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

PRETERM BEBEKLERDE DUKTUS ARTERİYOZUS İNSİDANSI VE TROMBOSİTOPENİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gülay DAL DEMİRELLİ

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. İbrahim CANER

Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2014

İÇİNDEKİLER

ONAY ... **III**
TEŞEKKÜR ... **IV**
ÖZET ... **V**
ABSTRACT ... **VI**
TABLOLAR DİZİNİ ... **VII**
ŞEKİLLER DİZİNİ ... **VIII**
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ ... **IX**
1. GİRİŞ VE AMAÇ ... **1**
2. GENEL BİLGİLER ... **3**
2.1. Prematüritenin Tanımı ... 3
2.2. İnsidans ve Mortalite ... 4
2.3. Preterm Doğum Etyolojisi ... 5
2.4. Prematüre Bebeklerin Sorunları ... 6
2.4.1. Kısa dönem komplikasyonlar ... 7
2.4.1.1. .Hipotermi ... 7
2.4.1.2. Solunum problemleri ... 8
2.4.1.3. Prematüre retinopatisi ... 15
2.4.1.4. Germinal matriks kanaması/İntraventriküler kanama ... 18
2.4.1.5. Nekrotizan enterokolit ... 22
2.5. Patent Duktus Arteriyozus ... 28
2.5.1. Tanım ... 28
2.5.2. İnsidans ... 28
2.5.3. Cinsiyet ... 29
2.5.4. Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ... 29
2.5.5. PDA Genetiği ... 29
2.5.6. Etiyoloji ... 29
2.5.7. Embriyoloji, anatomi ve histoloji ... 30
2.5.8. Doğum sonrasında PDA'nın kapanması ... 30
2.5.8.1. Fonksiyonel kapanma ... 30
2.5.8.2. Anatomik kapanma ... 32
2.5.9. Prematüre bebeklerdeki farklılıklar ... 33

2.5.10. PDA Patofizyolojisi 34
2.5.10.1. Hemodinami 35
2.5.10.2. Klinik ve patofizyoloji 36
2.5.11. Tanı 38
2.5.11.1. Fizik muayene 39
2.5.11.2. Elektrokardiyografi 39
2.5.11.3. Göğüs radyografisi 39
2.5.11.4. Ekokardiyografi 40
2.5.12. Komplikasyonlar 41
2.5.13. Tedavi 41
2.5.13.1. Medikal destek tedavisi 42
2.5.13.2. Medikal farmakolojik kapatma 43
2.5.13.2. A. İndometazin 44
2.5.13.2. B. İbuprofen 44
2.5.13.3. Cerrahi tedavi 45
2.6. Trombositler ve Mpv 46
3. GEREÇ VE YÖNTEM 50
4. BULGULAR 52
4.1. İstatistiksel Değerlendirme: 60
5. TARTIŞMA 61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 70
7. KAYNAKLAR 71

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 22.08.2013 tarih ve 452 sayılı yazısı ile "**Preterm Bebeklerde Duktus Arteriyozus İnsidansı Ve Trombositopeni İle İlişkisinin Değerlendirilmesi**" adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Gülay DAL DEMİRELLİ tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş ve 02.09.2013 tarih ve 6 nolu oturumunun 3 nolu kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür.

Çalışma Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nca 21.08.2013 tarih ve 4 nolu oturumunun 30 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU başta olmak üzere bütün hocalarıma; uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği olan, ihtiyaç duyduğum her anda, bilgi ve deneyimlerini paylaşarak bana yol göstermiş olan tez danışmanım ve kıymetli hocam Sayın Doç. Dr. İbrahim CANER'e; sevgisini ve ilgisini her an hissettiğim, her ihtiyaç duyduğumda sığındığım, tezimin her aşamasında desteğiyle yanımda olan sevgili eşim Yaşar DEMİRELLİ'ye, beni hep destekleyen canım aileme, birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan doktor arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline ***teşekkür ederim***.

Dr. Gülay DAL DEMİRELLİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, trombosit sayısı ile preterm yenidoğanlarda patent duktus arteriyozus (PDA) insidansı ve/veya kapanması arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemek için yapılmıştır.

Çalışma Tasarımı ve Konular: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (YYBÜ)'nde yatan, PDA (n=175)'sı olan ve PDA'sı olmayan (n=212) prematüre bebekler (≤32 gebelik haftası) geriye dönük olarak değerlendirildi. PDA'sı olan hastalar yaşamın ilk 3-5 gününde, ekokardiyografik bulgulara ve klinik takibe göre hemodinamik olarak önemli PDA'sı (HoöPDA) olup ve olmamasına göre iki gruba ayrıldı. Hemodinamik olarak önemli PDA, ekokardiyografik incelemede iç duktal çapın ≥1,5 mm ve/veya sol atrium LA/aort kökü oranının ≥1,5 olması olarak tanımlandı. Her iki grupta bebeklerin trombosit sayıları ve ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit dağılım genişliği (PDW)'ni içeren trombosit endeksleri yaşamın ilk 24 saatinde kaydedildi. HoöPDA'sı olan bebeklere ibuprofen başlandı ve duktusun kapanmasını değerlendirmek için 48 saat sonra ekokardiyografik inceleme tekrarlandı.

Bulgular: PDA'sı olan bebeklerin ortalama gebelik yaşı ve doğum ağırlığı PDA'sı olmayan bebeklere göre istatistiksel olarak daha düşük bulundu ($p<0,0001$). PDA'sı olan bebeklerde ortalama trombosit sayısı PDA'sı olmayan bebeklerden istatistiksel olarak daha düşüktü. Multivaryans analizde, PDA bağımsız olarak MPV, sepsis, Mekanik ventilasyon (MV) ve antenatal steroid kullanımı ile ilişkili bulunmuştur. Trombosit sayısı ve PDW, PDA insidansı üzerinde herhangi bir etkiye sahip değildi. Bununla beraber, iki grup arasında trombositopeni insidansı açısından anlamlı bir fark vardı ($p=0,001$), ve trombositopenik bebeklerde PDA görülme riski trombositopenik olmayanlara göre 2,3 kat artmış olarak tespit edildi. İbuprofen tedavi sonrasında duktus kapanan veya persiste eden bebeklerin ortalama trombosit sayımları benzer bulundu.

Sonuç: PDA trombosit sayısı ile ilişkili değildi, bununla beraber MPV, PDA için bağımsız bir belirleyici olarak tespit edildi. Trombositopeni hemodinamik anlamlı PDA ile ilişkili bulunmamasına rağmen, duktal açıklık için bir risk faktörü olabilir. Medikal tedavi sonrasında duktal açıklık veya kapanma ile trombosit sayısı arasında bir ilişki gösterilememiştir.

Anahtar Sözcükler: Prematürite, Patent Duktus Arteriyozus (PDA), Trombosit Ortalama Trombosit Hacmi (MPV), Trombosit Dağılım Genişliği (PDW)

ABSTRACT

Aim: To determine whether there is an association between platelet counts and patent ductus arteriyozus (PDA) incidence and/or closure in preterm newborns.

Study Design And Subjects: Premature infants (≤32 gestational week) with PDA (n=175) and a control group without PDA (n=212) who were hospitalized in the NICU were retrospectively evaluated. Patients with PDA were assesed in the first 3-5 days of life whether they have hemodinamically significant PDA or not based on echocardiografic examination and clinical follow up. Hemodynamically significant PDA is defined as internal ductal diameter ≥1,5 mm and/or the left atrium (LA)/aortic root (AM) ratio of ≥1,5 on echocardiography examination. Platelet counts and other platelet indices including mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW) of the infants in both groups were recorded during the first 24 hours of life. Ibuprofen was started in infants with hemodynamically significant PDA and echocardiography was repeated 48 h thereafter to assess the closure of ductus.

Results: Median gestational age and birth weight of the infants with PDA were statistically lower than the infants without PDA (p<0,0001). Median thrombocyte count was statistically lower in PDA group. In multivariate analysis PDA was independently associated with MPV, sepsis, mechanical ventilation and history of antenatal steroid usage. Thrombocyte count and PDW did not seem to have any effect on PDA incidence. However, the thrombocytopenia incidence in both groups was significantly difference (p=0,001), and 2,3-fold increased risk of PDA was detected in thrombocytopenic infants compared to nonthrombocytopenics. Baseline platelet counts of the infants in whom ductus closed or persisted after ibuprofen treatment were similar.

Conclusion: PDA was not associated with thrombocyte count, but MPV was detected an independent predictor of PDA. Thrombocytopenia was not associated with hemodynamically significant PDA, it may be a risk factor for ductal patency. We could not show an association between platelet counts and persistence or closure after medical treatment.

Key Words: Prematurity, patent ductus arteriosus (PDA), Thrombocyte, Mean Platelet volume (MPV), Platelet Distribution Width (PDW)

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Preterm Doğumun Saptanabilen Nedenleri 5
Tablo 2. DDA'lı Bebeklerde Görülen Komplikasyonlar 6
Tablo 3. Trombositlerin Genel Özellikleri 46
Tablo 4. Olgulara İlişkin Genel Özelliklerin Dağılımı 51
Tablo 5. Klinik Risk Faktörlerinin Dağılımı 52
Tablo 6. Ortalama Trombosit, MPV ve PDW Değerleri 53
Tablo 7. Klinik ve Demografik Özelliklerin PDA(+) ve PDA(-) Gruplar Arasında Karşılaştırılması 54
Tablo 8. Doğum Haftası ve Doğum Ağırlıklarının Gruplar Arasında Karşılaştırılması 54
Tablo 9. PDA Varlığını Etkileyen Değişkenlerin Logistik Regresyon Analizi 55
Tablo 10. Klinik ve Laboratuar Değişkenlerinin HoöPDA(+) ve HoöPDA(-) Gruplar Arasında Karşılaştırılması 56
Tablo 11. PDA Alt Gruplarında Demografik ve Laboratuar Değişkenlerin Karşılaştırılması 56
Tablo 12. Trombositopenisi Olan PDA(+) ve PDA(-) Grubun Ortalama Trombosit Sayılarının Karşılaştırılması 57
Tablo 13. Trombositopeni Varlığına Göre PDA(+) ve PDA(-) Grublarının Karşılaştırılması 58
Tablo 14. Trombositopeni Varlığına Göre İbuprofen ile Kapanan ve Kapanmayan Grupların Karşılaştırılması 58
Tablo 15. Trombositopenisi Olan HoöPDA(+) ve HoöPDA(-) Grupların Ortalama Trombosit Sayılarının Karşılaştırılması 58
Tablo 16. Trombositopeni Varlığına Göre HoöPDA(+) ve HoöPDA(-) Grupların Karşılaştırılması 57

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Bronkopulmoner Displazi Sınıflaması 12
Şekil 2. Nekrotizan Enteroklitte Modifiye Bell Kriterlerine Göre Sınıflama..... 27
Şekil 3. Olguların Cinsiyet Dağılımı 51
Şekil 4. Klinik Risk Faktörlerinin Dağılımları 52
Şekil 5. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Gruplandırılmasının Şematik Görünümü . 60

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

AACO : Amerikan Sertifikalı Ortoptistler Derneği
AAO : Amerikan Oftalmoloji Akademisi
AAP : Amerikan Pediatri Akademisi
AAPOS : Amerikan Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık Derneği
ADDA : Aşırı Düşük Doğum Ağırlığı
ADP : Adenozin Difosfat
AO : Aort Kökü
BPD : Bronkopulmoner Displazi
CAP : Prematüre Apnesinde Kafein
CO2 : Karbondioksit
CPS : Kanada Pediatri Topluluğu
CPAP : Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı
COX-1 : Siklooksijenaz 1
COX-2 : Siklooksijenaz 2
ÇDDA : Çok Düşük Doğum Ağırlığı
DA : Duktus Arteriyozus
DDA : Düşük Doğum Ağırlığı
DIC : Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
EDTA : Etilen Diamin Tetraasetik Asit
EGF : Epidermal Büyüme Faktörü
EKG : Elektrokardiyografi
EKO : Ekokardiyografi
EMR : Erken Membran Rüptürü
GMK : Germinal Matriks Kanaması
GP1a/2a : Glikoprotein 1a/2a
GP1b : Glikoprotein 1b
GPVI : Glikoprotein VI
GP1b/IX/V : Glikoprotein 1b/IX/V
GP2b/3a : Glikoprotein 2b/3a
HoöPDA (+) : Hemodinamik Olarak Önemli PDA'sı olan
HoöPDA (-) : Hemodinamik Olarak Önemli PDA'sı olmayan

