ellsworth MA, Harris MN, Carey WA, Spitzer AR, Clark RH. Off-Label Use of Inhaled Nitric Oxide After Release of NIH Consensus Statement. Pediatrics. 2015 Apr 1;135(4):643–8.

31. Hsiao HF, Yang MC, Lai MY, Chu SM, Huang HR, Chiang MC, et al. The Off-Label Use of Inhaled Nitric Oxide as a Rescue Therapy in Neonates with Refractory Hypoxemic Respiratory Failure: Therapeutic Response and Risk Factors for Mortality. J Clin Med. 2019 Jul 27;8(8):1113.

32. Oka S, Nishimura E, Ozawa J, Haga M, Miyahara N, Sakatani S, et al. Therapeutic response of <scp>iNO</scp> in preterm infants with hypoxemic respiratory failure. Pediatrics International. 2023 Jan 10;65(1).

33. Golfar A, Bhogal J, Kamstra B, Hudson-Mason A, Qureshi M, Schmölzer GM, et al. Outcome of Preterm Neonates with a Birth Weight <1,500 g with Severe Hypoxemic Respiratory Failure Rescued by Inhaled Nitric Oxide Therapy and High-Frequency Oscillatory Ventilation. Neonatology. 2017;112(3):274–80.

34. Fitzgerald ML, Xavier R, Haley KJ, Welti R, Goss JL, Brown CE, et al. ABCA3 inactivation in mice causes respiratory failure, loss of pulmonary surfactant, and depletion of lung phosphatidylglycerol. J Lipid Res. 2007 Mar;48(3):621–32.

35. Konduri GG, Sokol GM, Van Meurs KP, Singer J, Ambalavanan N, Lee T, et al. Impact of early surfactant and inhaled nitric oxide therapies on outcomes in term/late preterm neonates with moderate hypoxic respiratory failure. Journal of Perinatology. 2013 Dec 18;33(12):944–9.

36. Preterm birth. In: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Spong CY, (Eds). Williams Obstetrics, 25th Ed, McGraw-Hill Education, 2018: p.803-834.

37. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller A-B, Kinney M,

Lawn J. Born Too Soon Preterm Birth Action Group (WHO). Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. . Reproductive Health 2013; 10 (suppl 1): S2:1-14.

38. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. The Lancet. 2012 Jun;379(9832):2162–72.

39. Ohuma EO, Moller AB, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A, et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. Lancet. 2023 Oct 7;402(10409):1261–71.

40. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. The Lancet. 2008 Jan;371(9606):75–84.

41. Suhag A. Preterm birth prevention in asymptomatic women. In: Obstetric Evidence Based Guidelines. 3rd Ed. Berghella V, editor. CRC Press; 2017. 193–212 p.

42. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, Copper RL, et al. The preterm prediction study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. NICHD MFMU Network. Am J Public Health. 1998 Feb;88(2):233–8.

43. To MS, Fonseca EB, Molina FS, Cacho AM, Nicolaides KH. Maternal characteristics and cervical length in the prediction of spontaneous early preterm delivery in twins. Am J Obstet Gynecol. 2006 May;194(5):1360–5.

44. Fettweis JM, Serrano MG, Brooks JP, Edwards DJ, Girerd PH, Parikh HI, et al. The vaginal microbiome and preterm birth. Nat Med. 2019 Jun 29;25(6):1012–21.

45. Elovitz MA, Gajer P, Riis V, Brown AG, Humphrys MS, Holm JB, et al. Cervicovaginal microbiota and local immune response modulate the risk of spontaneous preterm delivery. Nat Commun. 2019 Mar 21;10(1):1305.

46. Shennan A, Jones B. The cervix and prematurity: aetiology, prediction and prevention. Semin Fetal Neonatal Med. 2004 Dec;9(6):471–9.

47. Lawn JE, Ohuma EO, Bradley E, Idueta LS, Hazel E, Okwaraji YB, et al. Small babies, big risks: global estimates of prevalence and mortality for vulnerable newborns to accelerate change and improve counting. The Lancet. 2023 May;401(10389):1707–19.

48. Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G, Strong KL, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. Lancet Child Adolesc Health. 2022 Feb;6(2):106–15.

49. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK. Births: final data for 2019. National vital statistics reports: from the centers for disease control and prevention, national center for health statistics. National Vital Statistics Reports. 2021;70(2):1–51.

50. Tumukunde V, Medvedev MM, Tann CJ, Mambule I, Pitt C, Opondo C, et al. Effectiveness of kangaroo mother care before clinical stabilisation versus standard care among neonates at five hospitals in Uganda (OMWaNA): a parallel-group, individually randomised controlled trial and economic evaluation. The Lancet. 2024 Jun;403(10443):2520–32.

51. Osterman MJK, Hamilton BE, Martin JA, Driscoll AK, Valenzuela CP. Births: final data for 2021.National Vital Statistics Reports, National vital statistics reports: from the centers for disease control and prevention, national center for health statistics. 2023;72(1):1–53.

52. 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye, 2019: p:129-137.

53. Tezel B. AŞ. Sağlık Bakanlığının Kuruluşunun 100. yılında Türkiye'de Bebek Ölümleri Durum Raporu, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara, 2021. Ankara; 2021.

54. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2024 – Haber Bülteni. Sayı: 13; s. 1. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2025.

55. Binarbasi P, Akin Y, Narter F, Telatar B, Polatoglu E, Agzikuru T. Mortality and morbidity in late-preterm newborns. Turk Pediatri Ars. 2013 Mar 1;48(1):17–22.

56. Bozkurt O, Bagdiken E. Short-term outcomes of very preterm infants in a tertiary level neonatal intensive care unit in southeast region of Turkey. Ann Med Res. 2021;28(2):395.

