



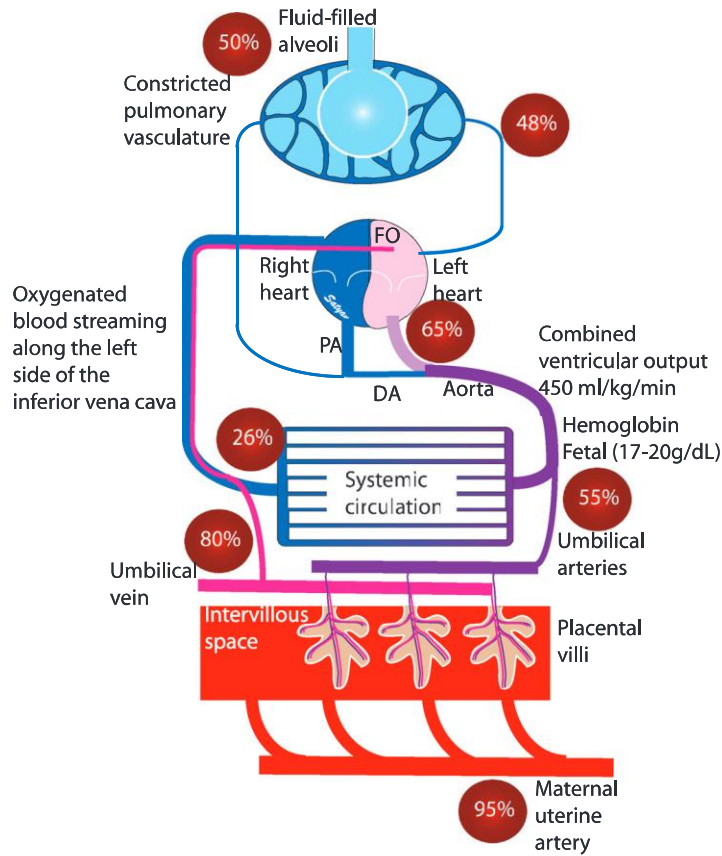
# **Pulmoner Hipertansiyona Yaklaşım “Olanaklar ve Yapılabilecekler”**

**Prof. Dr. Esra Arun Özer**  
**Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Yenidoğan Bilim Dalı**

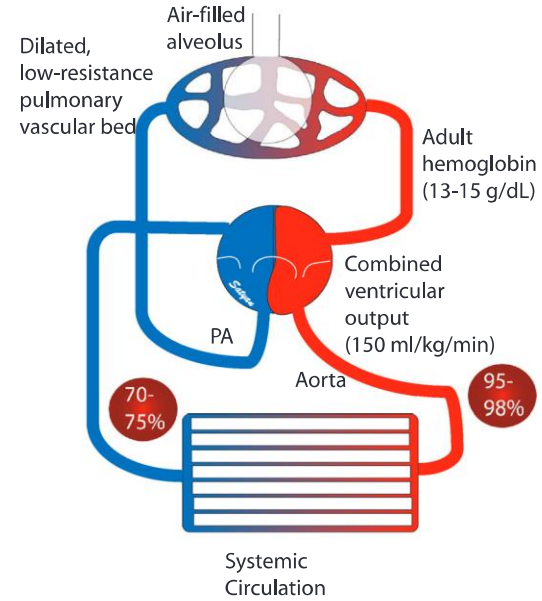
# Tanım

Term yada geç preterm bebeklerde **artmış pulmoner vasküler dirençle siyanoza neden olan nonkardiyak nedenleri** tanımlar.

