

# Persistan Pulmoner Hipertansiyon

Hilal Özkan\*, Nilgün Köksal\*\*, Merih Çetinkaya\*

\* Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Uzm.Dr.

\*\* Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Prof.Dr.

Persistan pulmoner hipertansiyon (PPH) yenidoğanda bir grup hastalığın klinik bulgusu olarak karşımıza çıkan, mortalite ve morbiditesi yüksek önemli bir patolojidir. İlk kez 1967 yılında, pulmoner vasküler direncin azalmamasına bağlı, post-natal fetal dolaşımın aynen devam etmesi ve duktus arteriosus ve foramen ovaleden sağ-sol şantın kardiyak yapısal anomali olmadan devam etmesi şeklinde tanımlanmıştır (1). Gerçek insidansı bilinmemekle birlikte ortalama 500-1000 doğumda bir görülmektedir. Çok merkezli bir çalışmada 1.9/1000 olarak bildirilmiştir (2). Özellikle term ve terme yakın bebeklerde daha sık görülmektedir (1).

## Fetal Dolaşım

Fetusun solunum organı plasentadır. Plasentadan umbilikal ven aracılığıyla gelen kan duktus venozus aracılığıyla vena kava inferiora (VKİ) açılarak sağ atriuma gider. VKİ vücudun alt yarısından gelen kanı taşımaktadır. Aynı damarda birleşmesine karşın umbilikal ven ve VKİ'den gelen kan sağ atriumda tam olarak karışmaz. Umbilikal venden gelen ve oksijen içeriği daha yüksek olan kan foramen ovaleden sol atriuma yönelir. Böylece beyin ve koroner arterlere giden kanın oksijen içeriğinin daha yüksek olması sağlanmış olur (3). Fetusta pulmoner damar direnci çok yüksektir. Bu nedenle sağ ventrikülden pulmoner artere atılan kanın sadece 1/10'u akciğerlere gider. Geri kalan kan duktus arteriosus ile aortaya geçer. Doğumda umbilikal kordun kesilmesiyle, plasenta devreden çıkar ve sistemik arter basıncı artar. Akciğerlerin havalanması ve oksijenasyonun artmasıyla pulmoner damar direnci azalır. Pulmoner kan akımı 8-10 kat artar. Pulmoner kan akımının artmasıyla sol atriuma gelen kan artar ve sol atrium basıncının yükselmesiyle foramen ovale kapanır. Oksijenasyonun artması ve prostaglandinlerin azalması sonucu duktus arteriosus konstrikt olur ve fonksiyonel olarak kapanır (3,4).

## Patogenez

Gaz değişiminden sorumlu plasentanın ayrılmasıyla, görev üstlenecek ana organ olan akciğerlerin bu işi yapabilmesi için bir dizi farklı mekanizmalarla olan değişikliklere gerek

vardır. İlk solunumla birlikte alveoller hava ile dolar. Pulmoner vasküler direnç azalır. Pulmoner vazodilatasyon olur. Pulmoner vazodilatasyonu sağlayan başlıca 3 faktör vardır;

- Akciğerlerin gerilmesiyle ortaya çıkan mekanik etki
- Oksijen etkisi ?
- Endotelial faktörler (5,6).

### Endotelial faktörler

Endotelial faktörlerin başında Nitrik oksit (NO) yer alır. NO endotelial hücreler tarafından salgılanan güçlü bir vazodilatör maddedir. Salınımı kalsiyum bağımlı ve bağımsız iki mekanizma ile olur. Yarı ömrü bir saniyeden kısadır, hemoglobine bağlanarak hızla inaktive olur ve etkisi yereldir. Oksijen NO yapımını arttıran başlıca faktördür. Ayrıca bradikinin, histamin, adenozin, trombin gibi endotelial vazodilatatörler; interlekin-1, interferon-alfa-gamma gibi sitokinler ve endotoksinler NO yapımını arttırmaları (5,6).