57. Kavurt S, Baş AY, İşleyen F, Durukan Tosun M, Ulubaş Işık D, Demirel N. Short-term outcomes of extremely low birth weight infants in a tertiary neonatal intensive care unit in Türkiye. Turk J Pediatr. 2023 Jun 25;65(3):377–86.

58. Cnattingius S, Johansson S, Razaz N. Apgar Score and Risk of Neonatal Death among Preterm Infants. N Engl J Med. 2020 Jul 2;383(1):49–57.

59. Watkins WJ, Kotecha SJ, Kotecha S. All-Cause Mortality of Low Birthweight Infants in Infancy, Childhood, and Adolescence: Population Study of England and Wales. PLoS Med. 2016 May;13(5):e1002018.

60. Zeitlin J, Manktelow BN, Piedvache A, Cuttini M, Boyle E, van Heijst A, et al. Use of evidence based practices to improve survival without severe morbidity for very preterm infants: results from the EPICE population based cohort. BMJ. 2016 Jul 5;354:i2976.

61. Soares MJ, Iqbal K, Kozai K. Hypoxia and Placental Development. Birth Defects Res. 2017 Oct 16;109(17):1309–29.

62. Whitsett JA. Genetic disorders influencing lung formation and function at birth. Hum Mol Genet. 2004 Oct 1;13(suppl_2):R207–15.

63. Morton SU, Brodsky D. Fetal Physiology and the Transition to Extrauterine Life. Clin Perinatol. 2016 Sep;43(3):395–407.

64. Gao Y, Raj JU. Regulation of the Pulmonary Circulation in the Fetus and Newborn. Physiol Rev. 2010 Oct;90(4):1291–335.

65. Zhang D, Lindsey SE. Recasting Current Knowledge of Human Fetal Circulation: The Importance of Computational Models. J Cardiovasc Dev Dis. 2023 May 30;10(6):240.

66. van Teeffelen ASP, van der Ham DP, Willekes C, Al Nasiry S, Nijhuis JG, van Kuijk S, et al. Midtrimester preterm prelabour rupture of membranes (PPROM): expectant management or amnioinfusion for improving perinatal outcomes (PPROMEXIL – III trial). BMC Pregnancy Childbirth. 2014 Dec 4;14(1):128.

67. Laube M, Dornis D, Wenzel F, Thome UH. Epidermal growth factor strongly affects epithelial Na+ transport and barrier function in fetal alveolar cells, with minor sex-specific effects. Sci Rep. 2021 Aug 5;11(1):15951.

68. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, Hallman M, Klebermass-Schrehof K, Ozek E, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. Neonatology. 2023;120(1):3–23.

69. Helve O, Pitkänen O, Janér C, Andersson S. Pulmonary Fluid Balance in the Human Newborn Infant. Neonatology. 2009;95(4):347–52.

70. Erickson G, Dobson NR, Hunt CE. Immature control of breathing and apnea of prematurity: the known and unknown. Journal of Perinatology. 2021 Sep 12;41(9):2111–23.

71. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). BMJ. 2012 Dec 4;345:e7976.

72. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics. 2010 Sep;126(3):443–56.

73. Aly S, Qattea I, Kattea MO, Aly HZ. Neonatal outcomes in preterm infants with severe congenital heart disease: a national cohort analysis. Front Pediatr. 2024 Apr 25;12.

74. Pike KC, Lucas JSA. Respiratory consequences of late preterm birth. Paediatr Respir Rev. 2015 Jun;16(3):182–8.

75. Respiratory Morbidity in Late Preterm Births. JAMA. 2010 Jul 28;304(4):419.

76. Duman N. YE. Prematürede Solunum Problemleri ve Yönetimi. Klinik Tıp Pediatri Dergisi. 2017;9(4):1–16.

77. Pramanik AK, Rangaswamy N, Gates T. Neonatal Respiratory Distress. Pediatr Clin North Am. 2015 Apr;62(2):453–69.

78. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. Neonatology. 2017;111(2):107–25.

79. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary Disease Following Respirator Therapy of Hyaline-Membrane Disease. New England Journal of Medicine. 1967 Feb 16;276(7):357–68.

80. Tung YL, Chu SM, Lien R, Fu RH, Hsu KH, Chiang MC, et al. A comprehensive analysis of clinical variables for severe bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants. Pediatr Neonatol. 2025 Feb;

81. JOBE AH, BANCALARI E. Bronchopulmonary Dysplasia. Am J Respir Crit Care Med. 2001 Jun 1;163(7):1723–9.

82. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M, et al. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Sep 15;200(6):751–9.

83. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. JAMA. 2015 Sep 8;314(10):1039.

84. Gilfillan MA, Mejia MJ, Bhandari V. Prevalence, Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia. Res Rep Neonatol. 2024 Jan;Volume 14:1–33.

85. Chow SSW, Creighton P, Chambers GM, Lui K. Report of The Australıan and New Zealand Neonatal Network. Sydney; 2019. .

86. Jensen EA, Edwards EM, Greenberg LT, Soll RF, Ehret DEY, Horbar JD. Severity of Bronchopulmonary Dysplasia Among Very Preterm Infants in the United States. Pediatrics. 2021 Jul 1;148(1).

87. Nakashima T, Inoue H, Sakemi Y, Ochiai M, Yamashita H, Ohga S. Trends in Bronchopulmonary Dysplasia Among Extremely Preterm Infants in Japan, 2003-2016. J Pediatr. 2021 Mar;230:119-125.e7.

88. Dou C, Yu YH, Zhuo QC, Qi JH, Huang L, Ding YJ, et al. Longer duration of initial invasive mechanical ventilation is still a crucial risk factor for moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants: a multicentrer prospective study. World Journal of Pediatrics. 2023 Jun 5;19(6):577–85.

89. Sucasas Alonso A, Pértega Diaz S, Sáez Soto R, Avila-Alvarez A. Epidemiology and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants born at or less than 32 weeks of gestation. Anales de Pediatría (English Edition). 2022 Mar;96(3):242–51.