# Fetal dolaşım

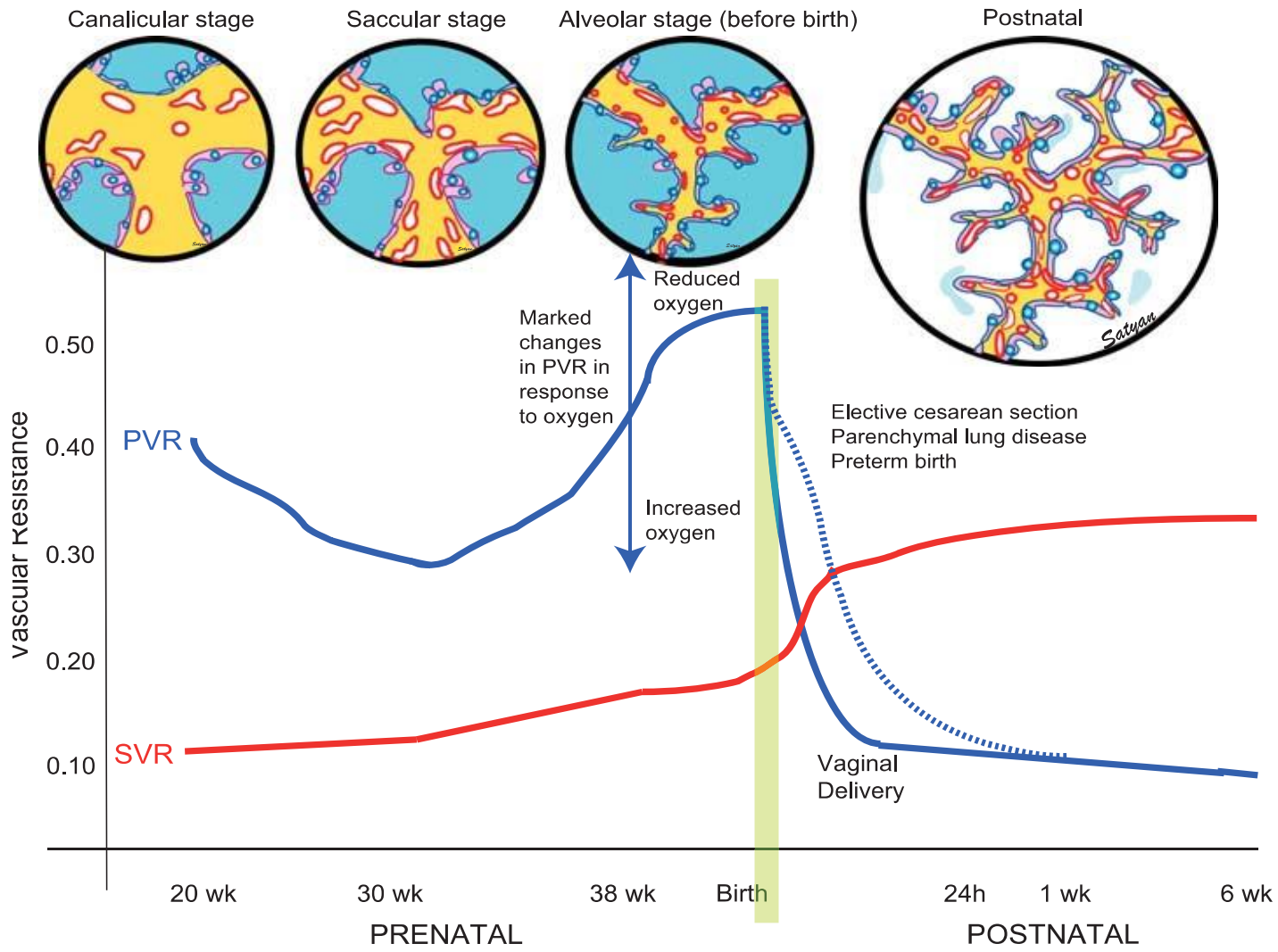


FETAL CIRCULATION



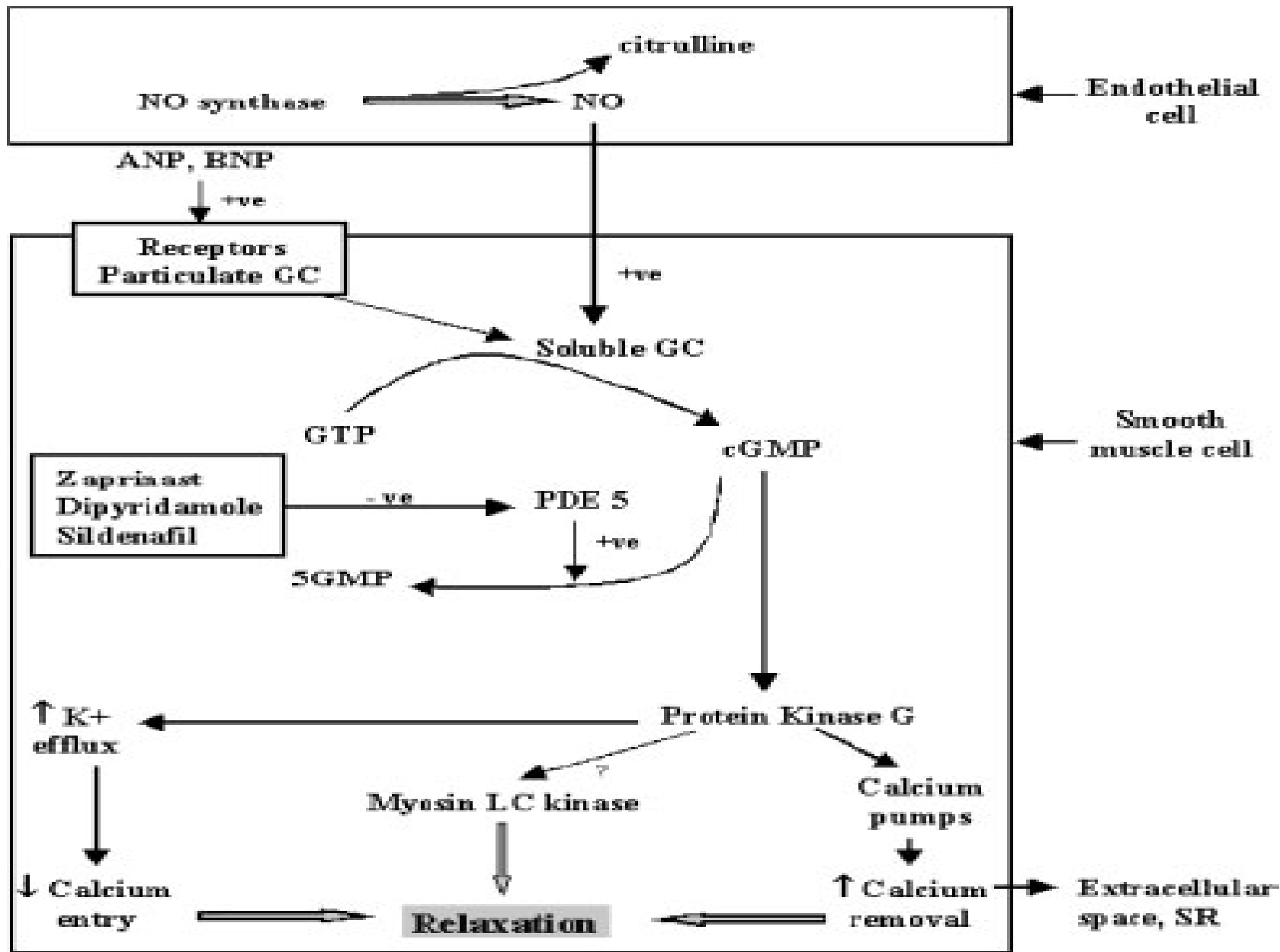
POSTNATAL CIRCULATION

# Pulmoner vasküler direnç ve sistemik vasküler direnç



# Fetüste yüksek pulmoner damar direnci

- 1. Mekanik faktörler:** Alveollerin sıvıyla dolu olması
- 2. Hipoksiye** bağlı pulmoner vazokonstriksiyon
- 3. Dolaşımdaki vazokonstriktör** maddeler



# Patofizyoloji

**Underdevelopment**

**Maladaptation**

**Maldevelopment**

# Patofizyoloji

- 1) Underdevelopment** (*pulmoner arterlerde sayıca azalma*): Pulmoner hipoplazi, diafragma hernisi gibi
- 2) Maladaptation** (*pulmoner arterler normal sayı ve yapıda*): Akut perinatal stres, asfiksi, sepsis, MAS, asidoz,...
- 3) Maldevelopment** (*pulmoner arterler sayıca normal, kas yapısı hipertrofik*): İntrauterin hipoksemi, salisilat,...



# Riskli yenidoğanlar

- Erkek cinsiyet
- Sezaryen ile doğum
- < 37 hafta / > 41 hafta
- SGA / LGA bebekler
- Trizomi 21
- 33 haftadan önce doğan bebeklerde uzamış erken membran rüptürü ve oligohidramniyos
- Antenatal NSAİ ilaçlar ?
- Bazı genetik hastalıklar

# Klinik Özellikler

- Çoğunlukla term yada geç preterm
- Perinatal asfiksi, MAS, düşük Apgar skoru
- Genellikle ilk 12 saat içinde belirtiler başlar
- Akciğerin parankimal hastalığı ile açıklanamayacak kadar **ağır hipoksemi**
- **Oksijenizasyonda labilite**
- S<sub>2</sub> tek, triküspit regürjitasyonuna bağlı üfürüm

# Eşlik eden patolojiler

- **MAS (%41)**
- **Pnömoni (%14)**
- **RDS (%13)**
- **Konjenital diyafragma hernisi (%14)**
- **Pulmoner hipoplazi (%4)**
- **İdiyopatik (%17)**