PPH patogenezinde diğer önemli endotelial faktörler endotelinlerdir (ET) (7). Endotelinler ET 1, ET 2, ET 3 şeklinde alt gruplara ayrılır. ET 1 yalnızca endotel hücrelerinde yapılmaktadır. ET 1 en önemli vazokonstriktörlerden biridir. ET 1 ve ET 2 aynı derecede etkili olurken ET 3'ün etkisi daha azdır. Endotelinler etkisini hedef hücre zarında bulunan özel reseptörler aracılığıyla göstermektedir (8). Pulmoner tonus NO ile ET-1 arasındaki dengeye bağlıdır. Ancak NO artışından çok, ET-1 azalması daha önemli etkiye sahiptir. Ayrıca ET-1 düzeylerine göre hastalığın şiddeti belirlenebilmektedir. Sonuç olarak pulmoner hipertansiyon ET-1 artışının belirlediği bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır (9-11).

İnsülin, hipoksi, anjiyotensin II, katekolaminler ve büyüme faktörleri endotelin yapımını arttırırken, atrial natriüretik hormon, ET3, prostaglandin E2 ve prostaglandin I2 endotelin yapımını azaltır (12).

## PPH Nedenleri

### 1-Pulmoner damar çapının azalması

#### A. Pulmoner damarlarda spazm

- İdiopatik
- Reaktif: Pulmoner parankimal hastalıklar (RDS ve pnömoni gibi), sepsis, perinatal hipoksi, metabolik dengesizlikler.

**B. Pulmoner damarların aşırı muskularizasyonu**

-Kronik intrauterin hipoksi (diabetik anne çocuğu, intrauterin büyüme geriliği, postmatürite, mekonyum aspirasyonu, annenin yüksek rakımlı yerlerde yaşaması gibi)

**C. Pulmoner kanlanmada artma**

a-Pulmoner kan akımında artma

-Duktus arteriosusun prematür kapanması (annenin gebeliğinde aldığı ilaçlar: aspirin ve indometazin gibi prostaglandin inhibitörleri, dilantin, lityum)

-Arteriovenöz malformasyon-fistül (genellikle serebral)

-Endokardiyal yastık defekti (sol ventrikülden sağ atriuma şant)

-Supradiafragmatik total anormal pulmoner venöz dönüşü

b- Pulmoner venöz obstrüksiyon

-Pulmoner venöz, sol atrial veya mitral obstrüksiyon

-Aortik atrezi, aort stenozu, aort koarktasyonu, geniş VSD gibi malformasyonlar

-İnkomplet hipoplastik sol kalp sendromu

-İnfradiafragmatik total anormal pulmoner venöz dönüşü

-Sol ventrikül yetmezliği yapan nedenler

**2-Pulmoner damar sayısının az olması****A-Primer pulmoner hipoplazi****B-Sekonder pulmoner hipoplazi**

-Intratorasik kitle (konjenital diafragmatik herni, kistik adenomatoid malformasyon, plevral effüzyon)

-Fetal solunum hareketlerinin olmaması (Werdnig-Hoffman hastalığı, frenik sinir veya diafragma aplazisi, ağır nörolojik zedelenme, anensefali)

-Torasik konstrüksiyon (oligohidramniyo-renal agenezisi/displazi ve diğerleri)

**3-Pulmoner damarlarda fonksiyonel obstrüksiyon**

-Hiperviskozite (1, 13).

**Tanı**

Akciğerlerin parankimal hastalığı ile açıklanamayacak kadar ağır hipoksemi olduğunda PPH düşünülmelidir (14). Çoğu matür veya postmatür bebeklerdir. Çoğunda perinatal asfiksi, düşük apgar skoru veya mekonyum aspirasyon sendromu (MAS) öyküsü vardır. Annede diyabet öyküsü, gebelikte ilaç alması (aspirin, indometazin) önemlidir. Genellikle yaşamın ilk 18 saatinde görülür. Çoğunlukla altta yatan hastalığa bağlı olarak geliştiğinden en belirgin klinik ve laboratuvar bunlarla ilgilidir (15-18).