90. Geetha O, Rajadurai VS, Anand AJ, Dela Puerta R, Huey Quek B, Khoo PC, et al. New BPD-prevalence and risk factors for bronchopulmonary dysplasia/mortality in extremely low gestational age infants ≤28 weeks. Journal of Perinatology. 2021 Aug 24;41(8):1943–50.

91. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB. Nasal CPAP or Intubation at Birth for Very Preterm Infants. New England Journal of Medicine. 2008 Feb 14;358(7):700–8.

92. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012 Nov 14;2012(11).

93. Oei JL, Finer NN, Saugstad OD, Wright IM, Rabi Y, Tarnow-Mordi W, et al. Outcomes of oxygen saturation targeting during delivery room stabilisation of preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2018 Sep;103(5):F446–54.

94. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. New England Journal of Medicine. 2006 May 18;354(20):2112–21.

95. Lodha A, Seshia M, McMillan DD, Barrington K, Yang J, Lee SK, et al. Association of Early Caffeine Administration and Neonatal Outcomes in Very Preterm Neonates. JAMA Pediatr. 2015 Jan 1;169(1):33.

96. AVERY ME. Transient Tachypnea of Newborn. American Journal of Diseases of Children. 1966 Apr 1;111(4):380.

97. Edwards MO, Kotecha SJ, Kotecha S. Respiratory Distress of the Term Newborn Infant. Paediatr Respir Rev. 2013 Mar;14(1):29–37.

98. Gouyon J, Ribakovsky C, Ferdynus C, Quantin C, Sagot P, Gouyon B. Severe respiratory disorders in term neonates. Paediatr Perinat Epidemiol. 2008 Jan 5;22(1):22–30.

99. Dani C, Reali MF, Bertini G, Wiechmann L, Spagnolo A, Tangucci M, et al. Risk factors for the development of respiratory distress syndrome and transient tachypnoea in newborn infants. European Respiratory Journal. 1999 Jul;14(1):155.

100. Persson B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 1998 Aug;21 Suppl 2:B79-84.

101. Clark JM, Hulme E, Devendrakumar V, Turner MA, Baker PN, Sibley CP, et al. Effect of maternal asthma on birthweight and neonatal outcome in a British inner-city population. Paediatr Perinat Epidemiol. 2007 Mar 12;21(2):154–62.

102. Kurl S, Heinonen KM, Kiekara O. The First Chest Radiograph in Neonates Exhibiting Respiratory Distress at Birth. Clin Pediatr (Phila). 1997 May 1;36(5):285–9.

103. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. Pediatrics. 2002 Jul;110(1 Pt 1):143–51.

104. Nogueroles Blanco C, Herranz-Barbero A, Velilla-Aparicio M, Balcells-Esponera C, Teresa-Palacio M, Alsina Casanova M, et al. Risk Factors and Outcomes Associated with Pneumothorax in Very Preterm Infants. Children. 2024 Sep 27;11(10):1179.

105. Ratchada K, Rahman A, Pullenayegum EM, Sant'Anna GM. Positive airway pressure levels and pneumothorax: a case–control study in very low birth weight infants. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2011 Jul 4;24(7):912–6.

106. Kurimoto T, Tokuhisa T, Yara A, Kibe M, Ohashi H, Yamamoto M, et al. Haemodynamic Changes and Mean Airway Pressure Threshold in Extremely Preterm Infants (22–24 Weeks of Gestation) with Tension Pneumothorax. Epub ahead of print. Pre-proof. Resusc Plus. 2025 Apr;100954.

107. Matsushita FY, Krebs VLJ, Carvalho WB de. Association between ventilatory settings and pneumothorax in extremely preterm neonates. Clinics. 2021;76:e2242.

108. Duong HH, Mirea L, Shah PS, Yang J, Lee SK, Sankaran K. Pneumothorax in neonates: Trends, predictors and outcomes. J Neonatal Perinatal Med. 2014 Feb 1;7(1):29–38.

109. Finer NN, Higgins R, Kattwinkel J, Martin RJ. Summary Proceedings From the Apnea-of-Prematurity Group. Pediatrics. 2006 Mar;117(Supplement 1):S47–51.

110. Elder DE, Campbell AJ, Galletly D. Current definitions for neonatal apnoea: Are they evidence based? J Paediatr Child Health. 2013 Sep 28;49(9).

111. Eichenwald EC, Watterberg KL, Aucott S, Benitz WE, Cummings JJ, Goldsmith J, et al. Apnea of Prematurity. Pediatrics. 2016 Jan 1;137(1).

112. Janvier A, Khairy M, Kokkotis A, Cormier C, Messmer D, Barrington KJ. Apnea Is Associated with Neurodevelopmental Impairment in Very Low Birth Weight Infants. Journal of Perinatology. 2004 Dec 1;24(12):763–8.

113. Poets CF. Apnea of Prematurity. In: Principles and Practice of Pediatric Sleep Medicine. Elsevier; 2025. p. 253–62.

114. Hooven TA, Polin RA. Pneumonia. Semin Fetal Neonatal Med. 2017 Aug;22(4):206–13.

115. Respiratory Morbidity in Late Preterm Births. JAMA. 2010 Jul 28;304(4):419.

116. Rangelova V, Kevorkyan A, Raycheva R, Krasteva M. Ventilator-Associated Pneumonia in the Neonatal Intensive Care Unit—Incidence and Strategies for Prevention. Diagnostics. 2024 Jan 23;14(3):240.

117. Kushnareva MV, Keshishyan ES, Balashova ED. The etiology of neonatal pneumonia, complicated by bronchopulmonary dysplasia. J Neonatal Perinatal Med. 2020 Jan 4;12(4):429–36.