*Pediatrics 2000*

	<b>Akciğer hastalığı</b>	<b>KKH</b>	<b>PPHN</b>
<b>Öykü</b>	Fetal distres, EMR, koryoamniyonit	Antenatal tanı	Genellikle $\emptyset$
<b>Solunum sıkıntısı</b>	+	Genellikle $\emptyset$	++
<b>SaO<sub>2</sub></b>	O <sub>2</sub> ile düzelir	↓↓↓	Labil, diferansiyel siyanoz
<b>Hiperoksi test</b>	PaO <sub>2</sub> > 150 mmHg	PaO <sub>2</sub> < 100 mmHg	PaO <sub>2</sub> > 100 mmHg
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	↑	Normal / ↓	↑
<b>Hiperoksi-hiperventilasyon</b>	PaO <sub>2</sub> > 150 mmHg	PaO <sub>2</sub> < 100 mmHg	Hiperventilasyonla PaO <sub>2</sub> ↑
<b>AC grafisi</b>	Anormal	Anormal kardiyak görünüm ve pulmoner vasküler yapı	Azalmış pulmoner vasküler yapı
<b>EKO</b>	Normal	Yapısal anomali	Yapısal anomali $\emptyset$

# Tanı

- **Preduktal-postduktal oksijenizasyon farkı**
- **Alveolar-arteriyel O<sub>2</sub> farkı (AaDO<sub>2</sub>)**
- **Hiperoksi/Hiperventilasyon testi**
- **Radyografi**
- **EKO**
- **Kardiyak kateterizasyon**

# Preduktal-postduktal oksijenizasyon farkı

- Sağ kol-alt ekstremitte arası SaO<sub>2</sub> farkı > %5
- Preduktal-postduktal PaO<sub>2</sub> > 20 mmHg
- Daha az fark PPHN' yi ekarte ettirmez !



Atrial düzeyde önemli miktarda şant varlığında fark fazla olmayabilir

# AaDO<sub>2</sub>

(barometrik basınç-su buharı basıncı) x FiO<sub>2</sub>-PaCO<sub>2</sub>-PaO<sub>2</sub>

- $AaDO_2 = (760-47) \times FiO_2 - PaCO_2 - PaO_2$
- $AaDO_2 > 250$  olması PPHN' yi destekler

# Oksijenizasyon indeksi

$$\text{MAP} \times \text{FiO}_2 / \text{PaO}_2 \times 100$$

**OI  $\geq$  25 : Ağır PPHN**

**HFOV, iNO ve ECMO olan merkeze gönderilmeli**



# EKO

- Sağ-sol şantın gösterilmesi
- Diğer konjenital kalp hastalıklarını ekarte etmek amacı ile yapılır.

## **Pulmoner arteriyel basınç ölçümü**

1. Triküspit regürjitasyonunun maksimal ivmesi ölçümü (altın standart)
2. Pulmoner arter akım göstergelerinin ölçümü

# PPHN'nin ağırlığının değerlendirilmesi

- **OI  $\geq$  25  $\rightarrow$  Ağır PPHN**
- **EKO: Triküspit regürjitasyonu ve/veya septal değişme**
- **Hafif-orta PPHN: RV basıncı sistemik basıncın  $\frac{1}{2}$ - $\frac{3}{4}$ 'ü**
- **Orta-ağır PPHN: RV basıncı  $>$  sistemik KB  $\frac{3}{4}$**
- **Ağır PPHN: RV  $>$  sistemik KB**

# Tedavi ilkeleri

- **Oksijen desteği**
- **Mekanik ventilasyon**
- **Sıvı tedavisi ve dolaşım desteği**
- **Asidozun dűzertilmesi**

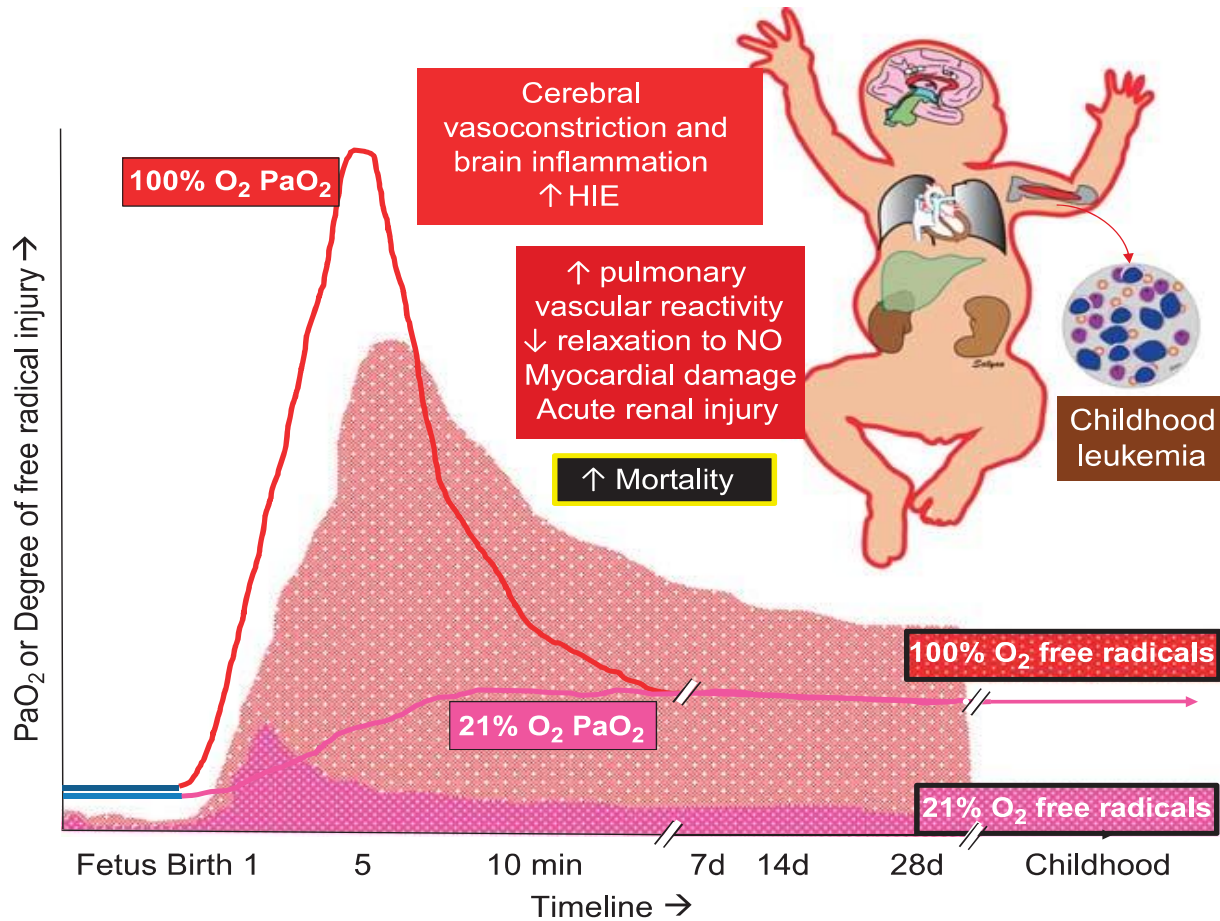
# Tedavi

- Genel yoğun bakım yaklaşımı
- Minimal uyarı protokolü
- Mekanik ventilasyon
- Surfaktan
- iNO
- Farmakolojik tedavi
- ECMO