ICROP **:** Premetüre Retinopatisi için Uluslararası Sınıflama
IGF-1 **:** İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
İTP **:** İmmun Trombositopenik Purpura
İVK **:** İntraventriküler Kanama
LA **:** Sol Atrium
MPV **:** Ortalama Trombosit Hacmi
MRSA **:** Metisiline Dirençli Stafilokokkus Aureus
MV **:** Mekanik ventilasyon
NATP **:** Neonatal Alloimmun Trombositopeni
NEK **:** Nekrotizan Enterokolit
NICHD : Ulusal Çocuk Sağlığı ve Gelişimi Enstitüsü
NO **:** Nitrik Oksit
$PaCO_2$ **:** Parsiyel Arteriyel Karbondiyoksit Basıncı
PaO_2 **:** Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
PDA **:** Patent Duktus Arteriyozus
PDA (+) **:** PDA'sı olan
PDA (-) **:** PDA'sı olmayan
PDW **:** Trombosit Dağılım Aralığı
PG **:** Prostaglandin
PGE_2 **:** Prostoglandin E2
PGI2 **:** Prostaglandin I2
PGIS **:** Prostaglandin I2 sentaz
RDS **:** Respiratuar Distres Sendromu
ROP **:** Prematüre Retinopatisi
SLE **:** Sistemik Lupus Eritematozus
TXA2 **:** Tromboksan A2
USG **:** Ultrasonografi
VEGF **:** Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VON **:** Vermont Oxford Ağı
vWF **:** Von Wilbrand Faktör

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Perinatal ve neonatal alanlarda son iki dekattaki ilerlemelere rağmen, özellikle yardımcı üreme teknikleri ile artan çoğul gebeliklere bağlı prematüre doğum insidansı artmıştır (1). Yenidoğan tıbbındaki gelişmeler sonucunda daha düşük doğum ağırlıklı ve daha küçük bebeklerin yaşam oranları da buna paralel olarak artmıştır. Bununla beraber artmış yaşama oranları daha fazla morbiditeyi de beraberinde getirmiştir (2). Prematüre bebeklerde bu morbiditelerin ve mortalitenin önemli nedenlerinden biri de patent duktus arteriyozus (PDA)'tur (3).

Patent duktus arteriyozus fetal yaşamda açık bulunan ancak postnatal yaşamda kapanması gereken, pulmoner arter ile aort arasında yerleşim gösteren vasküler anatomik bir yapıdır. Fetal yaşamdan postnatal yaşama geçişte neonatal dönemde yaşanan hemodinamik ve biyokimyasal değişimler sonucunda duktus ilk olarak fonksiyonel ve daha sonra anatomik olarak kapanır. Duktusun postnatal kapanmasına etki eden en önemli faktörler, pulmoner dolaşımın artması sonucu yükselen parsiyel arteriel O2 basıncı (PaO2) ile prostaglandin E2 (PGE2) seviyesindeki azalmadır. Bunun dışında duktusun açık kalmasında bir çok faktörün (Respiratuar distres sendromu, hipoksi, sepsis vb) rol aldığı bilinmektedir. Sonuç olarak duktus arteriyozusun (DA) postnatal devamlılığı duktusu dilate (Oksijen, endotelin, kalsiyum kanalları, katekolaminler ve Rho kinaz) ve konstrikte (İntralüminal basınç, prostaglandinler, siklik adenozin monofosfat ve siklik guanozin monofosfat) edici güçlerin arasındaki dengeye bağlıdır (4).

Son zamanlarda duktusun kapanmasındaki fizyopatolojik mekanizmalar neonatologların ilgi alanlarından biri olmuştur. Özellikle Echtler ve arkadaşları, fareler üzerinde yaptıkları çalışmalarında, trombositlerin duktus arteriyozus'un kapanmasına katkıda bulunabileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada yenidoğan farelerin intravital mikroskopisinde kapanma sırasında trombositlerin duktus lümeninde kümelendiği gösterilmiştir. Ayrıca yetersiz trombosit yapımı olan veya trombosit adezyon ve agregasyon gibi fonksiyonlarında bozukluk olan yenidoğan farelerde duktusun kapanmasının bozulduğu gösterilmiştir (5). Bundan yola çıkarak, prematüre bebeklerde trombosit sayısı ile duktus kapanması arasında ilişki olup olmadığı konusunda literatürde benzer çalışmalar yayınlanmıştır (6,7). Ancak şu ana kadar trombositlerin

duktusun kapanmasında kesin rol oynayıp oynamadığı sorusu güncelliğini korumaktadır.

Term bebeklerde, doğumdan sonra duktusun daralması ile duktus lümeni ve duktus duvarındaki vazo vasorumlarda kan akımı azalır ve damar duvarında hipoksi gelişir. Bu ortamda trombosit agregasyonunun küçük bir rolü vardır. Öte yandan, DA preterm bebeklerde daha incedir, vasovasorumlardan yoksundur ve oksijen ihtiyacını lüminal kandan alır. DA'un kasılması tek başına yeterli daralma ve hipoksi sağlayamaz ve bu yüzden trombosit agregasyonu kalıcı kapanma için gerekli olabilir. Bu nedenle düşük trombosit sayıları erken doğan bebeklerde PDA riskini arttırabilir. Bu varsayımlardan yola çıkarak, bizde çalışmamızda 2010-2013 yılları arasında yenidoğan servisimize yatan 32 hafta ve altındaki prematüre bebekleri retrospektif olarak inceledik ve ilk 24 saatteki trombosit sayılarının PDA'nın kapanmasına etki edip etmediğini araştırmak istedik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prematüritenin Tanımı

Gestasyon süresi 37 haftadan kısa olan bebekler preterm veya prematüre, 42 haftadan geç doğanlar ise postterm veya postmatür olarak kabul edilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) erken doğumu son adet tarihinin ilk gününden sayarak 37 tamamlanmış gebelik haftasından veya 259. günden önce doğan bebekler olarak tanımlamaktadır. Prematürite doğum haftasına ve doğum ağırlığına göre farklı derecelerde tanımlanmıştır (8).

Doğum haftasına göre sınıflama:

1. Geç preterm – 34+0/7 hafta ile 37+0/7 hafta

2. Orta derecede preterm – 32+0/7 hafta ile 34+0/7 hafta arası

3. İleri derecede preterm – < 32 hafta altı

Doğum ağırlığına göre sınıflama:

1. Düşük doğum ağırlığı (DDA) – doğum ağırlığı 2500 g altında

2. Çok düşük doğum ağırlığı (ÇDDA) – doğum ağırlığı 1500 g altında

3. Aşırı düşük doğum ağırlığı (ADDA) – doğum ağırlığı 1000 g altında

Doğum haftasının tespitinde son adet tarihi, fetal ultrasonografi ve yenidoğan bebekte bakılan Yeni-Ballard skorlama yöntemi kullanılmaktadır. Son adet tarihi, düzenli siklusları ve normal adet dönemleri olan bir annenin gebelik tarihinin saptanmasında kesin bir yöntemdir. Ancak oral kontraseptif kullanan, yakın zamanda gebe kalmış ve düzensiz periyotları veya adetler arası kanaması olan kadınlarda daha az kesin sonuç verir. Bu durumda ve diğer belirsizlik durumlarında özellikle ilk trimesterde yapılan ultrasonografi etkin ve doğru tahminde bulunabilir. Son adet tarihi belirsiz ve ilk trimester USG'si yapılmayan kadınlarda bebek doğduktan sonra yapılan ve bebeğin nörolojik ve fiziksel gelişiminin değerlendirildiği Yeni-Ballard skorlaması da gebelik haftasının tahmininde kullanılmaktadır (9).

2.2. İnsidans ve Mortalite

Dünya çapında, erken doğum oranının yaklaşık yüzde 11 olduğu tahmin edilmektedir (Afrika'nın bazı bölgelerinde yüzde 18 iken, Avrupa'nın bazı bölgelerinde yüzde 5). Her yıl aklaşık 15 milyon çocuk preterm doğar (12-18 milyon arasında) (1,10).

Erken doğum insidansında artışın major bir nedeni yardımcı üreme tekniklerine bağlı olarak görülen yüksek çoğul gebelik oranıdır (2). Bu erken doğumların, %84'ü 32-36 gebelik haftasında, %10'u 28-32. gebelik haftasında ve %5'ise 28. gebelik haftasından önce meydana gelmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 550.000 prematüre bebek doğar. 2011 yılında, tüm canlı doğumların yaklaşık % 11,7'si 37. gebelik haftasından önce ve % 2'si 32. gebelik haftasından önce görülmüştür. Düşük doğum ağırlıklı bebekler 2011'de canlı doğumların % 8,1'ini oluşturmuştur (2).

Düşük doğum ağırlığı ve erken doğum mortalitenin majör nedenleridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi'nin tüm yenidoğan ve bebek (ilk yaş boyunca) ölümlerine ilişkin yıllık analizinde, 2005 yılında bebek ölümlerinin % 61'inin doğum ağırlığı 2000 gr'dan düşük doğanlar ile ilişkili olduğu bulunmuştur (11).

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Çocuk Sağlığı ve Gelişimi Enstitüsü (National Institute of Child Health and Human Development, NICHD) 2002 verilerine göre mortalite oranı doğum ağırlığı 501-750 gr olanlarda %45, 751-1000 gr olanlarda %12, 1001-1250 gr olanlarda %6 ve 1251-1500 gr olanlarda %4 olarak rapor edilmiştir (12).

"Vermont Oxford Network"un (VON) 2005 yılı verilerine göre 500-1500 gr arasındaki bebeklerdeki mortalite oranları farklı merkezlerde %10-18 arasında verilmiştir (13).

Türk Neonatoloji Derneği'nin 2011 yılı bildirisinde mortalite oranları <750 gr bebeklerde %62,4; 750-999 gr bebeklerde %35,7; 1000-1249 gr bebeklerde %18,2; 1250-1499 gr bebeklerde %9,2; 1500-1999 gr bebeklerde %5,3 olarak verilmiştir. Gebelik haftasına göre mortalite oranları 22-24 hafta arası %75,2; 25-26 hafta arası %47,2; 27-28 hafta arası %29,5, 29-30 hafta arası %16,2; 31-32 hafta arası % 7,1; 33-34 hafta arası %3,4; 35-36 hafta arası %3,5 olarak verilmiştir (14).

2.3. Preterm Doğum Etyolojisi

Prematürite ile ilişkili faktörleri intrauterin büyüme kısıtlılığı (İUBK) ile ilişkili olanlardan tam olarak ayırmak zordur. Hem preterm doğum hemde intrauterin büyüme kısıtlılığı ile sosyoekonomik durum arasında güçlü bir pozitif korelasyon vardır. Düşük sosyoekonomik durumu olan ailelerde maternal yetersiz beslenme, anemi, hastalıklar, yetersiz prenatal bakım, ilaç suistimali ve etkisiz maternal üreme (ölü doğum, düşük, prematüre ve düşük doğum ağırlıklı) öyküsü oranı daha yüksektir. Tek ebeveynli aileler, genç yaşta gebelik, gebelikler arası sürenin kısa olması, annenin dörtten fazla doğum yapması da yine bu tür ailelerde daha sık görülür (15).