118. Syeda A, Reddy L, Ksl Sowmya, Manta S, Ahmed N. A study of risk factors and clinical characteristics of neonatal pneumonia in a tertiary care centre. Int J Contemp Pediatrics. 2023 Jan 24;10(2):227–33.

119. Tusor N, De Cunto A, Basma Y, Klein JL, Meau-Petit V. Ventilator-associated pneumonia in neonates: the role of point of care lung ultrasound. Eur J Pediatr. 2021 Jan 26;180(1):137–46.

120. Hooper SB, te Pas AB, Lang J, van Vonderen JJ, Roehr CC, Kluckow M, et al. Cardiovascular transition at birth: a physiological sequence. Pediatr Res. 2015 May 4;77(5):608–14.

121. Vrselja A, Pillow JJ, Black MJ. Effect of Preterm Birth on Cardiac and Cardiomyocyte Growth and the Consequences of Antenatal and Postnatal Glucocorticoid Treatment. J Clin Med. 2021 Aug 30;10(17):3896.

122. Gupta S, Donn SM. Hemodynamic management of the micropreemie: When inotropes are not enough. Semin Fetal Neonatal Med. 2022 Jun;27(3):101329.

123. Sirc J, Dempsey EM, Miletin J. Diastolic ventricular function improves during the first 48-hours-of-life in infants weighting <1250 g. Acta Paediatr. 2015 Jan;104(1):e1–6.

124. Aly S, Qattea I, Kattea MO, Aly HZ. Neonatal outcomes in preterm infants with severe congenital heart disease: a national cohort analysis. Front Pediatr. 2024 Apr 25;12.

125. Chu PY, Li JS, Kosinski AS, Hornik CP, Hill KD. Congenital Heart Disease in Premature Infants 25-32 Weeks' Gestational Age. J Pediatr. 2017 Feb;181:37-41.e1.

126. Hooper SB, te Pas AB, Lang J, van Vonderen JJ, Roehr CC, Kluckow M, et al. Cardiovascular transition at birth: a physiological sequence. Pediatr Res. 2015 May 4;77(5):608–14.

127. Batton B, Li L, Newman NS, Das A, Watterberg KL, Yoder BA, et al. Evolving blood pressure dynamics for extremely preterm infants. Journal of Perinatology. 2014 Apr 6;34(4):301–5.

128. El-Khuffash AF, McNamara PJ. Neonatologist-performed functional echocardiography in the neonatal intensive care unit. Semin Fetal Neonatal Med. 2011 Feb;16(1):50–60.

129. Kluckow M. Superior vena cava flow in newborn infants: a novel marker of systemic blood flow. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000 May 1;82(3):182F – 187.

130. Barrington K, El-Khuffash A, Dempsey E. Intervention and Outcome for Neonatal Hypotension. Clin Perinatol. 2020 Sep;47(3):563–74.

131. Ybarra M, Selvanathan T, Guo T, Chau V, Branson HM, Ly LG, et al. Hemodynamic Risk Factors for Cerebellar Hemorrhage Presence and Volume in Infants Born Very Preterm. J Pediatr. 2025 May;280:114503.

132. Axelrod DM, Chock VY, Reddy VM. Management of the Preterm Infant with Congenital Heart Disease. Clin Perinatol. 2016 Mar;43(1):157–71.

133. Anderson D, Aragon DC, Gonçalves-Ferri WA, Manso PH, Leal G, Krebs VLJ, et al. Prevalence and Outcomes of Congenital Heart Disease in Very Low Birth Weight Preterm Infants: An Observational Study From the Brazilian Neonatal Network Database. Pediatric Critical Care Medicine. 2021 Jan 6;22(1):e99–108.

134. Ashrafi AH, Mazwi M, Sweeney N, van Dorn CS, Armsby LB, Eghtesady P, et al. Preoperative Management of Neonates With Congenital Heart Disease. Pediatrics. 2022 Nov 1;150(Supplement 2).

135. Coceani F, Baragatti B. Mechanisms for Ductus Arteriosus Closure. Semin Perinatol. 2012 Apr;36(2):92–7.

136. Weinberg JG, Evans FJ, Burns KM, Pearson GD, Kaltman JR. Surgical ligation of patent ductus arteriosus in premature infants: trends and practice variation. Cardiol Young. 2016 Aug;26(6):1107–14.

137. Okulu E, Erdeve O, Arslan Z, Demirel N, Kaya H, Gokce IK, et al. An Observational, Prospective, Multicenter, Registry-Based Cohort Study Comparing Conservative and Medical Management for Patent Ductus Arteriosus. Front Pediatr. 2020 Jul 31;8.

138. Mertens L, Seri I, Marek J, Arlettaz R, Barker P, McNamara P, et al. Targeted Neonatal Echocardiography in the Neonatal Intensive Care Unit: Practice Guidelines and Recommendations for Training. Journal of the American Society of Echocardiography. 2011 Oct;24(10):1057–78.

139. Koksal N, Aygun C, Uras N. Turkish Neonatal Society guideline on the management of patent ductus arteriosus in preterm infants. Turk Pediatri Ars. 2019 Feb 22;53(sup1):76–87.

140. Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I, et al. Failure of Ductus Arteriosus Closure Is Associated With Increased Mortality in Preterm Infants. Pediatrics. 2009 Jan 1;123(1):e138–44.

141. Parkerson S, Philip R, Talati A, Sathanandam S. Management of Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants in 2020. Front Pediatr. 2021 Feb 11;8.

142. Ulrich TJB, Hansen TP, Reid KJ, Bingler MA, Olsen SL. Post-ligation cardiac syndrome is associated with increased morbidity in preterm infants. Journal of Perinatology. 2018 May 16;38(5):537–42.

143. Sılverman WA, Andersen DH. A controlled clinical trial of effects of water mist on obstructive respiratory signs, death rate and necropsy findings among premature infants. Pediatrics. 1956 Jan;17(1):1–10.