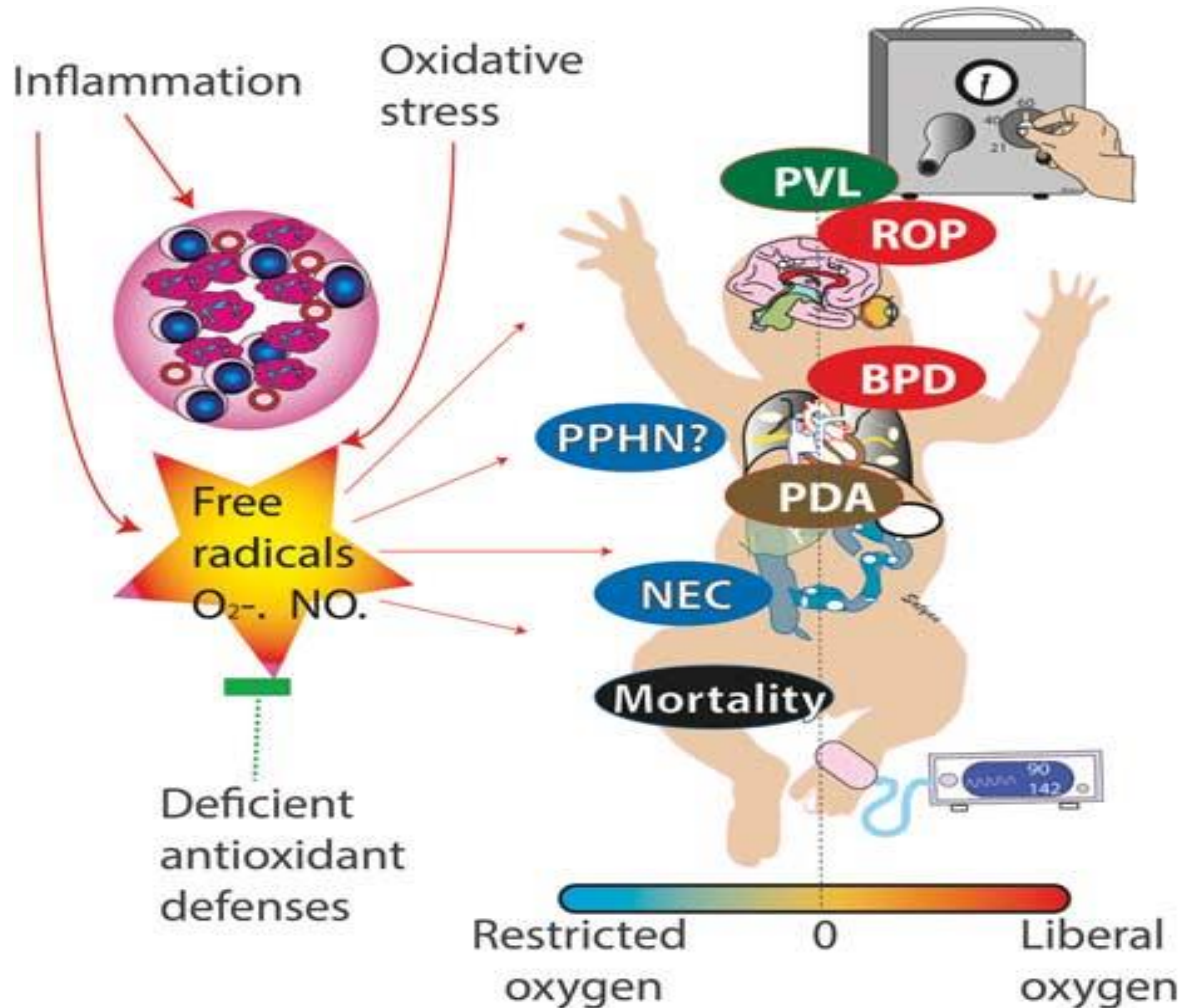
# Oksijen desteği

- Pulmoner vazodilatör
- Hedef preduktal SaO<sub>2</sub> : %90-95
- Hasta anemi açısından değerlendirilmeli
- Htc > %40-45

# Oksijen ?



# Oksijen tedavisi



# Dolaşım desteği

- Sistemik KB normalin üst sınırını hedeflemeli
- Ort. KB : 45-55 mmHg
- Sistolik KB: 50-70 mmHg
- En sık kullanılan inotrop dopamin
- Başlangıç dozu 2.5 mcg/kg/dk (Max: 20 mcg)
- Ventriküler disfonksiyon: Dobutamin
- EKO'da RV/LV disfonksiyonu: Milrinone
- Adrenalin: Düşük dozlarda vazodilatasyon, miyokard kontraktilitesinde ↑, periferik vazodilatasyon → CO ↑



# Surfaktan

- Primer tanı PPHN ise etkisiz
- Parankimal akciğer hastalığının eşlik ettiği olgularda (MAS, pnömoni, ...) önerilir
- Oksijenlenmeyi düzeltir.

# Mekanik ventilasyon

- Hiperkarbi ve asidoz PVR'yi artırır
- Hedef PaCO<sub>2</sub> başlangıçta 40-45 mmHg, stabilizasyon sonrası 40-50 mmHg
- Eşlik eden parankimal akciğer hastalığı varlığına göre MV stratejisi değişir.

# Mekanik ventilasyon

- Parankimal AC hastalığına bağlı PPHN'de (*V/Q dengesizliği*) HFOV yararlı
- RDS/MAS → iNO + HFOV en büyük yararı görür
- Optimal PEEP sağlanmalı (PVR'yi azaltır)
- Atelektaziler/ventilasyon dengesizliği: iNO'ya yanıtı da azaltır!
- AC hastalığı yoksa hipoksemi sağ-sol şanta bağlıdır