Prematüre doğum etyolojisi multifaktöryeldir ve fetal, plasental, uterin ve maternal faktörler arasındaki kompleks etkileşimi gösterir (15) (Tablo 1).

Tablo 1. Preterm Doğumun Saptanabilen Nedenleri

FETAL
Fetal distres Çoğul gebelik Eritroblastosis Non immün hidrops
PLASENTAL
Plsental disfonksiyon Plasenta previa Abruptio plasenta
UTERİN
Bikornuat uterus İnkompetan serviks (Prematüre dilatasyon)
MATERNAL
Preeklempsi Kronik medikal hastalıklar (Siyanotik kalp hastalığı, renal hastalık) Enfeksiyon (Listeria monositogenez, Grup B streptokok, üriner yol enfeksiyonu, bakteryel vajinozis, koryoamnionit) İlaç suiistimali (kokain)
DİĞER
Membranların erken rüptürü Polihidroamnios İatrojenik Travma

2.4. Prematüre Bebeklerin Sorunları

Term bebeklerle karşılaştırıldığında preterm bebeklerde mortalite ve morbiditenin daha yüksek oranda görülmesinin altında yatan neden erken doğuma bağlı gelişen sorunlardır. Komplikasyon riski immatürite derecesiyle orantılı olarak artar.

Prematüre bebeklerde komplikasyonlar ikiye ayrılır:

1. Yenidoğan dönemi boyunca görülen *kısa dönem komplikasyonlar*

2. Yaşamaya devam eden ve yenidoğan yoğunbakım ünitesinden taburcu edilenlerde görülen *uzun dönem komplikasyonlar* (16).

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Çocuk Sağlığı ve Gelişimi Enstitüsü (National Institute of Child Health and Human Development, NICHD)'nün 2010 yılında yayınlanan makalesinde 8515 ÇDDA bebeklerde görülen komplikasyonlar ve sıklıkları aşağıda belirtilmiştir (17) (Tablo 2).

Tablo 2. DDA'lı Bebeklerde Görülen Komplikasyonlar (17)

Respiratuar distress – %93
Prematüre retinopatisi – %59
Patent duktus arteriyozus – %46
Bronkopulmonar diplazi– %42
Geç başlangıçlı sepsis – %36
Nekrotizan enterokolit – %11
Grade III intraventriküler hemoraji (IVH) ve Grade IV IVH – %7 ve 9
Periventriküler lökomalazi – %3

Bir prematüre bebeğin doğum odasındaki ilk stabilizasyonu çok önemlidir. Uygun yönetilen prematüre bebeklerde kısa dönem komplikasyonların riski azalır. Örneğin ileri derecede prematüre bebeklerde erken sürfaktan uygulanımı veya sürekli hava yolu basıncı (CPAP) yapılması respiratuar distres sendromu riskini azaltır. Kısa dönem komplikasyonların artması uzun dönem sekel riskini artırır.

2.4.1. Kısa dönem komplikasyonlar

Fonksiyonel ve anatomik immatüriteye bağlı olarak prematüre bebekler yenidoğan dönemi sırasında kısa dönem komplikasyon gelişimi açısından risk altındadırlar. Komplikasyon gelişme riski doğum haftası ve ağırlığı azaldıkça artar.

Kısa dönemde en sık görülen komplikasyonlar; hipotermi, solunum problemleri (RDS, BPD, prematüre apnesi), kardiovasküler sorunlar (PDA, hipotansiyon), intrakranial hemoraji (germinal matriks kanaması), hipoglisemi, nekrotizan enterokolit, enfeksiyonlar, prematüre retinopatisidir.

2.4.1.1. .Hipotermi

Tüm dünyada neonatal resüsitasyon sırasında karşılaşılan en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Rektal sıcaklık <36,5°C, aksiller sıcaklık <36°C olması hipotermi olarak tanımlanır. Vücut tartısına oranla vücut yüzey alanının fazla olması, deri altı yağ dokusunun azlığı, kahverengi yağ dokusu ve glikojen depolarının azlığı, vazokonstriksiyon yeteneğinin sınırlı olması, verniks kazeozanın az olması epidermisin immatürasyonu ve transdermal sıvı kaybının çok olması prematüre bebeklerde hipoterminin daha sık görülmesine neden olur.

Prematüre bebek her 15 dakikada 1°C kaybeder (18). Hipotermiye bağlı asidoz, hipoglisemi gibi metabolik bozukluklar görülebilir. 26. gebelik haftasından küçük aşırı prematüre bebeklerde hipotermi mortalite ile ilişkili bulunmuş ve ayrıca yaşayanlarda solunum yetmezliği geliştiği bildirilmiştir (19).

Prematüre bebeklerde hipotermi riski doğumdan hemen sonra en yüksektir. Bu durum NICHD'in çok merkezli yaptığı çalışmasında; ortalama doğum ağırlığı 1036 gr ve ortalama doğum haftası 28 hafta olan 5277 ÇDDA bebeklerin yenidoğan ünitesine kabülü sırasındaki vücut sıcaklıkları ile değerlendirilmiştir. Buna göre vücut sıcaklıkları <35°C, 35-35,9°C, 36-36,9°C ve >37°C olanların oranları sırasıyla %14, %33, %42, %11 olarak bulunmuştur (20).

Doğum odasında prematüre bebeklerde hipotermiyi önlemede standart bakıma ek olarak yeni yöntemler de araştırılmıştır. Bunlar ısı kaybını önleyen plastik örtü, plastik torba, bere ve başlık ile ısı kaynağı sağlayan kanguru bakımı (ten tene temas) ve

ısı yatağı gibi uygulamalardır. Hipotermiyi önlemede yeni yöntemlerin etkinliğini araştıran çalışmalarda:

1- Isı yatağı kullanımı hipotermiyi önlemede rutin bakıma göre daha etkili bulunmuştur (21).

2- Kanguru bakımı 1200-2199 g arası bebeklerde hipotermi riskini azaltmakla beraber hipoglisemi gelişme riskini azaltmamaktadır ve hipotermiyi önlemede rutin bakıma göre daha etkili bulunmuştur (22).

3- Polietilen torba, özellikle 28 haftadan küçük bebeklerde hipotermiyi önlemede rutin bakıma göre daha etkili bulunmuştur (23).

4- Poliüretan torba hipotermiyi önlemede rutin bakıma göre daha etkili bulunmuştur (24).

2.4.1.2. Solunum problemleri

1-Respiratuar distres sendromu (RDS):

Respiratuar distres sendromu primer olarak prematüre bebeklerde görülür ve insidansı doğum haftası ve ağırlığı ile ters ilişkilidir. Gestasyon haftası 28'in altında olanlarda %60-80, 32-36 hafta arasında olanlarda ise %15-30 oranında görülürken 37. gebelik haftasından sonra nadiren görülür (25). RDS gelişme riski maternal diabet, çoğul doğum, sezeryan ile doğum, hızlı doğum, soğuk stres ve önceki doğumda erken doğum öyküsü olması ile artar. RDS riski; kronik veya gebelik ile ilişkili hipertansiyonu olan gebelerde, maternal eroin kullanımı, uzamış membran rüptrünün olması ve antenatal kortikosteroid profilaksisi uygulananlarda azalır.

Sürfaktan eksikliği (azalmış üretim ve sekresyon) RDS'nin primer nedenidir. Sürfaktan içeriğinde majör olarak dipalmitoilfosfatidilkolin (lesitin), fosfatidilgliserol, apoproteinler (surfaktan protein SP-A, SP-B, SP-C ve SP-D) ve kolesterol bulunur (26). Sürfaktan sentezi normal pH, ısı ve dolaşıma bağlıdır. Asfiksi, hipoksemi, hipotansiyon, soğuk stres sürfaktan sentezini baskılayabilir. Sürfaktanın yetersiz yapımı ve salınımı akciğerde küçük solunum ünitelerinde ekspiryum sonunda alveollerin kollabe olur ve atelektazi gelişir. Perfüze olan ancak ventile olmayan akciğerde intrapulmoner şanta bağlı hipoksi gelişir. Akciğer kompliyansının azalması, küçük tidal volümler, fizyolojik

ölü boşluğun artması ve yetersiz alveolar ventilasyon sonucunda hiperkapni gelişir. Hiperkapni, hipoksi ve asidoz sonucunda pulmoner vazokonstriksiyon ve buna bağlı olarak foramen ovaleden ve PDA'dan sağdan sola şant ve hipoksemi gelişir. Pulmoner vazokonstriksiyona bağlı pulmoner kan akımının azalır ve hipoksemi sonucunda sürfaktan sentez eden hücrelerde hasar gelişir ve alveoler boşluklara proteinöz material geçer (27).

Bulgular doğumdan sonra dakikalar içerisinde ortaya çıkar. Bazı bebeklerde (özellikle <1000gr) intrapartum asfiksi ve ağır RDS'e bağlı doğum odasında resüsitasyon gerekebilir. Karakteristik olarak taşipne, inleme, retraksiyonlar, burun kanadı solunumu ve siyanoz görülür. Solunum sesleri normal veya azalmış olabilir ve derin ispiryumda ince raller duyulabilir. Apne ve düzensiz solunum aşikar olmayan ve acil müdahale gerektiren bulgulardır. Çoğu vakada semptom ve bulgular 3. günde pik yapar ve bundan sonra yavaş bir şekilde iyileşme görülür. İyileşmenin habercisi spontan diürez olması, inspire edilen oksijen ihtiyacında ve ventilatör desteğinde azalma olmasıdır. Ölüm gaz değişimde ciddi bozukluk olan durumlarda, alveolar hava kaçaklarında (pnömotoraks, interstisyel amfizem), pulmoner hemoraji ve intraventriküler kanamaya bağlı olarak görülebilir (27).

Tanı; klinik gidişat, radyolojik bulgular (parankimde ince retiküler görünüm ve hava bronkogramları) ve kan gazı (respiratuar ve metabolik asidoz, hiperkapni, hipoksi) ile konur. Ayırıcı tanıda erken neonatal sepsis (konjenital pnömoni), siyanotik konjenital kalp hastalığı (Total anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi), yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu (PPHN), aspirasyon sendromları (mekonyum, amniotik sıvı), akciğerin konjenital anomalileri (Kistik adenomatoid akciğer malformasyonları, lober amfizem), yenidoğanin geçici taşipnesi, konjenital alveolar proteinozis düşünülmelidir (27).

Gereksiz ve uygun zamanda yapılmayan sezeryan doğumlardan kaçınma, yüksek riskli gebeliklerin ve doğumların uygun yönetimi, antenatal ve intrapartum fetal monitorizasyon yapılması önemli önleyici stratejilerdir. 24-34 gebelik haftasında olan ve doğumun 1 hafta içerisinde gerçekleşmesi beklenen annelere betametazon uygulanması RDS riskini azalmaktadır (27).

Semptomatik prematüre bebeklere ilk doz sürfaktanın doğumdan hemen sonra (profilaktik) veya doğumdan sonra ilk 1 saatte (erken kurtarıcı) verilmesi pulmoner hava kaçağını azaltmakla beraber BPD sıklığı üzerine etkisi yoktur (27).

2- Prematüre apnesi:

Prematüre apnesi en geniş anlamda solunumun 20 sn'den daha uzun süre ile durması ve/veya bradikardi ve oksihemoglobin satürasyonunda düşüşlüğün eşlik ettiği daha kısa süreli solunum durması olarak tanımlanır.

Apne üst havayolu obstrüksiyonunun ve devam eden solunum çabasının varlığına bağlı olarak santral, obstrüktif ve mikst apne olarak sınıflandırılır.