144. Downes JJ, Vidyasagar D, Morrow GM, Boggs TR. Respiratory Distress Syndrome of Newborn Infants. Clin Pediatr (Phila). 1970 Jun 1;9(6):325–31.

145. Tanıl K. Akut solunum yetmezliği ve tedavisi. Yıldızdaş RD, Yılmaz HL. Ed. Çocuk Yoğun Bakımı. 2. Baskı, Ankara: Akademisyen Tıp Kitabevi 2018 349 362.

146. Zhang J. Hypoxemic and hypercapnic respiratory failure: Types and differences. J Mol Pathophysiol. 2023;12(3):01.

147. Greenough A, Milner AD. Mechanisms of Respiratory Failure. In: Manual of Neonatal Respiratory Care. Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 635–7.

148. Rawat M, Chandrasekharan PK, Williams A, Gugino S, Koenigsknecht C, Swartz D, et al. Oxygen Saturation Index and Severity of Hypoxic Respiratory Failure. Neonatology. 2015;107(3):161–6.

149. Muniraman HK, Song AY, Ramanathan R, Fletcher KL, Kibe R, Ding L, et al. Evaluation of Oxygen Saturation Index Compared With Oxygenation Index in Neonates With Hypoxemic Respiratory Failure. JAMA Netw Open. 2019 Mar 29;2(3):e191179.

150. Bui-Binh-Bao S, Nguyen Thi D, Hoang Mai L, Do Ho Tinh T, Nguyen TTB. Assessing hypoxic respiratory failure in mechanically ventilated neonates: A comparative study of oxygen saturation index and oxygenation index. PLoS One. 2024 May 30;19(5):e0304278.

151. Slaughter J, Sites J, Ballard H, Bauer J, Schadler A, Severyn N. Comparison of the oxygenation index and the oxygen saturation index as clinical indicators for neonatal ECMO. Front Pediatr. 2025 Jun 24;13.

152. Lakshminrusimha S, Swartz DD, Gugino SF, Ma CX, Wynn KA, Ryan RM, et al. Oxygen Concentration and Pulmonary Hemodynamics in Newborn Lambs With Pulmonary Hypertension. Pediatr Res. 2009 Nov;66(5):539–44.

153. Michelle Baczynski AJDEWeisz. Special Consideration: HRF in the Preterm. In: Dakshinamurti S, ed. Hypoxic Respiratory Failure in the Newborn: From Origins to Clinical Management. 1st ed. CRC Press; 2022:233–237.

154. Chandrasekharan P, Lakshminrusimha S, Chowdhury D, Van Meurs K, Keszler M, Kirpalani H, et al. Early Hypoxic Respiratory Failure in Extreme Prematurity: Mortality and Neurodevelopmental Outcomes. Pediatrics. 2020 Oct 1;146(4).

155. Lakshminrusimha S. The Pulmonary Circulation in Neonatal Respiratory Failure. Clin Perinatol. 2012 Sep;39(3):655–83.

156. Schwartz BN, Hom LA, Von Kohorn I, Becker J, Cuzzi SS, Clarke SEG, et al. Newborn Pulse Oximetry Screening at a Community Hospital: An 8-Year Experience. Pediatrics. 2021 Sep 1;148(3).

157. Jone PN, Ivy DD. Echocardiography in Pediatric Pulmonary Hypertension. Front Pediatr. 2014 Nov 12;2.

158. Gertler R. Respiratory Mechanics. Anesthesiol Clin. 2021 Sep;39(3):415–40.

159. Kalikkot Thekkeveedu R, El-Saie A, Prakash V, Katakam L, Shivanna B. Ventilation-Induced Lung Injury (VILI) in Neonates: Evidence-Based Concepts and Lung-Protective Strategies. J Clin Med. 2022 Jan 22;11(3):557.

160. Nguyen TC, Madappa R, Siefkes HM, Lim MJ, Siddegowda KM, Lakshminrusimha S. Oxygen saturation targets in neonatal care: A narrative review. Early Hum Dev. 2024 Dec;199:106134.

161. Shah SI, Aboudi D, La Gamma EF, Brumberg HL. Respiratory Severity Score greater than or equal to 2 at birth is associated with an increased risk of mortality in infants with birth weights less than or equal to 1250 g. Pediatr Pulmonol. 2020 Dec 25;55(12):3304–11.

162. Huang Y, Yang T, Liang X, Chen Y, Zhou P, Yu Z, et al. Global, regional and national trends in the burden of persistent pulmonary hypertension of the newborn and essentials of its management from 1993 to 2023: a scoping review. Front Pediatr. 2025 Jun 4;13.

163. Thatrimontrichai A, Pakhathirathien P, Praditaukrit M, Maneenil G, Dissaneevate S, Jantarawongpisal P, et al. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in Very Low Birth Weight Infants: Risk Factors and Clinical Outcomes from a Matched Case–Control Study. J Clin Med. 2025 Jul 4;14(13):4759.

164. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. European Respiratory Journal. 2019 Jan;53(1):1801916.

165. Yaşa B, Dinçer E, Babayiğt A, Yılmaz Semerci S, Memur Ş, Sağlam Ö, et al. Yenidoğanlarda Persistan Pulmoner Hipertansiyon Risk Faktörleri, Klinik ve Prognozun Belirlenmesi. Çocuk Dergisi / Journal of Child. 2022 Sep 9;22(2):110–6.

166. Nakanishi H, Suenaga H, Uchiyama A, Kusuda S. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in extremely preterm infants: a Japanese cohort study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2018 Nov;103(6):F554–61.

167. Jain A, Giesinger RE, Dakshinamurti S, ElSayed Y, Jankov RP, Weisz DE, et al. Care of the critically ill neonate with hypoxemic respiratory failure and acute pulmonary hypertension: framework for practice based on consensus opinion of neonatal hemodynamics working group. Journal of Perinatology. 2022 Jan 11;42(1):3–13.