# Sedasyon

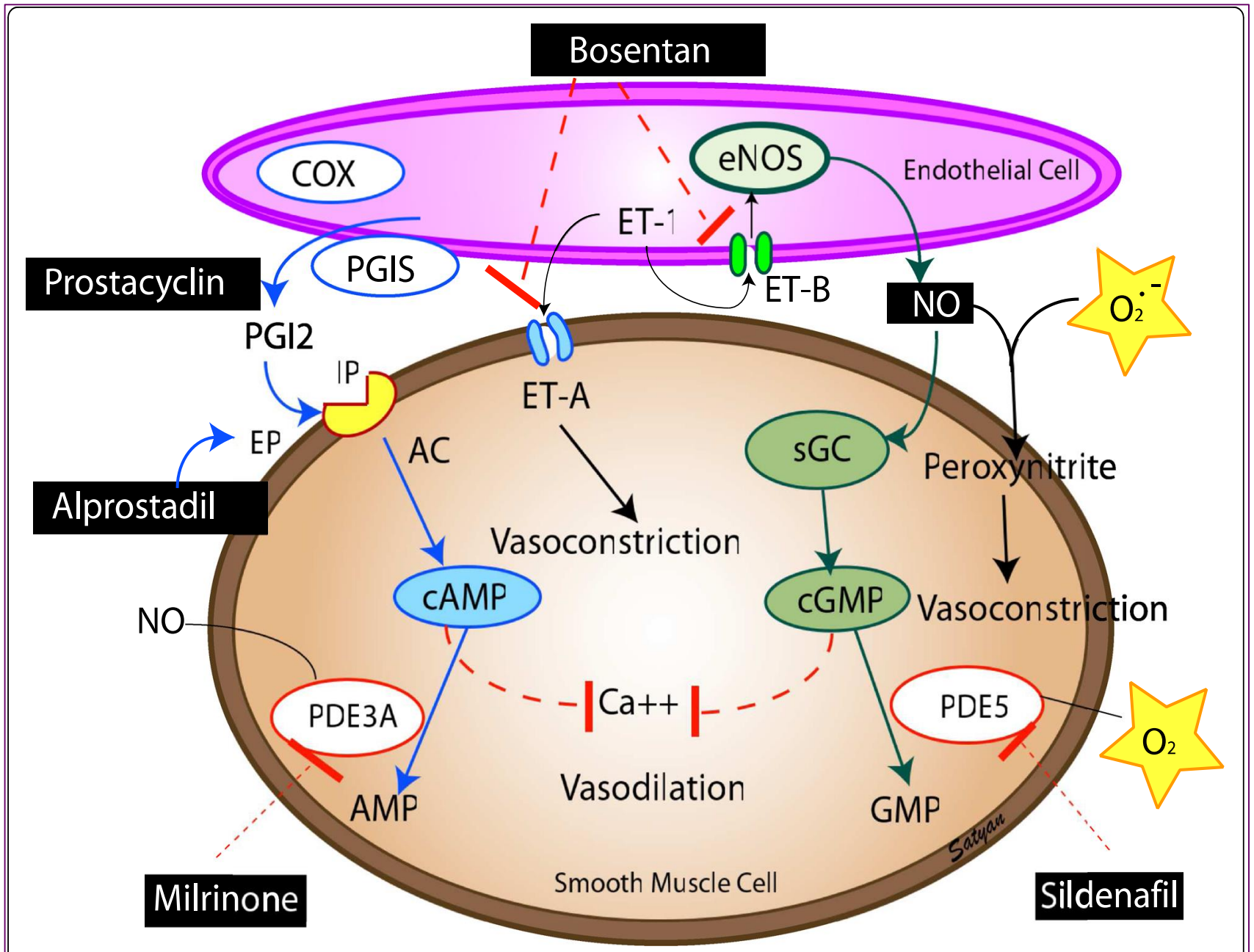
- Ketakolamin salınımı → PVR ↑
- Ventilasyonda asenkroni
- IV morfin sülfat veya fentanil
- Nöromuskuler blokajdan kaçınmalı

# Asidozun düzeltilmesi

- Asidoz = PVR ↑
- Hiperventilasyon ve/veya IV alkali tedavisi (NaHCO<sub>3</sub> infüzyonu) önerilmemektedir.
- Persistan alkaloz → serebral kan akımı ↓  
→ Hb'den O<sub>2</sub> salınımı ↓

# PPHN'de hedefe yönelik tedavi





**Bosentan**

COX

PGIS

eNOS

Endothelial Cell

ET-1

ET-B

NO

O<sub>2</sub><sup>-</sup>

**Prostacyclin**

PGI<sub>2</sub>

IP

ET-A

cAMP

sGC

Peroxynitrite

**Alprostadil**

EP

AC

Vasoconstriction

cGMP

Vasoconstriction

NO

PDE3A

Ca<sup>++</sup>

PDE5

O<sub>2</sub>

AMP

Vasodilation

GMP

**Milrinone**

Smooth Muscle Cell

**Sildenafil**

*Satyan*

# Neden iNO?

- Hızla inaktif olur, etkisi pulmoner yatakla sınırlıdır.
- Vasodilatör etkisi extrapulmoner şantlarla değişmez
- Ventile edilen segmentlerde vasodilatasyon görüleceğinden, ventilasyon-perfüzyon dengesizliğini iyileştirir.
- Endotelial hücre hasarı veya disfonksiyonunda bile vasodilatasyon yapar



# **İNO ile ilgili sorular**

- **Optimal doz ?**
- **Ne zaman başlanmalı ?**
- **Birlikte kullanılan tedaviler ?**
- **İNO kesildikten sonra rebound pulmoner hipertansiyon**
- **Konjenital diafragma hernisinde kullanalım mı?**



# iNO

- Ağır PPHN ( $OI \geq 25$ )
- Oksijenlenme  $\uparrow$
- ECMO gereksinimi  $\downarrow$
- Ölüm veya ECMO gereksinimi  $\downarrow$
- KDH'de yararı  $\emptyset$
- Hafif PPHN'de yarar  $\emptyset$
- Yaşayan bebeklerde nörogelişimsel sonuçlara etkisi  $\emptyset$

## **AHA/ATS Guideline**

### **Pediatric Pulmonary Hypertension Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society**

2015

**OI > 25 olan bebeklerde iNO önerilir**



**Cochrane**  
**Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

2017

**Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term (Review)**

**iNO term ve terme yakın PPHN'li bebeklerde  
PPHN tedavisinde ölüm/ECMO ihtiyacını ↓**



**Cochrane**  
**Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

2017

## Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term (Review)

- **Toplam çalışma sayısı : 17**
- **iNO mortalite veya ECMO ihtiyacını azaltır**
- **Mortalite üzerine etkisi yok**
- **ECMO gereksinimi ↓ (NNTB: 5.3)**
- **Oksijenlenme iNO alan hastaların %50'sinde artar**
- **Diyafagma hernisinde yararı yok**
- **Sonuç: PPHN'de önerilir.**

## **RDS' li Pretermlerde İNO Kullanımı Gerekçeleri**

- **Ağır RDS' de azalmış pulmoner kan akımı ve pulmoner HT'nun EKO bulguları vardır.**
- **Ventilasyon/perfüzyon dengesizliğini düzeltebilir ?**
- **Parankimal akciğer gelişiminde sinyalci molekül**

# Pretermelerde İNO kullanımına dair çekinceler

- IVH riski ?
- Oksidan stres ?
- PDA' dan soldan sađa şant riski ?