**Fizik muayene**

Solunum sistemi muayenesinde takipne, retraksiyon, siyanoz, asidoz bulunmaktadır. Solunum sesleri genellikle normaldir, ancak altta yatan MAS veya pnömoniye bağlı krepatasyonlar duyulabilir. Parsiyel oksijen basıncında ani değişiklikler olur. Kardiyovasküler sistem muayenesinde, pulmoner arter basıncının artması nedeniyle pulmoner kapağın geç kapanmasına bağlı S2 de çiftleşme, triküspit yetmezliğine bağlı sistolik üfürüm, myokard disfonksiyonu, sistemik vazodilatasyon ve sepsis nedeniyle periferik dolaşım bozukluğu olabilir. Uzamış asidoz veya sepsis nedeniyle periferik nabızlar zayıflamıştır. Üst ekstremitelerde oksijen saturasyonu alt ekstremitelerden daha yüksektir. Batın muayenesinde sağ kalp yetmezliğine

bağlı hepatomegali olabilir. Konjenital diyafragma hernisi etyolojide yer alıyorsa, batında çöküklük görülebilir (1,18-20).

**Laboratuvar bulguları**

Kan gazlarında respiratuvar veya metabolik asidoz vardır. Hemogram ve elektrolit değerlerinde altta yatan hastalığa bağlı patolojiler bulunabilir. Akciğer grafisinde primer akciğer hastalığının bulguları, normal veya 'budanmış dal' görünümü vardır. Elektrokardiyografide (EKG) sağ atrial dilatasyon, sağ aks sapması, ST-T değişiklikleri bulunabilir. Asıl tanı ekokardiyografide (EKO) sağdan sola şantın görülmesi ile konur (1,20).

**Tanıya yardımcı testler**

**Arterio-alveolar oksijen farkı:**  $(7 \times FiO_2) - (PO_2 + PCO_2) > 250$  mmHg'nin üstünde olması PPH lehinedir (1,21).

**CPAP testi:** CPAP ile %100 O<sub>2</sub> verilince PO<sub>2</sub> artışı <20 mmHg ise konjenital kalp hastalığı (KKH) veya PPH olabilir (1,21).

**Hiperventilasyon testi :** Entübe bebeklerde %100 FiO<sub>2</sub> ile 5-10 dakika 60' civarında ventilasyon yaptırıldığında PO<sub>2</sub>'de >20mm Hg'lık artış PPH lehinedir (1,22).

**Preduktal-postduktal farkı:** Sağ radyal arterden alınan preduktal kan ile umbilikal arterden alınan postduktal kan gazı arasındaki PO<sub>2</sub> farkının 20mmHg'dan büyük olması duktustan sağdan sola şant olduğunu gösterir (1).

**Ayırıcı Tanı**

Konjenital diyafragma hernisi, mekonyum aspirasyon sendromu, total pulmoner venöz dönüş anomalisi, pnömoni, pnömotoraks, intakt ventriküler septum ile birlikte olan pulmoner atrezi, pulmoner hipoplazi, respiratuvar distres sendromu, büyük arter transpozisyonu gibi hastalıklarla ayırıcı tanı yapılmalıdır (20).

**Tedavi**

PPH'da ventilasyon ve oksijen tedavisine verdiği cevap, prognozu önemli ölçüde belirlemektedir. FiO<sub>2</sub> ihtiyacının %100 olmasına rağmen PaO<sub>2</sub> <50 mm/Hg olması yüksek mortalite riskinin olduğunu gösterir. Hastalığın tedavisinde en önemli aşama nitrik oksitin (NO) keşfi ve tedavide kullanımı ile ortaya çıkmıştır. Tedavinin ilk basamağı oksijenizasyon ve ventilasyonun sağlanmasıdır (1).

**1-Oksijenizasyon ve ventilasyon**

Başlangıçta % 100 oksijen verilir ve konvansiyonel ventilasyon ayarları ile ventile edilir. Konvansiyonel ayarlarda yeterli oksijenizasyon ve ventilasyon sağlanamazsa ikinci aşamada yüksek frekanslı ventilasyona (HFV) geçilir. HFV'nin özellikle inhale NO ile kombinasyonun ekstrakorporeal membran oksijenizasyon (ECMO) ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (24).