1. Santral apne: Solunum çabası yoktur.

2. Obstrüktif apne: Üst solunum yolunda obstrüksiyonu ile beraber etkisiz bir solunum çabası da devam eder.

3. Mikst apne: Solunum çabası ile birlikte üst solunum yolu obstrüksiyonunu takiben veya öncülüğünde gelişen santral apne

Prematüre infantlarda apnelerin çoğunluğu mikst veya santral apne şeklindedir. Bir çalışmada 47 bebekte 2082 apneik dönemin fizyolojik kayıtları değerlendirilmiş olup %40'ında santral apne, %50'sinde mikst apne ve %11'inde obstrüktif apne saptanmıştır (28). Dikkate değer olarak daha uzun periyotların çoğunluğu mikst apne iken buna karşın daha kısa solunum durmaları santral apne olarak gözlenmiştir.

Genellikle 5-10 sn kadar süren soluma ve solunum durmalarının tekrarlayıcı siklusları Periyodik Solunum olarak tanımlanır. Prematürelerde sık olarak görülür ve prematüre apnesinden tipik olarak müdahale gerektirmemesi ile ayrılır.

İnsidans, gebelik yaşı küçüldükçe artar. Term bebeklerde apne sebebi her zaman patolojik olarak değerlendirilmeli; ve enfeksiyon, ağır doğum asfiksisi, intrakranial hemoraji ve inme, ilaca bağlı depresyon ve havayolunda obstrüksiyonla seyreden mikrognati gibi durumlar düşünülmelidir. Orta derecede prematürelerde yapılan bir çalışmada apne sıklığı 33-34+6/7 haftalarında %50 olarak saptanmıştır (29). İleri derecede prematürelerin hemen hemen hepsinde apne görülür (30,31). 24.-28. hafta arasında doğan prematüre bebeklerde postkonspsiyonel 38. haftaya kadar apne görülebilir.

Prematüre apnesi patolojik bir süreçten çok fizyolojik immatüriteyi yansıtan gelişimsel bir bozukluktur. Fetal yaşamda gaz değişimi plasenta aracılığıyla olur ve solunum kaslarının aktivitesi aralıklıdır. Doğumda postnatal yaşama uyum için sürekli solunum kas aktivitesi gerekir. Bununla beraber aralıklı solunumdan sürekli solunuma geçişteki mekanizmalar tam anlamıyla anlaşılamamıştır. Prematüre apnesinin, solunumun sürdürülmesinde ve havayolu açıklığının sağlanmasında yetersizlikle sonuçlanan gelişimsel ventilasyon kontrol sürecinin immatüritesine bağlı geliştiği düşünülmektedir.

Apne spontan soluyan veya sürekli pozitif havayolu basıncı ile desteklenen prematüre bebeklerde doğumdan sonra 2 ile 3. günde belirgin hale gelir. Solunum durmalarına sıklıkla bradikardi ve hipoksemi eşlik eder (32). Prematüre apnesi 28. gebelik haftasından sonra doğan prematüre infantlarda tipik olarak postmenstrüel 37. haftada düzelir. Buna karşın 28. gebelik haftasından önce doğan prematüre bebeklerde terme kadar devam eder. Bununla beraber postmenstrüel 43. haftadan sonra apne tipik olarak devam etmez (31,33). Prematüre apnesi tanısı, apne yapan diğer nedenlerin dışlanması ile konur. Özellikle belirli bir zaman süresince apnesi olmayan hastalarda yeni başlangıçlı apne olduğunda diğer tanılar düşünülmelidir. Hipoksemi, anemi, sepsis, metabolik bozukluklar, stabil olmayan termal çevre, anneye antepartum magnezyum sülfat veya opiod verilmesi, intrakranial hemoraji ve neonatal ensefalopati bu durumlarda dışlanmalıdır.

Prematüre apnesinde medikal tedavi olarak en sık kullanılan ilaçlar metilksantin grubundan kafein ve teofilindir. The Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP)'ın 2006 yılında 500-1251 gr ağırlığındaki prematüre bebeklerden oluşan 6 çalışmanın alındığı yayınında, kafein tedavisi alan grupla kontrol grup arasında ölüm oranı, anormal beyin ultrasonu ve nekrotizan enterokolit açısından fark saptanmazken, PDA ve bronkopulmoner displazi sıklığı kafein alan grupta daha az oranda gözlenmiştir (34).

3-Bronkopulmoner displazi:

İlk kez 1967'de Northway ve ark. tarafından tanımlanan bronkopulmoner displazi (BPD), ciddi RDS nedeniyle uzun süreli MV desteği alarak yüksek basınç ve yüksek konsantrasyonda oksijene maruz kalan prematüre bebeklerde görülen, akciğer

grafisinde fibrozise bağlı dansite artışları, atelektaziler ve amfizematöz alanlar ile karakterize bir klinik durumdur (35).

Son 4 dekattaki teknolojik ilerlemeler, daha az hasar verici olan ventilasyon yöntemlerinin kullanılması, yenidoğan bakım kalitesinin artması, prenatal steroid ve postnatal sürfaktan uygulanması ile daha küçük ve daha immatür yenidoğanların (25-28 hafta) yaşatılmasına olanak sağlamıştır. Bununla birlikte bu bebeklerde klinik, radyolojik ve histopatolojik bulguları daha hafif seyirli olan BPD'nin yeni bir şekli (yeni BPD) ortaya çıkmıştır (36,37).

Bronkopulmoner displazi için tanısal ölçütler, postnatal 28. Günden sonraki patolojik röntgen görünümü ve ek oksijen gereksinimi olarak basite indirgenmiştir. BPD'li bebekler 32 haftalıktan erken ya da 32 haftalık ve daha büyük olarak değerlendirilmekte, ayrıca belirtilerin ağırlık derecesine göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılmaktadır. Eğer bebek hava soluyorsa "hafif", %30'dan daha az oksijen gereksinimi varsa "orta", %30'dan fazla oksijen desteği ve/veya pozitif basınçlı ventilasyon veya nCPAP gerekiyorsa "ağır" BPD olarak değerlendirilmektedir (36,38,39) (Şekil 2).

En az 28 gün >%21 O2 tedavisi		
	<32. gh	**≥32.gh**
Değerlendirme zamanı	36.gh veya taburculukta	56. Günde veya taburculukta
Hafif BPD	Oda havası	Oda havası
Orta BPD	<%30 O2	<%30 O2
Ağır BPD	≥%30 O2 ve/veya nCPAP/PPV	≥%30 O2 ve/veya nCPAP/PPV

Şekil 1. Bronkopulmoner Displazi Sınıflaması (36).

Bronkopulmoner displazi sıklığı gestasyon yaşı ile ters orantılıdır. Gestasyon yaşının yanı sıra hastalığın sıklığı altta yatan hastalık, ventilasyon süresi ve kullanılan basınçlara bağlı olarak değişir (14).

Akciğerler gestasyonun 22. haftasından itibaren, 40. haftaya kadar sakküler gelişim evresindedir. Alveolarizasyonu sağlayan sekonder septasyon ise 32. hafta civarında başlar. Fetus veya yenidoğan preterm bebeğin akciğerlerinin bu gelişimsel programını bozan her olay, BPD'ye zemin hazırlar (40).

Bronkopulmoner displazi, en sık RDS sonrası görülmekle beraber konjenital kalp hastalığı, mekonyum aspirasyon sendromu, konjenital kalp hastalığı ve apne sonrası da görülebilmektedir. BPD hemen her zaman MV almış olan prematürelerde görüldüğü için etyolojide rol oynayan en önemli faktörler prematürite ve barovolutravmadır. Bunların dışında birçok faktör BPD gelişim riskini artırır.

Bebek ne kadar prematüre ise, akciğer gelişimi o kadar geri olacağı için BPD'de o kadar sık görülür. İmmatür akciğerler oksidatif hasarlara ve basınç etkilerine son derece duyarlıdır (41,42,43).

Bronkopulmoner displazi sıklıkla MV yapılan bebeklerde görülür. MV az uygulanan bebeklerde BPD insidansı da düşüktür. Mekanik ventilasyon başladıktan sonra birkaç dakika içinde bronşial epitelde nekroz başlar. Alveollerin kompliansı az olmasından dolayı, MV sırasında distal havayolları genişler. Bu genişleme, akciğer parankiminin havalanmasını azaltır ve alveoler havalanmayı artırabilmek için ventilasyon basınçları artırılır. Böylece akciğer hasarı daha da artar. Bronş duvarlarının bu şekilde sürekli genişlemesi, iskemiye yol açarak hasara neden olur. Oksijen tedavisinin süresi de önemlidir. Ancak bunların mı yoksa altta yatan hastalığın mı patogenezde daha ağırlıklı rol oynadığı bilinmemektedir (44,45,46,47).

Yüksek oksijen konsantrasyonuna uzun süre maruz kalma akciğer dokusunda karmaşık biyokimyasal ve morfolojik etkilere neden olur. Oksijen toksisitesi oksijen serbest radikallerinin artmış üretimiyle oluşur. Bu durum antioksidan savunmayı baskılar. Preterm bebeklerin akciğerlerinde antioksidan sistemler yeterince gelişmediğinden bu bebekler oksijen etkisine özellikle duyarlıdır (48,49,50,51)

Fazla sıvı verilen veya ilk günlerdeki diüretik fazı göstermeyen pretermlerde kronik akciğer hastalığı sıktır. Bronkopulmoner displazi'li bebeklerde ilk günlerde sıvı

kaybının az olduğu, hatta kilo aldıkları gösterilmiştir. Ayrıca arginin-vazopressin düzeylerinin de yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu bebeklerin akciğer işlevlerinin daha ilk günlerde bozukluk olduğunu gösterir. Sıvı yüklenmesi konjestif kalp yetmezliği ve PDA'ya neden olarak akciğer işlevlerinin bozulmasına neden olur (52).

Koriyoamniyonit BPD için predispozisyon yaratır. Postnatal enfeksiyon, genetik yatkınlık, sürfaktan proteinlerinde patolojiler BPD ile ilişkilidir (53,54).

Bronkopulmoner displazi'li bebeklerin çoğu çok immatür doğmuştur ve 2-3 aylık olduklarında oksijen tedavisine devam edilmesine karşın hala dispneiktirler ve kilo alamazlar. Ağır şekillerde ödem sağ kalp yetersizliği ve bronkospazm vardır. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları olur ve büyüme geriliği daha da artar. BPD tanısı öykü, klinik ve radyolojik bulgulara göre konulur (55,56).

Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda küçük tidal volümler tercih edilmelidir. Genel olarak BPD'li infantlarda PEEP'in 5-7cm/H2O basıncında sağlanması atelektazi gelişmini en aza indirgeyebilir ve akciğerde pulmoner ödem gelişmini engelleyebilir. Kan gazında pH 7,3-7,4 arasında kaldığı müddetçe PCO2 55-65 mm/hg arasında tolere edilebilir (57).

Hipoksemi BPD'li infantlarda havayolu rezistansını arttırır ve alveolar hipoksi pulmoner vasküler rezistansı arttırarak potensiyel olarak kor pulmonale gelişimine neden olabilir. Bu yüzden destek oksijen uygun doku oksijenizasyonunu sağlayacak ve alveolar hipoksiye neden olmayacak düzeyde sağlanmalıdır. Güncel kanıtlara göre prematürelerde oksijen satürasyonunu %90-95 arasında tutacak şekilde oksijen desteği sağlanması yönündedir. BPD'li infant terme ulaştığında ve olgun retinal vaskülarizasyon başarıldığında hedef oksijen satürasyonu >%95 üzerinde tutulması önerilmektedir (58,59).

Beslenme BPD'li infantların artmış enerji ihtiyacını karşılamalı ve uygun büyümeyi sağlamalıdır. Toplam enerji ihtiyacı bazı bebeklerde 150 kcal/kg/gün'e ve protein desteği 3,5-4 gr/kg/gün'e kadar artırılabilir (60).

Anne sütü güçlendiricileri anne sütünün faydalarından dolayı ilk tercih olarak kullanılmalıdır. Sıvı kısıtlaması gereken infantlarda anne sütü güçlendiricileri ile formül mamalar dönüşümlü olarak kullanılabilir (61).