American Academy  
of Pediatrics



DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™

Guidance for the Clinician in  
Rendering Pediatric Care

CLINICAL REPORT

## Use of Inhaled Nitric Oxide in Preterm Infants

2014

**Preterm bebeklerde iNO önerilmez**





- **Sistemik hipotansiyon yan etkisi önemli**
- **Randomize kontrollü çalışma yok**
  - **INO bulunmayan ünitelerde kullanılabilir**  
(J Trop Ped 2004)



**Cochrane**  
**Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

2009

## Magnesium sulfate for persistent pulmonary hypertension of the newborn (Review)

- Randomize kontrolü uygun çalışma yok
- 5 kontrolsüz araştırma, olgu sayısı ↓
- Oksijenlenme üzerine etkili
- Yeterli kanıt yok
- iNO bulunmayan ülkelerde ?

# PPHN'de iNO'ya Alternatif Yaklaşımlar

- Prostaglandin yada PGE1 gibi vasodilatör prostaglandinler
- NO prekürsörü L-arginine
- Fosfodiesteraz inhibitörleri
- Serbest radikal temizleyicisi SOD
- Endotelin reseptör antagonistleri

# Prostasiklin

- **Güçlü vasodilatördür**
- **NO ile birlikte kullanıldığında etkinlik artar**
- **IV yada aerosolize şekilde kullanılabilir**
- **Pilot çalışmalarda faydalı bulunmuş**
- **Sistemik basıncı düşürüyor**
- **INO' ya yanıt alınmayan olgularda kurtarma tedavisi olarak öneriliyor.**

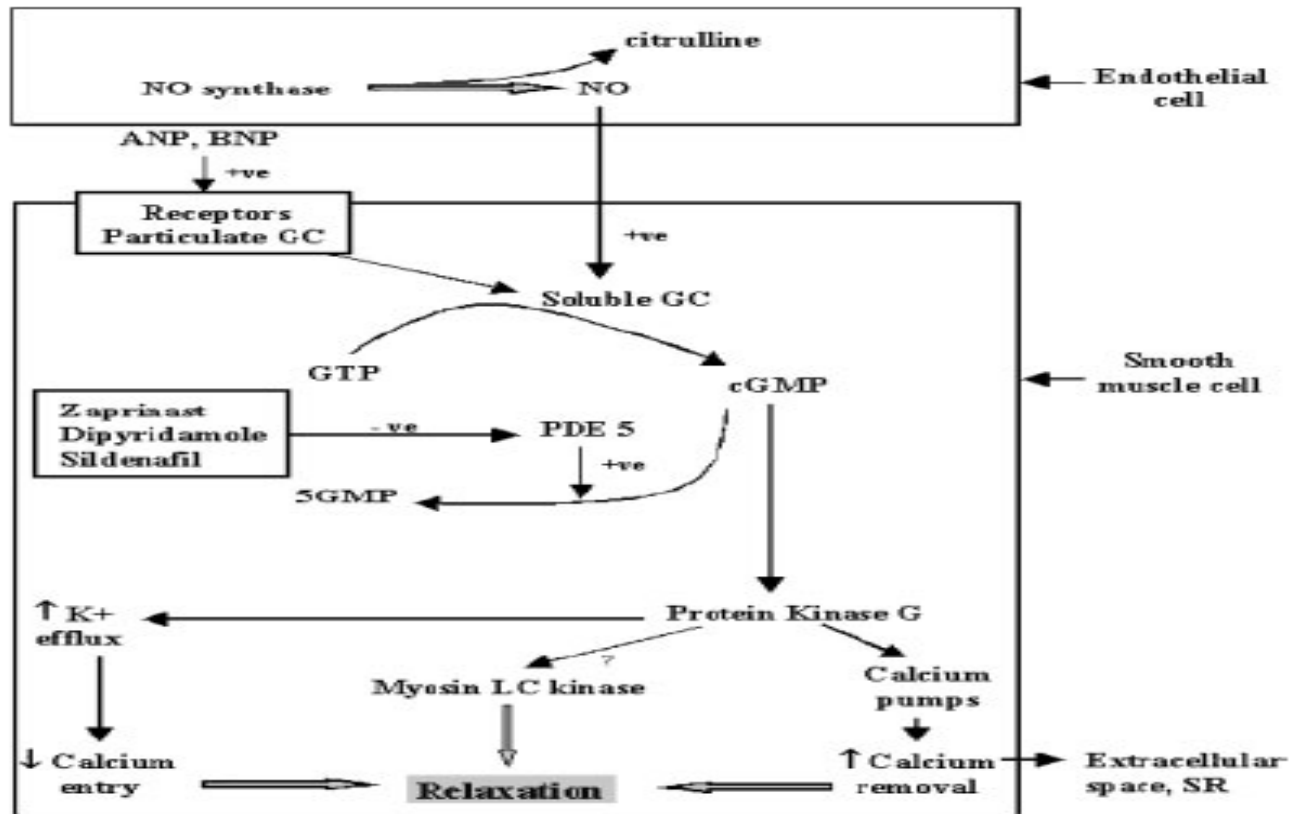
# PGE1

- **Duktusa bağımlı KKH**
- **Prostasikline göre daha az etkili**
- **Yeterli destekleyici veri yok**

# L-Arginine infüzyonu

- PPHN' li yenidoğanlarda plazma L-arginine düzeyi diğer nedenlerle ventilasyon gerektiren bebeklere göre daha azalmış
- NO prekürsörü
- Yeterli varlığında bile vasodilatasyona yol açar
- Diyetle L-Arginine alımının artırılması PHT'lu erişkinlerde egzersize toleransı artırıyor
- Vasodilatör etkisi NO'e göre daha az
- INO'dan ayrılmada faydalı olabilir ?

# Fosfodiesteraz inhibitörleri



# Fosfodiesteraz inhibitörleri

- **Dipiridamol**
- **Zaprinast ve pentoksifilin**
- **Sildenafil**
- **Milrinone**



# Dipiridamol

- **Nonspesifik PDE5 inhibitörü**
- **Düşük dozda kardiyak debiyi artırır**
- **INO' nun etkisini potansiyalize ederek rebound PHT' yu önüyor**
- **Sistemik arteriyel basınçta önemli düşme !**

# Zaprinast

- Pulmoner damarlarda selektif vasodilatasyon
- INO ile birlikte kullanıldığında etki süresini ve gücünü artırıyor
- Sistemik basınca etkisi yok
- Sadece deneysel çalışmalar var!