Yapılan çalışmalarda çeşitli nedenlere bağlı olarak PPH'si olan hastaların HFV ile başarılı bir şekilde tedavi edildiği, HFV'nin parsiyel karbondioksit basıncını (PCO<sub>2</sub>) azalttığı ve oksijenizasyonu arttırdığı ve akciğer volümünü koruyarak atelektaziyi önlediği gösterilmiştir (25). Aynı zamanda şiddetli respiratuvar yetmezliği olan ve maksimum ventilasyon desteğinde olan ve ECMO düşünülen hastalarda HFV'nun yararlı olduğu bildirilmiştir (25). Clark ve ark (26) PPH'si olan 79 hastada HFV ve konvansiyonel ventilasyonu karşılaştırmış ve mortalite, te-

davi başarısızlıkları veya pulmoner sonuçlar açısından fark olmadığını görmüşlerdir. Konvansiyonel ventilasyona yanıt vermeyen 24 hastanın 15'inin (%63) HFV'ye yanıt verdiği; HFV'ye yanıt vermeyen 17 hastanın ise 4 tanesinin (%23) konvansiyonel ventilasyona yanıt verdiğini tespit etmişlerdir.

### 2. Normotansiyon

Kan basıncı korunmuş olmasına rağmen myokardiyal fonksiyonlar sıklıkla bozulmuştur. Term bebeklerde ortalama arteriyel kan basıncının 50mm Hg civarında tutulması amaçlanır. Uygun sıvı volumü, dopamin (5-10 mcg/kg/dk) ve/veya dobutamin tedavileri ile (5-10 mcg/kg/dk) sistemik basınç korunmaya çalışılır. Eğer sistemik basınç yükselir ve pulmoner basınç aynı kalırsa sağdan sola şant azalacaktır. Adrenalin infüzyonu ciddi myokardiyal fonksiyon bozukluğu olduğunda gerekebilir (27).

### 3. Polisitemi önlenmeye çalışılır

Hematokrit %60-65'in üstünde olduğunda, hipervizkozite nin pulmoner damar basıncı üzerindeki etkisini azaltmak için parsiyel exchange uygulanmalıdır. Hematokrit %40-45 arasında tutulmaya çalışılır (27).

### 4. Alkalozis

Arteriyel kan pH 7.45'in üzerinde olması tercih edilir. NaHCO<sub>3</sub>: 1-2/mEq bolus verilerek, 0.5-1/mEq/kg/saat idame edilir. Tedavi 48 saate azaltılarak kesilir. Böbrekten atılımı yavaş olduğu için kesildikten sonra da etkisi bir süre devam eder. Hızlı verilmemeli ve serum potasyum düzeyleri yakından izlenmelidir. Hipernatremi, hipokalemi gelişebilir (27).

### 5. Sedasyon

Bu bebeklerin çoğu çok ajitedir. Narkotik analjezik infüzyonları erken dönemde başlanmalıdır (27).

### 6. Paralizi

Narkotik analjeziklerle yeterli sedasyon sağlanamadığı durumlarda gerekebilir. Bu amaçla pankronyum 100 microgram/kg/gün 24 saatlik infüzyon şeklinde kullanılır (27).

### 7. Pulmoner vazodilatörler

Nitrik oksit (NO), nitrovazodilatörler, tolazolin ve magnezyum başlıca kullanılan pulmoner vazodilatör ajanlardır (27).

#### *Inhale NO tedavisi*

Nitrik oksit güçlü bir vazodilatör olup düz kas hücrelerinde guanilat siklaz enzimini stimüle ederek c-GMP yapımını artırır. İn hale NO alveollere ulaşınca difüzyonla epitel hücrelerinden geçerek damar düz kas hücrelerine ulaşmakta ve bunlar üzerinde endojen NO gibi etkili olmaktadır. Sonuçta PPH'da oksijenizasyonu arttırmaktadır, ancak parankimal akciğer hastalığı olanlarda daha az etkilidir, 5-80 ppm dozunda verilir. Doz mümkün olduğunca düşük tutulmalıdır. Etkisi yereldir ve hemoglobine bağlanarak hızla inaktive olur. Tedavi sırasında methemoglobin ve NO<sub>2</sub> düzeyleri izlenmelidir. Trombosit işlevlerini bozarak kanamalara yol açabilir (28).