Bronkopulmoner displazi'li bebeklerde diüretik tedavinin kısa dönemde pulmoner mekaniklerde düzeltme yaptığı gösterilmiştir. Ancak uzun dönem kullanımının etkisi konusunda yeterli kanıt yoktur. Bir çalışmada furosemidin enteral veya parenteral olarak 3 haftadan büyük prematüre bebeklerde kronik verilmesi pulmoner mekanikleri ve oksijenasyonu düzelttiği gösterilmiştir. Pulmoner mekaniklerde düzelme tek doz furosemid ile de gözlenmiştir (62).

İnhale veya subkutanöz beta-2 agonist verilmesi akut olarak havayolu rezistansını düşürür ve kompliansı arttırır. Bir çalışmada inhale bronkodilatatörlerin BPD'nin klinik gidişatı üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca bu ilaçların taşikardi, hipertansiyon ve olası aritmi riski olduğu bilindiğinden dolayı rutin veya kronik kullanımı önerilmemektedir (63).

Sistemik kortikosteroidlerin BPD'li infantlarda akciğer mekaniklerini düzelttiği ve destekli ventilasyon ihtiyacını azalttığı gösterilmişsede, uzun dönem nörolojik sekellere ilişkin endişelerden dolayı Amerikan Pediatri Akademisi ve Kanada Pediatri Topluluğu (AAP/CPS) kortikosteroidlerin kullanımını kısıtlamıştır. Sistemik kortikosteroidlerin BPD'li infantlarda rutin kullanımı önerilmemektedir. Kullanım maksimal ventilatör ve oksijen desteği ihtiyacı olan ağır BPD'li bebeklerle sınırlandırılmıştır (64).

2.4.1.3. Prematüre retinopatisi

Prematüre retinopatisi (ROP) retinal vaskülarizasyonu tamamlanmamış preterm infantların retinasında görülen gelişimsel proliferatif vasküler bir bozukluktur. Prematüre retinopatisinin insidansı ve ağırlığı gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı azaldıkça artar. Amerika Birleşik Devletlerinden iletilen çok merkezli bir çalışmada 1251 gr altındaki bebeklerde ROP insidansı %68, ağır ROP'un toplam insidansı ise %36 olarak olarak belirtilmiştir. Aynı çalışmada ≥32, 27-31 hafta arası ve ≤27 hafta doğan bebeklerin sırasıyla ROP insidansları %8, %19 ve %43 olarak belirtilmiştir (65).

Retinal vaskülarizasyon gebeliğin 15-18. haftalarında başlar. Retinal kan damarları optik diskten dışarı doğru uzanır ve perifere doğru gelişir. Nazal retinada damarlanma yaklaşık olarak 36. postmenstrüel yaşta tamamlanır. Temporal retinada

damarlanma genellikle 40. hafta civarında tamamlanır. Bununla beraber prematüre infantlarda matürasyon 48-52. haftaya kadar gecikebilir (66).

Prematüre retinopatisinin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Hipotansiyon, hipoksi veya hiperoksi serbest oksijen radikalleri ile beraber gelişmekte olan damarlarını hasara uğratır ve normal anjiogenezisi bozar. Bu hasarı takiben damarlar ya normal gelişimini sürdürür veya retinadan dışarı vitreöz içine doğru anormal olarak gelişir. Bu anormal damarların artmış geçirgenliği (yeniden damarlanma) retinada ödem ve hemoraji ile sonuçlanabilir. Yeniden damarlanma boyunca anormal fibrovasküler doku gelişir ve retinada kontraksiyona neden olur. Bazı ağır vakalarda retinal distorsiyon ve ayrılmaya neden olabilir. Bununla beraber çoğu vakada anormal vasküler doku geride çok az bir etki bırakarak geriler (66). Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve diğer sitokinlerinin salınımın düzenlenmesi hem normal retinal damar gelişimine hemde anormal vasküler bozukluğun düzelmesine ve yeniden damarlanmaya katkıda bulunabilir (67,68).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) normal retinal vasküler gelişimini sağlar ve VEGF ile etkileşime girer. Azalmış serum IGF-1 konstrasyonları ROP gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (69,70).

Prematüre retinopatisinin gelişimi için en önemli risk faktörü prematüritedir. Multivaryant analizlerde düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyon yaşı, 1 haftadan uzun süren MV, sürfaktan tedavisi, yüksek kan transfüzyon volümü, hiperglisemi ve insülin tedavisi bağımsız olarak daha yüksek ROP ile ilişkili bulunmuştur (71,72). Diğer olası risk faktörleri; sepsis, kan gazında oynamalar, İVK, BPD, sistemik mantar enfeksiyonları ve prematüre anemisi için erken eritropoetin tedavisidir (73,74,75).

Prematüre Retinaopatisi İçin Uluslarası Sınıflama (The International Classification for Retinopathy of Prematurity: ICROP)'da 4 bulgu değerlendirilmektedir: zon, evre, uzanım ve plus (76).

Hastalığın Yerleşimi (zon)

Zon 1: Optik disk merkezli, yarıçapı optik disk ve fovea arasındaki mesafenin iki katı olan daire şeklindeki saha

Zon 2: Nazal ora serrata ve temporal ekvatora uzanan zon 1'in etrafındaki konsantrik saha, posterior ve anterior olarak tekrar ikiye bölünebilir.

Zon 3: superior, inferior ve temporal retinadaki yarımay şeklindeki saha olarak adlandırılmıştır. Posterior zon 2 ve zon 1'de görülen ROP'un en ciddi şekli olarak kabul edilir.

Hastalığın evresi

Evre 1: Erken periferik vazoproliferasyon oluşur. Vasküler ve avasküler retina arasında demarkasyon çizgisi meydana gelir.

Evre 2: Demarkasyon çizgisi daha belirgin olur. Sekonder dilatasyon, arka kutupta damarların bükülmesi görülür.

Evre 3: Vitreusa doğru retinal vazoproliferasyon ve retina traksiyonu ya da vitreus kanaması gelişir.

Evre 4: Subtotal retina dekolmanı vardır.

Evre 5: Total retina dekolmanı vardır.

Uzanım

Hastalığın uzanımı retina yüzeyinin saat kadranındakine benzer şekilde 30º açılara bölümlenmesi ile tanımlanır.

Plus

Plus hastalığı retinanın arka polündeki retinal venüllerin ve arteriollerin kıvrımlanmasını ve dilatasyonunu gösterir. Plus hastalığının gelişimi kaygı verici bir klinik bulgudur ve sıklıkla hızlı retinal ayrılmaya gidişi gösterir.

Prematüre retinopatisinin gidişatı postnatal yaştan çok postmenstrüel yaş ile korelasyon gösterir. Prematüre retinopatisi tipik olarak yaklaşık 34 postmenstrüel yaşta başlar, ancak 30-32 hafta kadar daha erken de görülebilir (77). Joint Statement of the American Academy of Pediatrics (AAP), the American Academy of Ophthalmology

(AAO), the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus (AAPOS), ve the American Association of Certified Orthoptists (AACO)'e göre ≤1500 gr veya gestasyon yaşı 30 haftanın altında olan tüm bebeklerin retinopati açısından değerlendirilmesi zorunludur. 1500-2000 gr arasında olan veya gestasyon yaşı >30 hafta olanlarda klinisyenler tarafından ROP riskini artıran durumlarda retinopati muayenesi yapılabilir (78).

Joint Statement of the American Academy of Pediatrics (AAP) değerlendirme zamanını 29 hafta ve altındaki bebeklerde 31. postmenstrüel yaşa ulaşınca, ≥30 haftanın üzerindeki bebeklerde ise 4 hafta sonra yapılmasını önermektedir (76,79,80,81)

2.4.1.4. Germinal matriks kanaması/İntraventriküler kanama

Subependimal veya germinal matriks kanaması olarak ta bilinen intraventriküler hemoraji (İVH) prematüre bebeklerde beyin hasarının önemli bir nedenidir. 1980'lerden beri insidansında azalma olmakla beraber, İVH ciddi bir problem olarak devam etmektedir. Preterm bebeklerde, kanamanın başlangıç yeri subependimal germinal matrikstir. Germinal matriks foramen Monro seviyesinde talamus ve kaudat nukleus arasında lokalizedir (82). Nöropatolojik çalışmalar kanamanın venöz sistem ile serbest olarak bağlantılı olan kapiller ağ içinde olduğunu destekler. Bununla beraber arterial dolaşımdan da gelişebilir.

Kanamanın ağırlığı, kanamanın germinal matriks bölgesine sınırlı olup olmamasına ve bitişikteki ventriküler sisteme veya beyaz cevhere uzanım gösterip göstermemesine göre derecelendirilir. Buna göre:

Grade 1: Germinal matriks bölgesine sınırlı kanama var

Grade 2: İntraventriküler hemoraji lateral ventrikül volümünün %50 veya daha azını işgal eder.

Grade 3: İntraventriküler hemoraji lateral ventrikül volümün %50'sinden fazlasını işgal eder.

Grade 4: Geniş İVH ile aynı tarafta periventriküler beyaz cevherde hemorajik enfarkt görülür

Grade 1 hafif, grade 2 orta ve grade 3-4 ağır İVH'e karşılık gelir. İntraventriküler hemoraji, unilateral-bilateral ve simetrik-asimetrik olarak görülebilir.

İntraventriküler hemoraji insidansı doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş azaldıkça artar. En sık olarak gestasyon yaşı 32 haftanın altında veya doğum ağırlığı 1500 gr'ın altındaki prematüre bebeklerde görülür. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Çocuk Sağlığı ve Gelişimi Enstitüsü'nün gestasyonel yaşı 22-28 hafta ve doğum ağırlığı 401-1500 gr arasında olan 9575 prematüre bebekte yaptığı çalışmasında İVH'nin tüm derecelerinde toplam insidans %36 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ağır İVH (grade 3-4) prevalansı doğum haftaları 22, 23, 24, 25, 26, 27, ve 28 olanlarda sırasıyla % 38, %36, %26, %21, %14, %11, ve %7 olarak bulunmuştur (19).

Prematüre bebeklerde intraventriküler hemoraji patogenezinde rol alan etmenler (83):

1- Kan damarlarının immatür ağının strüktürel desteğinin olmamasına bağlı gelişen germinal matriks frajilitesi

2- Özellikle iskemi-reperfüzyon, artmış arteriyel akım, veya artmış venöz basınç gibi serebral kan akım bozukluklarıdır.

Preterm infantlarda İVH'ler genellikle germinal matriksten başlar. Germinal matriks fetal gelişim sırasında nöronları ve glial dokuyu meydana getiren subventriküler ve subependimal zondaki yüksek oranda hücresel ve zengin bir damarsal tabakadır (84). Fetüs olgunlaştıkça germinal matriks 28. haftadan itibaren involüsyona uğramaya başlar ve terme doğru genellikle kaybolur (85). Germinal matriks strüktürel desteği olmayan çok sayıda ince duvarlı ve geniş kan damarları içerir. Perisitleri yetersiz, bazal laminaya sahip olmayan ve astrosit son uçlarındaki glial fibriler asidik proteinlerin eksik olduğu anjiogenik damarların bolca bulunmasından dolayı germinal matriksin mikrovaskülaritesi özellikle frajil bir yapıya sahiptir (86).

Prematüre bebeklerde görülen serebral kan akımındaki oynamalar İVH ile ilişkilidir. Term bebeklere göre prematürelerde serebral kan akımı otoregülasyonu daha zayıf olduğundan özellikle kan akımındaki değişimlere duyarlıdır (87,88,89).