# Pentoksifilin

- **Nonspesifik PDE inhibitörü**
- **Tek bir olgu sunumu dışında kanıt yok**

# Sildenafil

- IV, oral yada aerosolize kullanım
- INO' nun etkisini potansiyalize ediyor
- Weaningde etkili bulunmuş
- Erişkinlerde retinal disfonksiyon, pretermlerde ROP' da progresyon!..
- Sistemik hipotansiyon ?
- FDA onayı yok

# Milrinone

- **PDE-3 inhibitörü**
- **iNO'ya dirençli olgularda pulmoner arter basıncını düşürmede etkili**
- **İnodilatör etki (+) : Pulmoner arterlerin düz kaslarında dilatasyon**
- **Lusitrop etkis (+): Miyokardiyal gevşeme**
- **Ventriküler disfonksiyonu olan hastalarda yararlı**



**Cochrane**  
**Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

**Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates (Review)**

**iNO olanađı olmayan ünitelerde PPHN'de  
mortaliteyi ↓**

## Oral Sildenafil and Inhaled Iloprost in the Treatment of Pulmonary Hypertension of the Newborn

Hasan Kahveci, MD,<sup>1\*</sup> Osman Yilmaz, MD,<sup>2</sup> Ummu Zeynep Avsar, MD,<sup>3</sup> Murat Ciftel, MD,<sup>2</sup>  
Omer Kilic, MD,<sup>4</sup> Fuat Laloglu, MD,<sup>5</sup> and Kezban Ozturk, MD<sup>6</sup>

**TABLE 2—Respiratory Insufficiency Indices of Infants With PPHN Treated With Oral Sildenafil and Inhaled Iloprost at Onset of Treatment and on Day 7**

	Day	Sildenafil group	Iloprost group	<i>P</i> -value
MAP, mean ± SD (n)	0	25.2 ± 2.2 (27)	23.8 ± 2.8 (20)	0.251 <sup>2</sup>
	8	17.7 ± 21.7 (22) <i>P</i> = 0.001 <sup>1</sup>	11.1 ± 2 (9) <i>P</i> = 0.007 <sup>1</sup>	0.042
SPAP, mean ± SD (n)	0	76.9 ± 6.6 (27)	76 ± 6.4 (20)	0.28 <sup>2</sup>
	8	38.7 ± 8.5 (22) <i>P</i> < 0.001 <sup>1</sup>	30.2 ± 7.5 (9) <i>P</i> = 0.01 <sup>1</sup>	0.046
OI, mean ± SD (n)	0	48.2 ± 7.6 (27)	43.9 ± 6.7 (20)	0.534 <sup>2</sup>
	8	13.8 ± 3.6 (22) <i>P</i> < 0.001 <sup>1</sup>	10.35 ± 2.4 (9) <i>P</i> = 0.002 <sup>1</sup>	0.07
a/AO <sub>2</sub> ratio, mean ± SD (n)	0	0.1 ± 0.02 (27)	0.1 ± 0.03(20)	0.33 <sup>3</sup>
	8	0.32 ± 0.08 (22) <i>P</i> < 0.001 <sup>1</sup>	0.49 ± 0.14 (9) <i>P</i> = 0.003 <sup>1</sup>	0.001
A–aO <sub>2</sub> difference, mean ± SD (n)	0	432 ± 36 (27)	417 ± 28 (20)	0.451 <sup>3</sup>
	8	124.2 ± 44.8 (22) <i>P</i> < 0.001 <sup>1</sup>	62 ± 16.1 (9) <i>P</i> = 0.002 <sup>1</sup>	<0.001

# Endotelin antagonistleri

- Deneysel çalışmalar ümit vericidir
- Klinik onay almış ilaç yok

**Tezosentan** (kombine ET antagonisti) Suda eriyor, parenteral, yarı ömrü kısa

*Pediatr Crit Care Med 2004*





**Endothelin receptor antagonists for persistent pulmonary hypertension in term and late preterm infants (Review)**

- **2 randomize kontrollü çalışma (enteral Bosentan), toplam 68 bebek**
- **Mortalite ve 6. ayda nörogelişim üzerine etkisi yok**
- **1 çalışmada OI ve MV süresi üzerine olumlu etki**
- **Öneri için yeterli kanıt yok**

# Yeni arayışlar ?



# L-sitrülin ?

- L-arginine göre daha etkili, yan etkisi daha az
- Deneysel çalışmalarda ve erişkin PH'da etkili olduğuna dair yayınlar mevcut
- Yenidoğanda deneyim yok

# **Soluble guanilat siklaz stimulator ve aktivatörleri ?**

- **Riociguat (Adempas<sup>®</sup>) : Erişkin PH ve kronik tromboembolik pulmoner HT'da FDA onayı (+)**
- **Cinaciguat : Kuzularda PPHN'de etkili**
- **Yenidoğan bebeklerde deneyim yok**

# Rho-kinaz inhibitörleri

- Fasudil, Y27632
- Fetal kuzu modelinde ROCK inhibisyonu sol pulmoner arter kan akımı  $\uparrow$  PVR  $\downarrow$

*(Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2006)*

# PPAR $\gamma$ agonistleri

- Fetal kuzularda endotel fonksiyonlarını ve PPHN'de angiogenezi  $\uparrow$

*(Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2014)*

# Glukokortikoidler

- Güçlü anti-inflamatuvar
- Deneysel çalışmalarda MAS modelinde PPHN'de oksijenlenme ve pulmoner hipertansif yanıt üzerine olumlu etki (*Pediatr Res 1997*)
- Ağır MAS'da kullanım?
- Enfeksiyon ?

## Steroid therapy for meconium aspiration syndrome in newborn infants (Review)

Ward MC, Sinn JKH

2003



**Cochrane**  
**Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

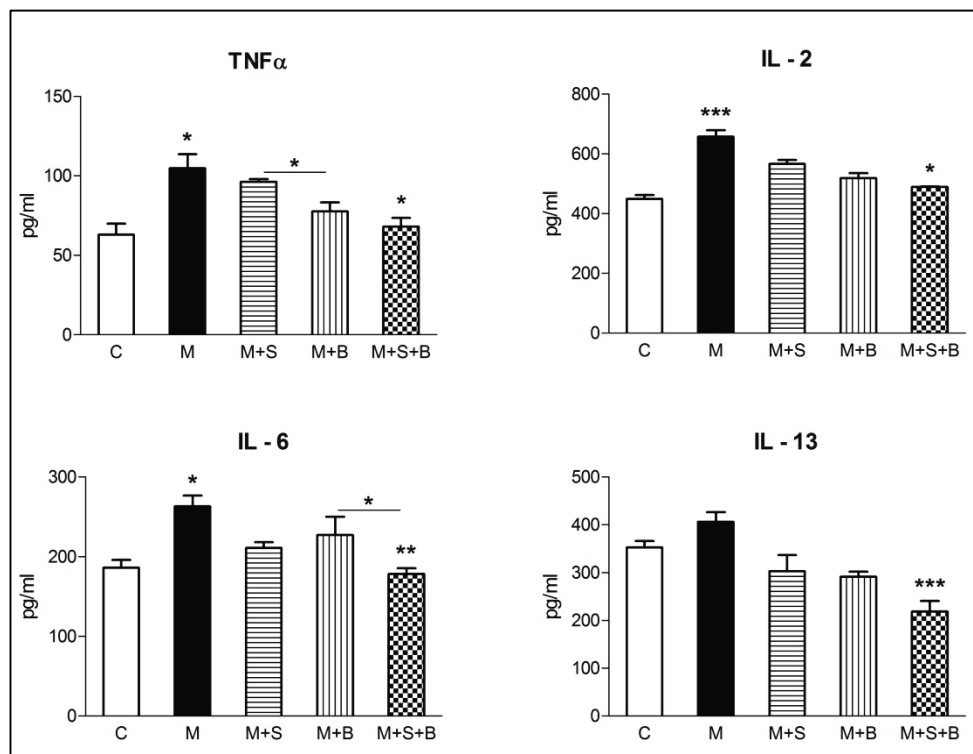
- **2 çalışma, 85 bebek**
- **Mortalite üzerine etki yok**
- **Kronik akciğer hastalığı, hava kaçağı sendromu, MV süresi, hastanede yatış süresi, IVK, PVL gruplar arasında farklı değil**
- **Steroid alanlarda oksijen tedavi süresi daha uzun**
- **Sonuç : Öneri için yeterli kanıt yok**