168. Sankaran D, Lakshminrusimha S. Pulmonary hypertension in the newborn- etiology and pathogenesis. Semin Fetal Neonatal Med. 2022 Aug;27(4):101381.

169. Hilgendorff A, Apitz C, Bonnet D, Hansmann G. Pulmonary hypertension associated with acute or chronic lung diseases in the preterm and term neonate and infant. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. Heart. 2016 May;102(Suppl 2):ii49–56.

170. Giesinger RE KJASMPJ. Pulmonary Hypertension Phenotypes in the Newborn. In: Shyamala Dakshinamurti, editor. Hypoxic Respiratory Failure in the Newborn. 1st Edition. Boca Raton and London: CRC Press; 2022. p. 208–15.

171. 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 Jan 1;105(1):14–20.

172. Li B, Qu S, Li L, Zhou N, Liu N, Wei B. Risk factors and clinical outcomes of pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants: A systematic review and meta-analysis. Pediatr Pulmonol. 2024 Dec 23;59(12):3117–29.

173. Zhou R, Zheng YN, Zhang XY, Cheng YY. A Meta-Analysis of the Risk Factors of Persistent Pulmonary Hypertension in Newborns. Front Pediatr. 2021 Oct 29;9.

174. Heath-Freudenthal A, Toledo-Jaldin L, von Alvensleben I, Lazo-Vega L, Mizutani R, Stalker M, et al. Vascular Disorders of Pregnancy Increase Susceptibility to Neonatal Pulmonary Hypertension in High-Altitude Populations. Hypertension. 2022 Jun;79(6):1286–96.

175. Arjaans S, Zwart ElviraAH, Roofthooft M, Kooi EMW, Bos AF, Berger RMF. Pulmonary hypertension in extremely preterm infants: a call to standardize echocardiographic screening and follow-up policy. Eur J Pediatr. 2021 Jun 2;180(6):1855–65.

176. MacKenzie K, Cunningham K, Thomas S, Mondal T, el Helou S, Shah PS, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. Paediatr Child Health. 2020 Jun 10;25(4):222–7.

177. Weismann CG, Asnes JD, Bazzy-Asaad A, Tolomeo C, Ehrenkranz RA, Bizzarro MJ. Pulmonary hypertension in preterm infants: results of a prospective screening program. Journal of Perinatology. 2017 May 16;37(5):572–7.

178. Singh Y, Tissot C. Echocardiographic Evaluation of Transitional Circulation for the Neonatologists. Front Pediatr. 2018 May 15;6.

179. Holmes H, Saini BS, Moir OJ, Darby JRT, Morrison JL, Sun L, et al. Pulmonary Vascular Regulation in the Fetal and Transitional Lung. Clin Perinatol. 2024 Mar;51(1):1–19.

180. Steinhorn RH AS. Persistent Pulmonary Hypertension. . . In: Gleason AC JS editor, editor. Avery's Diseases of Newborn. 10 ed. Elsevier; 2018. p. 768–78.

181. Ghanayem NS, Gordon JB. Modulation of pulmonary vasomotor tone in the fetus and neonate. Respir Res. 2001 Mar 8;2(3):139.

182. Lakshminrusimha S, Keszler M. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. Neoreviews. 2015 Dec 1;16(12):e680–92.

183. Peterson-Carmichael S, Cheifetz I, Storme L. Oxygen supplementation, delivery, and physiologic effects. In: Rimensberger PC, editor. Pediatric and Neonatal Mechanical Ventilation: From Basics to Clinical Practice. Berlin: Springer; 2015. p. 123–129.

184. Bossone E, Rubenfire M, Bach DS, Ricciardi M, Armstrong WF. Range of tricuspid regurgitation velocity at rest and during exercise in normal adult men: implications for the diagnosis of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 1999 May;33(6):1662–6.

185. Kim, O., Kim, J. H., Choi, K. H., Yang, J. H., Park, S. J., & Son, J. H. Correlation of

right heart catheterization with simultaneous echocardiography for the assessment of pulmonary hypertension in patients with severe tricuspid regurgitation. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2025 Jan 29;26.

186. Masuyama T, Kodama K, Kitabatake A, Sato H, Nanto S, Inoue M. Continuous-wave Doppler echocardiographic detection of pulmonary regurgitation and its application to noninvasive estimation of pulmonary artery pressure. Circulation. 1986 Sep;74(3):484–92.

187. Kassem E, Humpl T, Friedberg MK. Prognostic significance of 2-dimensional, M-mode, and Doppler echo indices of right ventricular function in children with pulmonary arterial hypertension. Am Heart J. 2013 Jun;165(6):1024–31.

188. Cloherty JP EEHASAR. Manual of Neonatal Care. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017.

189. Mouradian GC, Lakshminrusimha S, Konduri GG. Perinatal Hypoxemia and Oxygen Sensing. In: Comprehensive Physiology. Wiley; 2021. p. 1653–77.

190. Ryan M, Lacaze-Masmonteil T, Mohammad K. Neuroprotection from acute brain injury in preterm infants. Paediatr Child Health. 2019 Jun 21;24(4):276–82.

191. Silva PL, Ball L, Rocco PRM, Pelosi P. Physiological and Pathophysiological Consequences of Mechanical Ventilation. Semin Respir Crit Care Med. 2022 Jun 19;43(03):321–34.

192. Courtney SE. Nasal CPAP: An Evidence-Based Assessment. In: Rimensberger PC, editor Pediatric and Neonatal Mechanical Ventilation: From Basics to Clinical Practice. Berlin, Heidelberg: Springer; 2015. p. 135–46.

193. Rüegger CM, Owen LS, Davis PG. Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation for Neonatal Respiratory Distress Syndrome. Clin Perinatol. 2021 Dec;48(4):725–44.