Neonatal Inhaled Nitric Oxide çalışma grubunun yaptığı, prospektif, çok merkezli, randomize, kontrollü, çift-kör bir çalışmada NO kullanılan hastalarda kontrol grubuna oranla ECMO gereksiniminin azaldığı görülmüştür. Ancak mortalite üzerine belirli bir etkisi saptanamamıştır (29). Kinsella ve ark. nın (30) yaptığı çalışmada ise HFV ile inhale NO + konvansiyonel ventilasyon tedavileri karşılaştırılmış, HFV veya inhale NO'ya yanıt benzer (%23, %28) olarak bulunmuş, her iki tedavi-

nin başarısız olduğu hastaların 1/3'ü HFV+ İn hale NO yanıt vermiş ve en iyi yanıtın mekonyum aspirasyon sendromu (MAS) ve respiratuar distres sendromlu (RDS) bebeklerde olduğu görülmüştür. Clark ve ark. nın (31) yaptığı çok merkezli, randomize, çift kör bir çalışmada da, ECMO ihtiyacının inhale NO grubunda kontrol grubuna oranla daha düşük (%38, %64) olduğu tespit edilmiş ve mortalite ve morbidite oranları açısından fark saptanamamıştır.

#### *Nitrovazodilatörler*

Bu grup ilaçlar arter ve venlerin düz kaslarına doğrudan etki ederler. Etkileri selektif değildir. Sistemik hipotansiyona yol açarlar. Nitrogliserin seyrek olarak hipotansiyona yol açması, etkisinin çabuk başlaması nedeniyle tercih edilebilir. Tedaviye dirençli vakalarda özellikle konjenital kalp hastalığı varlığında kullanılabilir. Doz:2-5 mikrogr/kg/dk'dır (27).

#### *Tolazolin*

PPH tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçtır. İmidazolin türevi güçlü bir vazodilatördür. Etkisi 1-2mg/kg İV bolus dozdan 1-2 dk sonra başlar. İlk bulgu bebeğin yüzünde kızarıklık olmasıdır. Tolazolin etkili olursa PaO<sub>2</sub>'de birden artış olur. Sonra 1-2 mg/kg/saat gidecek şekilde infüzyonla devam edilir. Gerekirse 4-6 mg/kg/saate çıkılabilir. Etkinliği hastadan hastaya değişir. Ancak % 30-80 oranında yan etki görülür. Başlıca yan etkileri; hipotansiyon, prerenal böbrek yetmezliği (1/20), trombositopeni (1/2) gastrointestinal kanamalar, hiponatremi (% 40), pulmoner kanama, hematüridir (1/4). Ayrıca H2 reseptörlerini uyararak etki gösterdiği için asit salgısını artırır. Bu nedenle birlikte ranitidin kullanılmalıdır (23,27).

#### *Magnezyum*

Adenilat siklazı aktive ederek hücre içindeki c-AMP yapımını artırır. Hipoksik iskemik doku zedelenmesinde hücre içine giren kalsiyum iyonları önemlidir. Magnezyum, kalsiyum iyonlarının hücre içine girişini antagonize ederek vazodilatasyonu artırır. Hipoksinin beyin, karaciğer ve böbreklerdeki etkisini azaltır. Antitrombotik etkisi de olduğundan, PPH da akciğerlerde küçük damarlarda oluşan trombozların ortadan kalkmasını sağlar. Sedatif etkisi de vardır. %8'lik MgSO<sub>4</sub> İV 20-30 dk 200mg/kg bolus 0-50mg/kg/saat idame plazma seviyesi 5-6mmol/L tutulursa herhangi bir yan etki olmadan vazodilatasyon sağlanır. Tansiyon, böbrek fonksiyon testleri, glukoz ve kalsiyum düzeyleri yakından izlenmelidir (27).

Ayrıca Prostatiklin: 1mikrogr/kg, Sodyum nitroprusit: 3mikrogr/kg endotrakeal verilmesinin faydalı olduğu bulunmuştur (1).

### 8. Hiperventilasyon

Hiperventilasyon ile alkalozis tercih edilir. PO<sub>2</sub>'de yükselme sağlanır (27).

### 9.ECMO (Ekstrakorporeal membran oksijenizasyon)

ECMO, optimal destek oksijenizasyonu ve perfüzyon sağlanamadığında kullanılır. Kardiyopulmoner bypass'ın bir adaptasyon şekli olup, ABD'de 100'den az merkezde uygulanmaktadır (27). ECMO ile tedavi edilen bebeklerin mükemmel sağ kalım oranları mevcut olup, idiyopatik PPH'de %80 sağ kalım bildirilmiştir (31).