# Lung Inflammatory and Oxidative Alterations After Exogenous Surfactant Therapy Fortified With Budesonide in Rabbit Model of Meconium Aspiration Syndrome

P. MIKOLKA<sup>1,2</sup>, J. KOPINCOVÁ<sup>1,2</sup>, P. KOŠŮTOVÁ<sup>1,2</sup>, D. ČIERNY<sup>3</sup>, A. ČALKOVSKÁ<sup>1,2</sup>,  
D. MOKRÁ<sup>1,2</sup>

*Physiol. Res. 65 (Suppl. 5): S653-S662, 2016*



# Adenozin ve ATP

- PPHN' li olgularda oksijenasyonu düzelttiği gösterilmiş
- Etkisi çok kısa süreli
- INO ile beraber kullanımı yada INO dozunu azaltmada, reboundu önlemede faydalı olabilir (*Pediatr Crit Care Med 2004*)

# Antioksidanlar: SOD

- Deneysel çalışmalar mevcut
- PPHN' de artmış ROS' u temizlemede, INO' nun vasodilatör yanıtını artırmada yararlı olabilir ? Oksidan hasarı önleyebilir?
- RDS'li, ventilatöre bağlı, AC hasarı olan kuzularda oksijenlenmeyi düzeltiyor *(Am J Resp Crit Care Med 2006)*

# ECMO

- ECMO sonrası sağkalım %81

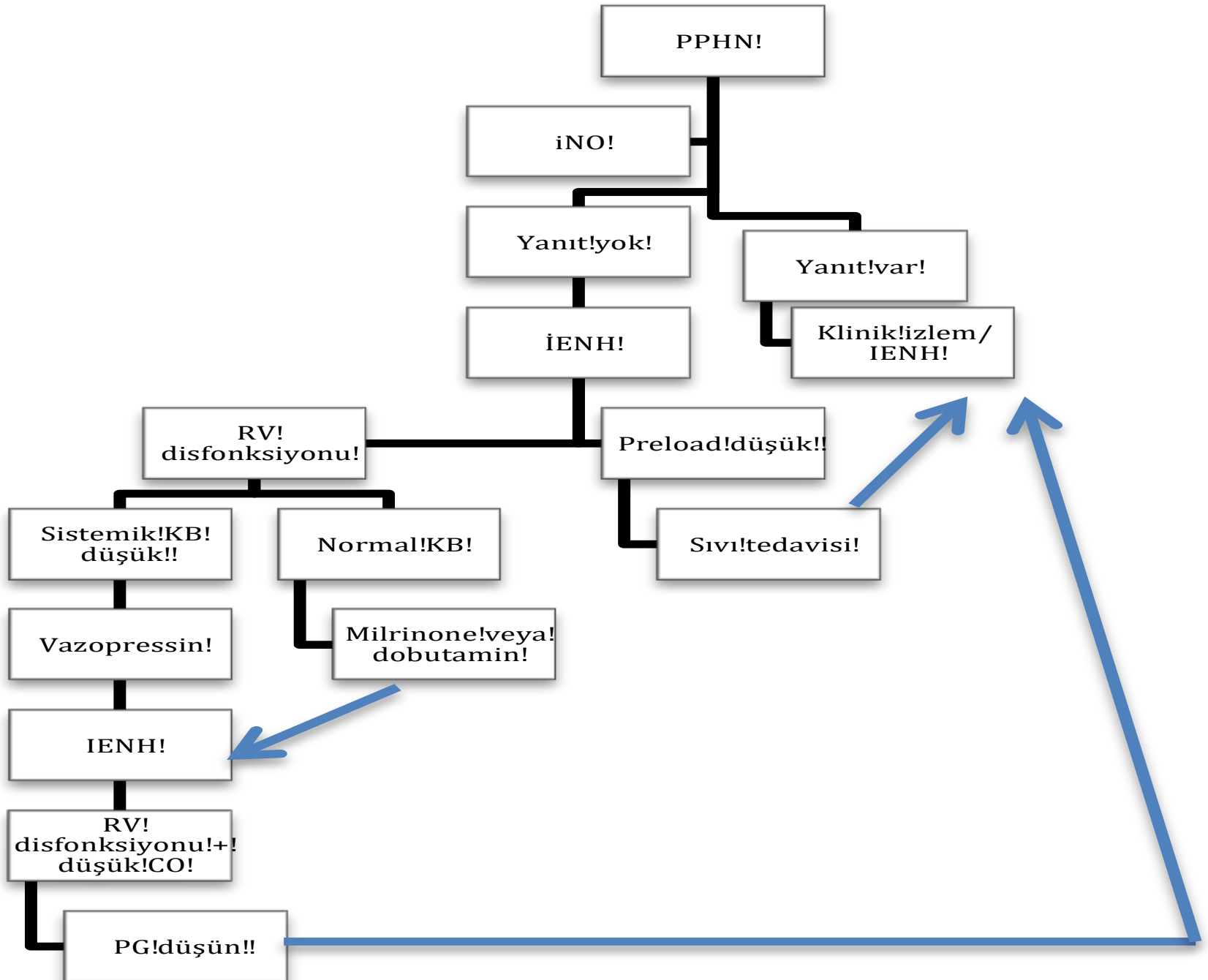
## Endikasyonlar

- ❖ Gebelik haftası  $\geq 34$
- ❖ Ağırlık  $\geq 2$  kg
- ❖ OI  $\geq 40-60$
- ❖  $AaDO_2 > 600$
- ❖ Hemodinamik instabilite



## Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants (Review)

- 4 çalışma (2'sinde CDH olguları dışlanmış)
- Mortalite ↓
- 1, 4 ve 7. yaşta ölüm/sekelli yaşam ↓
- Maliyet olarak etkin
- CDH olgularında yararı ???
- Sonuç: CDH dışındaki term ağır solunum yetmezlikli olgularda önerilir



# Prognoz

- Gelişmiş ülkelerde mortalite %10
- Gelişme geriliği, motor bozukluk ve işitme kaybı ↑
- Serebral palsy, işitme kaybı, bronkodilatör tedavi ihtiyacı, eğitim desteği ↑

*(Acta Paediatr 2009)*

# Teşekkürler...