194. Davis PG, Morley CJ, Owen LS. Non-invasive respiratory support of preterm neonates with respiratory distress: Continuous positive airway pressure and nasal intermittent positive pressure ventilation. Semin Fetal Neonatal Med. 2009 Feb;14(1):14–20.

195. Owen LS, Morley CJ, Davis PG. Neonatal nasal intermittent positive pressure ventilation: what do we know in 2007? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007 Sep;92(5):F414-8.

196. Tana M, Tirone C, Aurilia C, Lio A, Paladini A, Fattore S, et al. Respiratory Management of the Preterm Infant: Supporting Evidence-Based Practice at the Bedside. Children. 2023 Mar 10;10(3):535.

197. Donn S.M SSK. Mechanical Ventilation. In: Rimensberger PC, editor Pediatric and Neonatal Mechanical Ventilation: From Basics to Clinical Practice . Berlin: Springer; 2015. p. 149–274.

198. Yu X, Tan Q, Li J, Shi Y, Chen L. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation on the chronic lung disease or death in

preterm infants administered surfactant: a systematic review and meta-analysis. Journal of Perinatology. 2025 Jan 2;45(1):77–84.

199. Plavka R, Kopecký P, Sebroň V, Švihovec P, Zlatohlávková B, Januš V. A prospective randomized comparison of conventional mechanical ventilation and very early high frequency oscillatory ventilation in extremely premature newborns with respiratory distress syndrome. Intensive Care Med. 1999 Jan;25(1):68–75.

200. Cools F, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015 Mar 19;2015(3).

201. Meyers M, Rodrigues N, Ari A. High-frequency oscillatory ventilation: A narrative review. Can J Respir Ther. 2019;55:40–6.

202. Rutledge A, Murphy HJ, Harer MW, Jetton JG. Fluid Balance in the Critically Ill Child Section: "How Bad Is Fluid in Neonates?" Front Pediatr. 2021 Apr 20;9.

203. Segar JL, Jetton JG. Fluid and electrolyte management in the neonate and what can go wrong. Curr Opin Pediatr. 2024 Apr;36(2):198–203.

204. DiTomasso D, Cloud M. Systematic Review of Expected Weight Changes After Birth for Full-Term, Breastfed Newborns. Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing. 2019 Nov;48(6):593–603.

205. Joosten K, Vermeulen M. Principles of feeding the preterm infant. Clin Nutr ESPEN. 2024 Feb;59:320–7.

206. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020 Dec 25;2021(2).

207. Kaplish D, Vagha JD, Rathod S, Jain A. Current Pharmaceutical Strategies in the Management of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN): A Comprehensive Review of Therapeutic Agents. Cureus. 2024 Sep 27;

208. Boscarino G, Cardilli V, Conti MG, Liguori F, Repole P, Parisi P, et al. Outcomes of postnatal systemic corticosteroids administration in ventilated preterm newborns: a systematic review of randomized controlled trials. Front Pediatr. 2024 Feb 14;12.

209. Dakshinamurti S, Abman SH, Cheung PY, Lakshminrusimha S, McNamara P, Milsom WK. Graham M.R., Anesthetic considerations for the neonate with hypoxic respiratory failure, Management of Pulmonary Hypertension. In Hypoxic Respiratory Failure in the Newborn From Origins to Clinical Management. Boca Raton: CRC Press; 2022. 163 p.

210. Committee on Fetus and Newborn. Use of Inhaled Nitric Oxide. Pediatrics. 2000 Aug 1;106(2):344–5.

211. Lakshminrusimha S, Mathew B, Leach CL. Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide. Semin Perinatol. 2016 Apr;40(3):160–73.

212. Ichinose F, Roberts JD, Zapol WM. Inhaled Nitric Oxide. Circulation. 2004 Jun 29;109(25):3106–11.

213. Rimar S, Gillis CN. Selective pulmonary vasodilation by inhaled nitric oxide is due to hemoglobin inactivation. Circulation. 1993 Dec;88(6):2884–7.

214. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. New England Journal of Medicine. 2004 Sep 30;351(14):1425–36.

215. JP K. Pharmacologic Therapies II: Inhaled Nitric Oxide. In: Goldsmith J KE SGKM, editor. Assisted Ventilation of the Neonate. 6 ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 349–61.

216. Mitra S, Altit G. Inhaled nitric oxide use in newborns. Paediatr Child Health. 2023 May 4;28(2):119–22.

217. Konduri GG, Solimano A, Sokol GM, Singer J, Ehrenkranz RA, Singhal N, et al. A Randomized Trial of Early Versus Standard Inhaled Nitric Oxide Therapy in Term and Near-Term Newborn Infants With Hypoxic Respiratory Failure. Pediatrics. 2004 Mar 1;113(3):559–64.

218. Hamon I, Gauthier-Moulinier H, Grelet-Dessioux E, Storme L, Fresson J, Hascoet J. Methaemoglobinaemia risk factors with inhaled nitric oxide therapy in newborn infants. Acta Paediatr. 2010 Oct;99(10):1467–73.

219. George TN, Johnson KJ, Bates JN, Segar JL. The effect of inhaled nitric oxide therapy on bleeding time and platelet aggregation in neonates. J Pediatr. 1998 Apr;132(4):731–4.

220. Witek J, Lakhkar AD. Nitric Oxide. 2025.

221. Bhatraju P, Crawford J, Hall M, Lang JD. Inhaled nitric oxide: Current clinical concepts. Nitric Oxide. 2015 Nov;50:114–28.

222. Lai MY, Chu SM, Lakshminrusimha S, Lin HC. Beyond the inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatr Neonatol. 2018 Feb;59(1):15–23.

223. Rallis D, Deierl A, Atreja G, Chaban B, Banerjee J. The efficacy of inhaled nitric oxide treatment in premature infants with acute pulmonary hypertension. Early Hum Dev. 2018 Dec;127:1–5.

224. Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: Mechanisms and treatment. Semin Perinatol. 2014 Mar;38(2):78–91.

225. Ba R hua, Wang L, Huang S qian, Feng B ying, Yao M lin, Zhang J, et al. Inhaled nitric oxide therapy in preterm infants born before 34 weeks of gestation: a nationwide

multicenter study. Ital J Pediatr. 2025 Jul 3;51(1):207.

226. Baczynski M, Weisz D, Thomas L, Fevrier S, Castaldo M, Soraisham A, et al. Response to Inhaled Nitric Oxide and Mortality Among Very Preterm Neonates With Pulmonary Hypertension. JAMA Netw Open. 2025 Feb 10;8(2):e2458843.

227. Zheng Y, Wu Q, Han S. Inhaled nitric oxide in premature infants for preventing bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. BMC Pediatr. 2023 Mar 29;23(1):139.

228. Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T, Altit G. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017 Jan 5;2017(1).

229. Hsiao HF, Yang MC, Lai MY, Chu SM, Huang HR, Chiang MC, et al. The Off-Label Use of Inhaled Nitric Oxide as a Rescue Therapy in Neonates with Refractory Hypoxemic Respiratory Failure: Therapeutic Response and Risk Factors for Mortality. J Clin Med. 2019 Jul 27;8(8):1113.

230. Baczynski M, Jasani B, De Castro C, Dani C, Subhedar N V., Chandrasekharan P, et al. Association Between Immediate Oxygenation Response and Survival in Preterm Infants Receiving Rescue Inhaled Nitric Oxide Therapy for Hypoxemia from Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. 2023.

231. Varal İG, Doğan P. Outcomes of Inhaled Nitric Oxide in Preterm and Term Infants: A Four-Year Experience in a Tertiary Neonatal Unit. Güncel Pediatri. 2020;18(1):1-14.

232. Chock V, Van Meurs K, Hintz S, Ehrenkranz R, Lemons J, Kendrick D, et al. Inhaled Nitric Oxide for Preterm Premature Rupture of Membranes, Oligohydramnios, and Pulmonary Hypoplasia. Am J Perinatol. 2009 Apr 9;26(04):317–22.

233. Naumburg E, Söderström L. Increased risk of pulmonary hypertension following premature birth. BMC Pediatr. 2019 Dec 17;19(1):288.

234. Rozance PJ, Seedorf GJ, Brown A, Roe G, O'Meara MC, Gien J, et al. Intrauterine growth restriction decreases pulmonary alveolar and vessel growth and causes pulmonary artery endothelial cell dysfunction in vitro in fetal sheep. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. 2011 Dec;301(6):L860–71.

235. Tong W, Giussani DA. Preeclampsia link to gestational hypoxia. J Dev Orig Health Dis. 2019 Jun 10;10(3):322–33.

236. Colson A, Sonveaux P, Debiève F, Sferruzzi-Perri AN. Adaptations of the human placenta to hypoxia: opportunities for interventions in fetal growth restriction. Hum Reprod Update. 2021 Apr 21;27(3):531–69.

237. Papamatheakis DG, Blood AB, Kim JH, Wilson SM. Antenatal hypoxia and pulmonary vascular function and remodeling. Curr Vasc Pharmacol. 2013 Sep;11(5):616–40.

238. Soleymanlou N, Jurisica I, Nevo O, Ietta F, Zhang X, Zamudio S, et al. Molecular Evidence of Placental Hypoxia in Preeclampsia. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Jul 1;90(7):4299–308.

239. Giussani DA. Breath of Life: Heart Disease Link to Developmental Hypoxia. Circulation. 2021 Oct 26;144(17):1429–43.

240. Blanco LN, Massaro D, Massaro GD. Alveolar size, number, and surface area: developmentally dependent response to 13% O2. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. 1991 Dec 1;261(6):L370–7.

241. Verma B, Daga SR, Mahapankar A. Persistent pulmonary hypertension among neonates with sepsis. The Indian Journal of Pediatrics. 2006 Mar;73(3):250–1.

242. Semberova J, O'Donnell SM, Franta J, Miletin J. Inhaled nitric oxide in preterm infants with prolonged preterm rupture of the membranes: a case series. Journal of Perinatology. 2015 Apr 27;35(4):304–6.

243. Downing SE, Remensnyder JP, Mitchell JH. Cardiovascular Responses to Hypoxic Stimulation of the Carotid Bodies. Circ Res. 1962 Apr;10(4):676–85.

244. Kaltsogianni O, Bhat R, Greenough A, Dassios T. Tachycardia and persistent pulmonary hypertension of the newborn. Front Pediatr. 2025 May 30;13.

245. Atallah-Yunes N, Smith F, Bifano E. Acute Cardiopulmonary and Echocardiographic Responses to Inhaled Nitric Oxide (INO) in Infants with Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN). Pediatr Res. 1999 Apr;45(4, Part 2 of 2):19A-19A.

246. Musialek P, Lei M, Brown HF, Paterson DJ, Casadei B. Nitric Oxide Can Increase Heart Rate by Stimulating the Hyperpolarization-Activated Inward Current, I f. Circ Res. 1997 Jul;81(1):60–8.

247. Cookson MW, Kinsella JP. Inhaled Nitric Oxide in Neonatal Pulmonary Hypertension. Clin Perinatol. 2024 Mar;51(1):95–111.

248. Cho S, Farghaly MAA, Ramey S, Abdalla A, Mohamed MA, Aly H. Pulmonary hypertension, inhaled nitric oxide, and retinopathy of prematurity: evidence from the U.S. national database. Pediatr Res. 2025 Aug 9;

249. Feng Z, Wu X, Xu X, Cui Q, Wu F. Efficacy of inhaled nitric oxide in preterm infants ≤ 34 weeks: a systematic review and meta—analysis of randomized controlled trials. Front Pharmacol. 2024 Jan 11;14.