### 10. Diğer

Sıvı elektrolit tedavisi düzenlenmeli, hipoglisemi, hipokalsemi önlenmeli, hipo- hipertermi önlenmelidir. Yeterli kalori parenteral solusyonlarla sağlanmalıdır (27).

### Surfaktan tedavisi

PPH'a neden olan hastalıkların bazılarında surfaktan yetersizliği rol oynamaktadır.

Atektazi ve alveolar hipoksiyi geriye döndürmek için verilebilir. Mekonyum aspirasyon sendromunda ve bakteriyel pnömonide surfaktan inaktive olmaktadır ve bu hastalıklarda surfaktan verilmesinin gaz değişimini düzelttiği gösterilmiştir (32-34). Ancak bu olumlu sonuçlara rağmen PPH tedavisinde yeterli ventilasyon ve uygun kardiyovasküler desteğin tedavide esas olduğunu savunan çalışmalar da bulunmaktadır (35).

### Prognoz

PPH'da ventilasyon ve oksijen tedavisine verdiği cevap, prognozu önemli ölçüde belirlemektedir. FiO<sub>2</sub> ihtiyacının %100 olmasına rağmen PaO<sub>2</sub> <50 mm/Hg olması yüksek mortalite riskinin olduğunu gösterir. En iyi merkezlerde bile %50 oranında mortalite bildirilmektedir (1). Yaşayan bebeklerin %30-40'ında nörolojik defisit vardır. Hiperventilasyonun süresi ne kadar uzun ise, nörolojik bulgular o kadar kötüdür. Hiperventilasyon akciğer hasarına yol açabilir. HFV ve ECMO bilateral sensorianöral işitme kaybı ile ilişkili olarak bulunmuştur (36). ECMO yapılan bebeklerin %40'ında nörolojik sekeller saptanmaktadır. Sensorinöral işitme kaybı %10-50 oranında görülür. Ciddi asfiktik bebekler işitme görme, nörolojik gelişim yönünden yakın izlenmelidir (36).