Rahatsız edici uyaranlar, hızlı volüm ekspansiyonu, trakeal aspirasyon ve nöbetler ortalama arteryel basıncı yükselterek İVH gelişimine neden olabilirler. Diğer risk faktörleri:

1. Prenatal: Korioamnionit, antenatal steroid yapılmaması ve prenatal asfiksi,

2. Neonatal ve postnatal: Prematürite, koagülasyon anormallikleri, respiratuar distres, hipotansiyon, hipoksi ve hiperkarbi

3. Doğum eylemi ve travay: Doğum şekli, makat geliş ve intrapartum asfiksi olarak ayrılmaktadır (90,91,92,93).

Prenatal İVH nadir görülmektedir. İtalya'dan bildirilen bir yayında 6641 prenatal USG görüntelemesinde 6 vakada intrakranial hemoraji tespit edilmiştir (94). Postnatal İVH klinik olarak 3 farklı şekilde görülmektedir:

1. Sessiz prezantasyon (asemptomatik form): Vakaların %25-50'si semptom olmadan, klinik olarak sessiz görülür (195).

2. Saltator (ani değişen) klinik: En sık görülen şeklidir ve saatler, günler içerisinde gelişir. Bilinç düzeyinde değişiklik, hipotoni, spontan hareketlerde azalma, göz hareketlerinde anormal değişiklikler gibi spesifik olmayan bulgularla karakterizedir. Solunum fonksiyonlarında bazen bozulma olabilir.

3. Katatostrofik bozulma: En az görülen şeklidir ve dakikalar, saatler içerisinde gelişir. Stupor, koma, düzensiz solunum, hipoventilasyon, apne, deserebre postür, generalize tonik nöbetler, kranial sinir anormallikleri, ön fontanel bombeliği, hipotansiyon, bradikardi, hematokrit düzeyinde düşme, metabolik asidoz ve uygunsuz antidiüretik hormon salınımı şeklinde bulgular görülür (96).

Prematüre bebeklerde İVH'lerin hemen hemen tümü postnatal ilk 5 günde oluşur ve vakaların %50, % 25, %15 ve %10'u sırasıyla ilk gün, ikinci gün, üçüncü gün ve dördüncü gün görülür (97). Bir seride doğumdan kısa bir süre sonra ard arda USG ile takip edilen doğum ağırlığı <1750 gr olan bebeklerde İVH vakalarının %20'si yaşamın ilk 1 saatinde gerçekleştiği tespit edilmiştir (98). Vakaların yarısı klinik olarak sessiz olduğundan prematüre bebeklerde rutin USG görüntülemesi yapılmalıdır. Amerikan Nöroloji Akademisi Kalite Standartları Alt Komitesi ve Çocuk Nöroloji Derneği Uygulama Komitesinin bu konudaki önerileri:

1. Rutin USG görüntülemesi 30 gestasyon haftasından küçük prematüre bebeklerin tümüne yapılmalıdır.

2. Görüntüleme yaşamın 7 ile 14. günü arasında yapılmalıdır ve postmenstrüel 36-40. haftada tekrarlanmalıdır.

3. USG görüntülemesi anormal klinik bulguları, ağır hastalığı ve diğer majör risk faktörleri olanlarda da yapılmalıdır (99).

İVH ayrıca 30-34 gebelik haftalarındaki prematüre bebeklerde de görülebilir (100). Bu yüzden İVH şüphesi, nörolojik ve solunum durumunda herhangi bir değişim olan 30 hafta üzerindeki prematüre bebeklerde yüksek tutulmalı ve bu bebeklerin kranial USG'leri yapılmalıdır.

İntraventriküler hemorajiyi önlemede en etkili strateji preterm doğumların önlenmesidir. Preterm doğum kaçınılmaz ise prenatal ve doğum odasındaki müdahaleler İVH riskini azaltabilir. Bu müdahaleler:

1. Antenatal kortikosteroid: preterm doğum öncesi anneye kortikosteroid uygulaması İVH riskini azalttığı bir metaanalizde gösterilmiştir (101).

2. Göbek kordonunun geç klemplenmesi (30-60 sn): Amerikan Kadın Doğum ve Jinekologlar Koleji Obstetrik Uygulama Komitesi kordonun geç klemplenmesi ile preterm infantlarda İVH'de %50'ye varan bir azalma olduğunu bildirmektedir.

3. Maternal transport: Doğumdan önce perinatal bir merkeze transport edilen annelerden doğan prematüre bebeklerde İVH riski, aynı bebeklerin doğumdan sonra transport edilmesine göre daha azdır (102).

Doğum şeklinin ağır İVH riskine etkisi gözükmemektedir. Bir çalışmada vajinal doğum ile sezaryen doğum arasında İVH insidansı açısından bir fark görülmemiştir (103). Yenidoğan döneminde aşağıda belirtilen genel bakım ilkeleri ile İVH riski azaltılabilir:

1. Hemodinamik instabilite veya hipoksi, hipokarbi, hiperkarbi hiperoksi gibi serebral otoregülasyonu bozan durumlardan kaçınmak

2. Hipotansiyon ve hipertansiyondan kaçınılmalıdır ve varsa düzeltilmelidir. Hemodinamik instabiliteye zamanında müdahale edilmeli, ancak özellikle hipotansiyon

durumlarında kan basıncında akut değişiklik yaratacak büyük hacimde bolus infüzyonundan kaçınılmalıdır (104,105).

3. Özellikle hücre membranlarından sıvıların yer değiştirmesine neden olan metabolik anormallikler (hiperosmalalite, hiperglisemi, hypoglisemi) önlenmelidir. Asidoz ve alkaloz dikkatlice düzeltilmelidir. Preterm infantlarda bikarbonat tedavisinden kaçınılmalıdır.

4. Yaşamın ilk günlerinde eritrosit transfüzyonundan kaçınmak İVH riskini azaltabilir (106).

5. Koagülasyon bozuklukları düzeltilmelidir (107).

6. Patent duktus arteriyozus'u olan prematüre infantlarda İVH insidansı PDA'sı olmayanlara göre daha fazladır. Bu yüzden asemptomatik PDA'lı bebeklerin tedavisi de gözönünde bulundurulmalıdır (108).

İntraventriküler hemorajinin uzun dönem etkilerini güvenli bir şekilde azaltacak bir tedavi şimdiye kadar gösterilememiştir. Profilaktik indometazinin kısa dönemde faydaları var gözükse de, uzun dönem faydasının olmadığı ve ayrıca ciddi yan etkilerinin de olduğu gösterilmiştir. İndometazinin plasebo grubu ile karşılaştırıldığı çalışmalarda uzun dönemde ölüm ve ağır nörosensöryel bozukluk açısından fark bulunmamıştır (109,110). Güçlü bir antioksidan olan vitamin E İVH riskini azaltsa da, özellikle intravenöz verildiğinde prematüre bebeklerde sepsis sıklığını arttırdığından rutin olarak kullanılması önerilmemektedir (111). İntraventriküler hemorajiyi önleme de etkisiz olan; fenobarbital, antenatal vitamin K verilmesi, postnatal ibuprofen verilmesi ve antenatal magnesyum sülfat verilmesi gibi uygulamalar rutin olarak önerilmemektedir (112,113,114,115).

2.4.1.5. Nekrotizan enterokolit

Nekrotizan enterokolit (NEK) yenidoğanların en sık gastrointestinal acilidir ve intestinal mukozanın iskemik nekrozu sonucu gelişen bir bozukluktur (116).

Nekrotizan enterokolit 1000 canlı doğumda %1-3 oranında görülür ve baskın olarak <1500gr altındaki prematüre bebeklerde yaklaşık %6-7 insidans ile görülmektedir.

Nekrotizan enterokolit patogenezi günümüzde bilinmemektedir (117). Ancak duyarlı konaklarda mukozal hasar ile sonuçlanan birçok faktörün neden olduğu heterojen bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Nekrotizan enterokolit patogenezinde suçlanan faktörler: prematürite, barsak bakterilerinin aşırı çoğalması, süt ile beslenme, bozulmuş mukozal savunma, intestinal mukozal hasara neden olan ilaçların kullanımıdır (118,119).

Nekrotizan enterokolit vakalarının yaklaşık %90'ı enteral beslenen prematüre bebeklerde gözlenmektedir (120). Term bebeklerle karşılaştırıldığında prematüre bebeklerde mukozal bariyerler daha immatür ve barsak duvarına bakterilerin geçişi ve barsak permeabilitesi artmıştır. Prematüre bebeklerde azalmış sekretuar IgA, mukozal enzimler (pepsin, proteaz) ve diğer koruyucu ajanlar (laktoferrin) ve yüksek gastrik pH bakteriyel aşırı çoğalmaya neden olur. Ek olarak prematüre bebeklerde barsak transit zamanı uzaması ve ince barsak motilitesinin az olmasına bağlı da barsakta bakterilerin aşırı çoğalmasına neden olur (120,121).

Term bebeklerde NEK genellikle konjenital kalp hastalığı, perinatal asfiksi, polisitemi, sepsis ve solunum problemleri gibi predispozisyon yaratan durumlarda görülebilir. Nekrotizan enterokolit gelişen olguların %90'nından fazlası enteral beslenen bebeklerde görülmekle beraber hiç beslenmemiş bebeklerde de görülebilmektedir (122).

Anne sütü ve ticari formül mamalar barsaklar için substrat sağladıklarından dolayı enteral beslenme NEK patogenezine katkıda bulunuyor olabilir.

Yenidoğanlarda, özellikle prematüre bebeklerde besinlerin tam olarak sindirilme ve emilme yeteneği gelişmemiştir. Bunun sonucu olarak tam olarak sindirilmeyen karbonhidrat ve lipitlerin bakteryel fermentasyon ürünleri prematüre bebeklerin barsaklarında mukozal hasar oluşturabilir. Prematüre bebeklerde azalmış intestinal motiliteye bağlı barsak transit zamanının uzaması bu süreci alevlendirebilir.

Her ne kadar enteral beslenmenin NEK ile ilişkili olduğu söylensede, beslenme ilişkili faktörlerin NEK gelişiminde önemli olup olmadığı konusu belirsizliğini korumaktadır. 2011'de yapılan bir sistematik gözden geçirmede beslenmenin yavaş artırılması doğum ağırlığına ulaşmada ve tam enteral beslenmeye geçişte gecikmeye neden olduğu gösterilmiştir (123). 2013'te yapılan bir metaanaliz çalışmasında enteral beslenmenin başlanmasının geciktirilmesi ile NEK riskinde azalma olmadığı ve tam enteral beslenmeye geçişte gecikme olduğu gösterilmiştir (124). Aynı zamanda minimal

enteral beslenme veya trofik beslenmenin NEK insidansında artışa neden olmadığı gösterilmiştir (118).

Anne sütü formül mama ile karşılaştırıldığında prematüre bebeklerde NEK'ten korumada daha etkilidir. Anne sütü daha düşük intestinal pH oluşturarak patojenik olmayan bakterilerin çoğalmasını sağlar. Anne sütündeki faktörler gastrointestinal sistemde antijenleri tanıtarak ve inflamasyonu azaltarak koruyucu bir rol oynar. Bu koruyucu faktörler; platelet active edici faktör asetilhidrolaz, sekretuar immunoglobulin A, sitokinler (IL-10,IL-11), epidermal büyüme faktörü, nükleotidler, glutamin, ve antioksidanlar (vitamin E, carotene, and glutathione gibi)'dır (125). Anne sütü ayrıca intestinal motiliteyi düzenleyerek süt stazını ve intestinal permeabiliteyi azaltır.

İn utero barsaklar steril olduğundan NEK görülmez. Bu yüzden bakteriyel kolonizasyonun NEK patogenezinde önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. Doğumdan sonra intestinal trakt, maternal rektovajinal floradan kaynaklanan kommensal bakterilerle hızlı kolonizasyona uğrar. Bu bakteriler; intestinal fizyoloji, postnatal matürasyon ve fonksiyonlar (bariyer fonksiyonu, sindirim, anjiogenezis, IgA üretimi gibi) için gerekli genlerin ekspresyonunu Toll-like reseptör üzerinden düzenleyerek barsakta simbiyotik bir rol oynarlar ve daha patojenik organizmalara karşı barsağı korurlar. Her ne kadar bu bakterilerin prenatal ve postnatal gelişimi üzerindeki rolleri hakkında kısıtlı bir bilgi olsada, barsakta özellikle koagülaz negatif bakteriler gibi kommensal olmayan bakterilerle aşırı çoğalma NEK ile ilişkili gözükmektedir. Kommensal olmayan bakterilerin aşırı çoğalması intestinal matürasyonu etkileyerek, inflamasyonu ve apoptozisi arttırarak ve endotoksin salınımı yaparak mukozal hasar oluşturabilir (126,127,128).

Nekrotizan enterokolit barsağın patojenik bakterilerle primer invazyonuna bağlı gelişebilir. Distal gastrointestinal trakta bulunan bakteriler NEK'li hastaların peritoneal kavitesinden ve kanından da izole edilmektedir. Bu organizmalara örnek olarak Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas, and Clostridium difficile verilebilir (114,129).

Bu bakterilere ek olarak viral ve fungal patojenlere de bazı sporadik vakalarda ve epidemik salgınlarda rastlanılabilir (130). Prematüre bebekler konak direncinde değişiklikle sonuçlanan immünolojik ve gastrointestinal immatürite nedeniyle NEK gelişimine duyarlıdır. Prematüre bebekler term bebeklere göre daha düşük

konsantrasyonda ve daha immatür fonksiyonları olan mukozal savunma faktörlerine sahiptirler:

1. Prematüre bebeklerde bakterilerin epitele yapışmasını engelleyen ve bakterilerin uzaklaşmasını artıran müsin bariyer tam olarak gelişmemiştir (131).

2. Doğumda barsağın en önemli immünprotektif antikoru olan sekretuar IgA yoktur.

3. Hayvan ve insan çalışmalarında defensinlerin ekspresyonu ve paneth hücre sayısı prematüre bebeklerde term bebeklere göre daha düşük saptanmıştır (132).

4. Prematüre bebeklerde büyük olasılıkla sıkı bağlantıların (tight junctions) fonksiyonunda ve bileşimindeki immatüriteye bağlı artmış barsak permeabilitesi görülür (132).

5. Hayvan modellerinde ve insan çalışmaları NEK patogenezinde epidermal büyüme faktörünün (EGF) koruyucu bir rolü olduğunu desteklemektedir. Bir hayvan çalışmasında EGF reseptörü hasara uğratılmış bir farede hemorajik nekroz geliştiği ve bu patolojik bulgunun NEK'li bebeklerdekine benzer olduğu gösterilmiştir (128).

6. Nekrotizan enterokolit'li infantların çoğunda aşikar bir hipoksik-iskemik durum olmasa da gastrointestinal yolun iskemisinin NEK gelişimine major bir katkısı olduğu düşünülmektedir. Perinatal asfiksi (133), rekürren apne, ağır RDS'ye bağlı hipoksi, hipotansiyon, konjenital kalp hastalığı (134), patent duktus arteriyozus, kalp yetmezliği, umbilikal arteriyal kateterizasyon, anemi, polisitemi (135), ve eritrosit transfüzyonu (136), ve kan değişimi (137), dolaşım bozukluğu yaparak NEK patogenezinde suçlanan faktörlerdir.

Nekrotizan enterokolit gelişen prematüre bebeklerin çoğu sağlıklı, iyi beslenen ve büyümekte olan bebeklerdir. Gastrik retansiyon ile beraber beslenme intoleransı olması sıklıkla ilk belirtidir. Semptomların başlangıç zamanları değişiklik gösterir ve gestasyon yaşı ile ters orantılı olarak görülmektedir (138,139). Vakaların %25'i doğumdan 30 gün sonrasında görülmektedir. Gestasyon yaşı 26 haftadan küçük bebeklerde başlangıç zamanı ortalama 23 gün iken gestasyon yaşı 31 haftadan büyük prematüre bebeklerde ise ortalama 11 gündür.

Nekrotizan enterokolit klinikte sistemik ve abdominal bulgularla ortaya çıkar.

1. Sistemik bulgular nonspesifiktir ve apne, solunum yetmezliği, beslenme bozukluğu ve ısı dengesizliği gibi bulguları içerir. Ağır vakalarda septik şoka bağlı hipotansiyon görülebilir. NEK'li hastaların %20-30'una bakteriyemi eşlik eder (140).

2. Abdominal bulgular; distansiyon, gastrik retansiyon (beslenme öncesinde midede rezidü bulunması), hassasiyet, kusma, hematokezya ve sondadan safralı drenaj olması gibi bulguları içerir (141).

Pratikte en sık Bell evreleme kriterleri kullanılmaktadır (142) (Şekil-2).

Buna göre:

1. Evre 1 veya şüpheli NEK: Apne, bradikardi, letarji ve ısı instabilitesi gibi nonspesifik bulgular vardır. Gastrik rezidü, abdominal distansiyon, kusma ve gaitada gizli kan varlığı abdominal bulgular olabilir. Batın filmi normal veya hafif ileus ile uyumlu barsak dilatasyonunu gösterebilir. Tedavi değişmesede evre 1 NEK gaitada gözle görülebilir kanama olup (evre1B) olmamasına (evre1A) göre de ikiye ayrılır.

2. Evre 2 veya kanıtlanmış NEK: Evre 1 bulgularına ek olarak barsak seslerinin alınmaması ile baraber abdominal hassasiyetin olması veya olmaması bulgularını kapsar. Abdominal hassasiyet vardır ve bazı hastalarda abdominal duvarda selülit veya sağ alt kadranda kitle olabilir. Evre 2A'da bebek hafif derecede hastadır, buna karşın evre 2B'de orta derecede hasta olup hafif metabolik asidoz ve trombositopeni de ayrıca bulunur. Batın filminde intestinal anslarda dilatasyon, ileus, pnömotozis intestinalis ve asit görülebilmektedir.

3. Evre 3 veya ileri evre NEK: En ağır formdur. Evre 3A' da barsak intakt iken evre 3B'de barsak perforasyonuna baplı pnömoperitoneum vardır. Tipik olarak hipotansiyon, bradikardi, ağır apne ve peritonit bulguları (abdominal distansiyon ve belirgin hassasiyet gibi) vardır. Kombine respiratuar ve metabolik asidoz, nötropeni ve dissemine intravasküler kanama (DIC) görülebilir.

Nekrotizan enterokolitten şüphe edildiği zaman medikal tedavi geciktirilmeden başlanmalıdır. Medikal tedavi 3 başlık altında toplanabilir: destek tedavisi, antibiotik tedavisi, ve yakın laboratuar ve radyografik takip.

Destek tedavisinde bebeğin beslenmesi kesilmeli, nazogastrik drenaja alınmalı, üçüncü boşluk kayıpları sıvı replasmanı ile düzeltilmeli, total parenteral beslenme

başlanmalı, özellikle kritik hastalarda kardiopulmoner destek verilmeli (inotrop, oksijen, MV gibi), hematolojik (dissemine intravasküler koagülasyon gibi) ve metabolik bozukluklar (metabolik asidoz gibi) düzeltilmelidir.

Şüpheli veya kanıtlanmış NEK olgularında geniş spektrumlu antibioterapi hemen başlanmalıdır. NEK'li bebeklerin %20 ile 30'unda eş zamanlı bakteriemi de olduğundan dolayı, geç neonatal sepsise yönelik geniş spektrumlu antibioterapi başlanmalıdır. Ampisilin-gentamisin ve metronidazol, ampisilin-sefotaksim ve metronidazol, piperasilin-tazobaktam ve gentamisin, vankomisin, piperasilin-tazobaktam ve gentamisin ve meropenem tedavi seçenekleri ampirik tedavi de başlanabilir. Ampisilin dirençli enterokok enfeksiyonu veya metisilin dirençli stafilokokkus aureus (MRSA) prevalansı yüksek olan kliniklerde vankomisin ampisilin yerine kullanılabilir (143).

Barsak duvarına doğru uzanan nekrozu ve perforasyonu olan bebeklerde cerrahi müdahale gerekir. Cerrahi müdahale ayrıca ağır peritoniti olanlarda da gerekebilir. Peritoniti olan bebeklerde tipik olarak abdominal hassasiyet ve rijidite; ve barsak duvarında ilerleyici eritematöz renk değişikliği görülür. Tekrarlanan radyografik görüntülemelerde sabit dilate bir ansın (sentinel loop) görülmesi nekroza ve perforasyona işaret olabilir.

Nekrotizan enterokolite bağlı akut ve kronik komplikasyonlar görülebilir. Akut komplikasyonlar:

1. Enfeksiyöz: Sepsis, menenjit, peritonit, abse oluşumu

2. Dissemine intravasküler koagülasyon: İntestinal ve ekstraintestinal kanmaya yol açar.

3. Solunum ve kardiovasküler komplikasyonlar: Hipotansiyon, şok ve solunum yetmezliği

4. Metabolik komplikasyonlar: Hipoglisemi ve metabolik asidoz

Kronik komplikasyonlar: striktür oluşumu, kısa barsak sendromu, enterokolik fistül, intraabdominal abse

Evre	Nek sınıflaması	Sistemik bulgular	Abdominal bulgular	Radyografik bulgular
1A	Şüpheli	Isı dengesizliği, apne, bradikardi, letarji	Gastrik retansiyon, abdominal distansiyon, kusma, gaitada gizli kan (+) 'liği	Normal veya intestinal dilatasyon, hafif ileus
1B	Şüpheli	1A ile aynı	Kanlı gaita	1A ile aynı
2A	Kesin; hafif hasta	1B ile aynı	1B ile aynı, ek olarak barsak seslerinin olmaması, abdominal hassasiyet eşlik edebilir veya etmez	İntestinal dilatasyon, ileus, pnömotozis intestinalis
2B	Kesin; orta dercede hasta	2A ile aynı, ek olarak hafif metabolik asidoz ve trombositopeni	2A ile aynı, ek olarak barsak seslerinin olmaması	2A ile aynı, ek olarak assit
3A	İlerlemiş; intakt barsak	2B ile aynı, ek olarak hipotansiyon, bradikardi, ağır apne, kombine metabolik ve respiratuar asidoz	2B ile aynı, ek olarak peritonit bulguları, belirgin hassasiyet ve abdominal distansiyon, keskin hassasiyet, abdominal selülit ve sağ alt kadranda kitle olabilir veya olmayabilir	2A ile aynı, ek olarak assit
3B	İlerlemiş; ağır dercede hastalık, barsak perforasyonu	3A ile aynı	3A ile aynı	3A ile aynı, ek olarak pnömoperitoneum

Şekil 2. Nekrotizan Enteroklitte Modifiye Bell Kriterlerine Göre Sınıflama

2.5. Patent Duktus Arteriyozus

2.5.1. Tanım

Duktus arteriyozus desendan aortanın başlangıç kısmı ile sol pulmoner arter proksimal kısmı arasında bulunan vasküler bir anatomik yapıdır. Fetal yaşamda normalde açık olan duktus arteriyozus'un postnatal yaşamda açık kalmaya devam etmesine patent duktus arteriyozus denir.

Fötal hayat boyunca, sağ ventrikülden çıkan kanın yaklaşık %90'nın inen aortaya (ve plasentaya) yönlenmesini sağlar (144). Bu arteriyel yapı normalde doğumdan sonra kapanır ve fibröz bir kalıntıya dönüşerek ligamentum arteriyozus adını alır. Eğer doğum sonrası 3 ay içerisinde bu kapanma gerçekleşmezse PDA'dan bahsedilir.

2.5.2. İnsidans

Patent duktus arteriyozus konjenital kalp hastalıklarının %9-12'sini oluşturur. Normal doğumlarda görülme sıklığı %0,05 (1/2000) oranında iken, tüm canlı doğan

prematürelerde bu oran %0,8'e kadar yükselir (145). Deniz seviyesinden yüksekte doğan bebeklerde 30 kat daha fazla görülür (146).

2.5.3. Cinsiyet

Kızlarda erkeklere göre 2-3 kat daha fazla görülür (147).