### Kaynaklar

1. Yiğit Ş. Persistan Pulmoner Hipertansiyon. Yurdakök M, Erdem G (eds). Neonatoloji. 2.Baskı. Alp Ofset I. 2004.p.447-51.
2. Walsh-Sukys ML, Tyson JE, Wright LL, et al. Persistent pulmonary hypertension in the newborn in the era before nitric oxide: Practice variation and outcomes. *Pediatr* 2000; 105:12-20.
3. Martin RJ, Sosenko I, Bancalari E. Respiratory problems. In: Klaus MH, Fanaroff AA (eds). *Care of the High Risk Neonate*, Philadelphia: WB Saunders, 2001.p.243-76.
4. Whitsett JA, Pryhuber GS, Rica WR, Warner BB, Wert SE. Acute respiratory disorders. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG (eds). *Neonatology*. Philadelphia: Lippincott, 1999.p. 485-531.
5. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 27:373-6.
6. Endo A, Shimada M, Ayusawa M, et al. Nitric oxide and endothelin 1 during postnatal life. *Biol Neonate* 1996; 70:15-20.
7. Haegerstrand A, Hemsén A, Gillis C, Larsson O, Lundberg JM. Endothelin: presence in human umbilical vessels, high levels in fetal blood and potent constrictor effect. *Acta Physiol Scand* 1989; 137:541-2.
8. Ivy DD, Kinsella JP, Abman SH. Physiologic characterization of endothelin A and B receptor activity in the ovine fetal pulmonary circulation. *J Clin Invest* 1994; 93:2141-8.
9. Soukka H, Jalonen J, Kero P, Kaapa P. Endothelin-1, atrial natriuretic peptide and pathophysiology of pulmonary hypertension in porcine meconium aspiration. *Acta Paediatr* 1998; 87:424-8.
10. Hashiguchi K, Takagi K, Nakabayashi M, Takeda Y, Sakamoto S, Naruse M, Naruse K, Demura H. Relationship between fetal hypoxia and endothelin-1 in fetal circulation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 7:509-10.
11. Kumar P, Kazzi NJ, Shankaran S. Plasma immunoreactive endothelin-1 concentrations in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Perinatol* 1996; 13:335-41.
12. Leffler CW, Hessler JR, Green RS. The onset of breathing at birth stimulates pulmonary vascular prostacyclin synthesis. *Pediatr Res* 1984; 18:938-42.
13. Fox WW, Duara S. Persistent pulmonary hypertension in the neonate: Diagnosis and management. *J Pediatr* 1983; 103:505-14.
14. Drummond WH. Persistent pulmonary hypertension of the neonate (Persistent fetal circulation syndrome). 1984, Year Book Medical Publishers, 61-85.
15. Nair PM, Bataclan MF. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Saudi Med J* 2004; 25:693-9.
16. Sugihara C. Treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 2001; 1:17-24.
17. Fugelseth D. Persistent pulmonary hypertension in newborn infants. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001; 121:3074-8.
18. Alano MA, Ngougma E, Ostrea EM Jr, et al. Analysis of nonsteroidal antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2001; 107:519-23.
19. Morin FC, Stenmark KR. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:2010-32.
20. Steinhorn HR. Pulmonary Hypertension, Persistent-Newborn. *e - Medicine* 2006; 1-10.
21. Zahka KG, Patel CR. Cardiovascular problems of the neonate. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). *Neonatal Perinatal Medicine* St. Louis, Mosby, 2002.p.1140-50.
22. Tolsa JF, Cotting J, Sekarski N, Payot M, Micheli JL, Calame A. Magnesium sulphate as an alternative and safe treatment for severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995; 72:184-7.
23. Drummond WH, Gregory GA, et al. The independent effects of hyperventilation, tolazoline, and dopamine on infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 1981; 9:603-11.
24. Hintz SR, Suttner DM, Sheehan AM, Rhine WD, Van Meurs KP. Decreased use of neonatal extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): how new treatment modalities have affected ECMO utilization. *Pediatrics* 2000; 106:1339-43.
25. Kinsella JP, Abman SH. Clinical approach to the use of high frequency oscillatory ventilation in neonatal respiratory failure. *J Perinatal* 1996; 16:52-5.
26. Clark RH, Yoder BA, Sell MS. Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillation and conventional ventilation in candidates for extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1994; 124:427-30.
27. Rowley S, Kuschel C. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Clinical Guideline* 2001.
28. Bland RD, Albertine KH, Carlton DP, MacRitchie AJ. Inhaled Nitric Oxide Effects on Lung Structure and Function in Chronically Ventilated Preterm Lambs. *Am J Respir Crit Care Med* 172: 899-906.
29. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med* 1997; 337:434.
30. Kinsella JP, Abman SH. Inhaled nitric oxide in the premature infant: animal models and clinical experience. *Semin Perinatol* 1997; 21:418-25.
31. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Eng J Med* 2000; 342:469-75.
32. Rais-Bahrami K, Short BL. The current status of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Sem Perinatol* 2000; 24:406-17.
33. Khamash H, Perlman M, Wojtulewicz J, Dunn M. Surfactant therapy in full-term neonates with severe respiratory failure. *Pediatrics* 1993 Jul; 92:135-9.
34. al-Mateen KB, Dailey K, Grimes MM, Gutcher GR. Improved oxygenation with exogenous surfactant administration in experimental meconium aspiration syndrome. *Pediatr Pulmonol* 1994; 17:75-80.
35. Herting E, Gefeller O, Land M, van Sonderen L, Harms K, Robertson B. Surfactant treatment of neonates with respiratory failure and group B streptococcal infection. Members of the Collaborative European Multicenter Study Group. *Pediatrics*. 2000; 106:957-64.
36. Lotze A, Mitchell BR, Bulas DI, et al. Multicenter study of surfactant (beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure. *Survanta in Term Infants Study Group*. *J Pediatr* 1998; 132:40-7.
37. Lasky RE, Wiorek L, Becker TR: Hearing loss in survivors of neonatal extracorporeal membrane oxygenation and high-frequency oscillatory therapy. *J Am Acad Audiol* 1998; 9:47-58.