2.5.4. Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı

Patent duktus arteriyozus görülme sıklığını belirleyen esas etkenlerdir. Patent duktus arteriyozus insidansı, bebek 34-36 haftalık ise %20, 31-33 haftalık ise %45 ve 28-30 haftalık ise %80 civarındadır (148); doğum ağırlığı <1750 gr olan infantlarda %45, <1200 gr olanlarda %80 olarak bilinmektedir.

2.5.5. PDA Genetiği

Zhu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, torasik aort anevrizması ve PDA ile düz kas myozin ağır zincirini kodlayan MYH11 geni arasında ilişki saptanmıştır (149). Char sendromunda (yüz dismorfizmi, el anomalileri ve PDA) nöral krest hücrelerinde bulunan; gelişim, hücre siklus kontrolü ve apoptozisten sorumlu transkripsiyon faktörünü kodlayan bir gen olan TFAP2B (Transkripsiyon faktör AP2 beta) 'de mutasyon saptanmıştır (150,151). Dagle ve arkadaşları ise, inflamatuar ve apoptotik yolaklarda rolü olan TRAF 1 (tumor necrosis factor receptor-associated factor) geni ile PDA arasında bağlantı olduğunu göstermiştir (152,153,154). PGIS (PG I_2 synthase) geninin de PDA ile ilişkisi saptanmıştır (155).

2.5.6. Etiyoloji

Prematürelerde duktus düz kaslarında matürasyonun tamamlanmaması, term bebeklerde matürasyona bağlı olmayan elastik doku eksikliği gibi etkenler suçlanmaktadır. Yüksek rakımdaki düşük oksijen basıncı arteriyel hipoksi gelişimine ve PDA kapanmasında gecikmeye neden olabilir. Deniz seviyesinden 4500-5000 metre yükseklikte PDA insidansının deniz seviyesine göre 30 kat daha fazla olduğu bilinmektedir (156). Patent duktus arteriyozus görülme sıklığı hamileliğinin ilk 3 ayında rubella geçiren annelerin bebeklerinde artar.

2.5.7. Embriyoloji, anatomi ve histoloji

Embriyolojik olarak altıncı sol aortik arkın distal kısmından gelişerek sol pulmoner arterin ana pulmoner arter ile birleşim yeri hizasında pulmoner artere açılır. Anatomik olarak sol subklavyen arterin 5-10 mm distalinden ve karşı tarafından kaynaklanır. Fötal dönemde çapı desendan aortaya eşittir ve doğumdan hemen sonra genişliği yaklaşık 10 mm kadardır.

Histolojik olarak, komşu olduğu desendan aorta ve pulmoner arterden önemli ölçüde farklıdır. Her iki arteriyel yapının media tabakası sirkumferansiyel dizilmiş elastik liflerden oluşmuşken, duktusun media tabakası, genel olarak elastik liflerden fakirdir. Daha ağırlıklı olarak, disorganize (sirküler veya uzunlamasına dizilmeyen), sağa sola yönelmiş, yüksek hiyaluronik asit içerikli spiral şekilli düz kas hücreleri bulunur. Müsküler yapılar pulmoner arter tarafında, aort tarafına göre elastik liflerden daha da fazladır. Bu da ilk önce pulmoner arter tarafının kapanmasının nedeni olarak görülmektedir (157).

Küçük arterlerden oluşan bir ağ olan vaza vazorum duktus arteriyozusun dış duvarına girer ve lümene doğru büyür. Duktus arteriyozusun intima tabakası da komşu arteriyel oluşumlardan farklıdır. Artmış mukoid madde nedeniyle daha kalınlaşmıştır. Subendotelyal bölgede küçük, ince duvarlı damarlar mevcuttur (158).

Prematüre bebeklerde histolojik olarak yapı bozukluğu olmamakla birlikte duktus dokusu daha tam gelişmemiştir. Prostoglandinlere çok duyarlı iken, oksijene daha az duyarlıdır.

2.5.8. Doğum sonrasında PDA'nın kapanması

2.5.8.1. Fonksiyonel kapanma

Normal zamanında doğan ve düşük doğum ağırlığı bulunmayan bebeklerde, doğum sonrası ilk 12 saat içerisinde, damar düz kaslarının kasılmaya başlaması sonucunda fonksiyonel kapanma meydana gelir. Ekokardiyografik değerlendirmeler göstermiştir ki, term bebeklerde fonksiyonel kapanma; ilk 24 saatte %50, 48 saatte %90, ve 72 saatte %100'e yakın oranda tamamlanmaktadır.

Prematüre bebeklerde ise fonksiyonel kapanma gecikmekte, neredeyse tüm 30 hafta ve üstü bebeklerde 4 günü bulmaktadır.

Vazodilatör PG'ler, fötal ve neonatal dönemde duktusun açıklığının sağlanması için önemli bir görev üstlenirler (159). Prostoglandin E_2'nin vazodilatatör etkisine duktusun duyarlılığı, diğer damarlara göre belirgin fazladır. Duktus kası, kendi içinde (intramural) üretilen ve plasentadan salınarak dolaşıma verilen PG E_2 ve prostasiklin (PG I_2)'den etkilenir (160). Prostoglandin E_2 bu konuda PG'lerden en önemli olanıdır ve duktal kapanmayı birçok reseptör üzerine (EP2, EP3, EP4) etki ederek gösterir (161).

Doğum ile birlikte PG seviyesi ciddi bir değişim gösterir. Göbek kordonunun kesilmesi ile yoğun PG sentezi yapan plasenta devre dışı kalır. Akciğerler PG'lerin metabolize edildiği organlar olduğundan PG yıkımı da ciddi şekilde artar. Doğum sonrasında arterlere yüksek oksijen saturasyonlu kan pompalandığı için duktusta lokal PG sentezi durur. Sonuçta PG düzeyi çok düşük düzeylere iner (162,163). Ayrıca doğum sonrasında duktus duvarındaki PGE reseptör sayısı da hızla azalır.

Doğum sonrası dönemde PDA kapanmasında diğer bir etken, doğumla beraber arteriyal Pa02'nin artmasıdır. Fötal dönemde oksijen içeriği düşük (PaO_2 18-28 mmHg) kan duktustan geçerken solunumun başlaması ve pulmoner vasküler direncin hızla düşmesiyle yüksek oksijen içerikli kan (PaO_2 40-60 mmHg) duktustan geçmeye başlar. Bu da duktusun ciddi konstrüksiyonuna neden olur (164,165). Nöral ve hormonal faktörler duktusun kapanmasında rol oynasa da, oksijen ilişkili duktus kapanmasında rolleri bulunmamaktadır. Vasküler düz kas sitoplasma membranında yer alan bir sitokrom olan P-450 hemoprotein, oksijen ile tetiklenen kontraksiyon için reseptör görevi görmektedir (166,167). Oksijen K^+ kanallarını inhibe ederek membran depolarizasyonuna, düz kas intraselüler kalsiyum artışına ve potent bir vazokonstrüktör olan endotelin-1 oluşmasına sebep olur.

Kalsiyum ve endotelin-1 fötal duktus arteriyozusun basal tonusunu sağlamada majör rol oynar (168,169). Duktusun düz kası, kalsiyumun kontraktil etkisine aort ve pulmoner arterin düz kasına göre daha duyarlıdır (170). Endotelin-1'in postnatal duktus kapanmasında veya oksijenin sebep olduğu duktus kasılmasında nasıl bir role sahip olduğu bilinmemektedir. Aynı şekilde, membran potansiyellerini değiştiren mekanizma da tam olarak belli değildir (171,172,173). Neticede, duktus arteriyozusun

kapanmasında oksijenin nasıl bir mekanizma ile etki gösterdiği henüz bilinmemektedir. Duktus dokusunun PG'lere (relaksasyon) ve oksijene (konstrüksiyon) duyarlılığı gestasyonel yaşla yakından ilgilidir. Prematüre bebekler PG'lerin vazodilatör etkisine çok düşük konsantrasyonlarda bile oldukça duyarlı iken, term bebekler oksijenin vazokonstrüktör etkisine hassastır. Oysa prematürelerde ancak yüksek oksijen konsantrasyonları etkili olabilmektedir.

Duktus arteriyozus, pulmoner vasküler direncin düşmesi nedeniyle duktus lümeninde kan basıncının düşmesine ve salınan kimi vazokonstrüktif ajanlar da (asetilkolin, bradikinin, endojen katekolaminler, vb) bu işlemi hızlandırmaktadır (174).

Duktus arteriyozus ayrıca vazodilatatör etkili nitrik oksit (NO) salgılar. Hem invivo hem de invitro çalışmalarda gösterilmiştir ki NO sentetaz enziminin inhibitörleri yenidoğan duktusunu kapatmaktadır (175,176,177).

Gebeliğin ilerlemesiyle beraber duktusun kapanmasında hangi endojen faktörlerin etkili olduğu bilinmemektedir. Prenatal A vitamini verilmesinin, hem hücre içi kalsiyum cevabının, hem de duktusun oksijene kontraktil cevabının artmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Fötusta endojen kortizolün artmasının, duktusun PG E_2'ye duyarlılığını azalttığı rapor edilmiştir (178). Prenatal glukokortikoid uygulanmasının prematüre insan ve hayvanlarda PDA sıklığını azalttığı gösterilmiştir (179). Postnatal dönemde glukokortikoid verilmesinin de PDA sıklığını azalttığı gösterilmiş olsa da glukokortikoidlerin çok fazla yan etkisinin olması nedeniyle PDA tedavisi için tercih edilmemektedir (171).

Sonuçta doğumdan sonra duktus arteriyozusun media tabakası içerisindeki düz kas hücrelerinin ciddi kontraksiyonu sonucu fonksiyonel kapanma gerçekleşir. Duktus sirkumferansiyel olarak kısalır ve daralır.

2.5.8.2. Anatomik kapanma

Fonksiyonel kapanmayı 2-3 hafta içerisinde gerçekleşen anatomik kapanma (remodeling) izler. Esasen duktus arteriyozusun vazomotor regülasyonu ve kalıcı kapanışına yol açan olaylar dizisi başlangıçtaki kapanmanın kuvvetiyle ilişkilidir.

Müsküler medya tabakasının kasılmasıyla, dairesel kas lifleri lümeni daraltmaya, longitüdinal lifler de duktus arteriyozusu kısaltmaya başlar. Bunun sonucunda term

yenidoğan duktusunda, intramural vazo vazorumdaki kan akışı ciddi bir şekilde azalır. Duktus duvarında hipoksik iskemi olur. Hipoksik iskemi, lokal PG E_2 ve nitrik oksit sentezini baskılayarak transforming büyüme faktörü, interlökin-6 ve vasküler endotelyal büyüme faktörü gibi bir dizi enflamatuar molekülü regüle eder (171,180).Endotel proliferasyonu, muskularis medyadan göç eden düz kas hücreleri ve subendotelyal ödem; tümsekler halinde intima kalınlaşmasına neden olur. Subintimal proliferasyon ve dejeneratif değişiklikler ile de damar lümeni iyice kapanır. İntimal kabarıklıklar karşı lümene ulaşınca aralarında kaynaşma başlar. İskemi, hemoraji, nekroz oluşur. Fibrozis gelişimi uyarılır. Bunu internal elastik laminada parçalanma, dağılma ve düz kas hücrelerinde ATP'nin tükenmesi ve duktal duvarın iç kısmındaki apopitotik hücre ölümü izler.

Özet olarak, doğumu takiben fizyolojik kapanmanın gerçekleşmesiyle, medial tabakada oluşan hipoksi ile inflamatuar medyatörler salgılanır. Bu maddeler duktus duvarında dejenerasyon ve fıbrozisi tetikleyerek kalıcı olacak bir yapılanmayı başlatır. Anatomik kapanma en geç 2-3 hafta içerisinde gerçekleşir. Sonuçta oluşan yapıya "ligamentum arteriyozum" adı verilir (181).

Eğer kendiliğinden kapanma ilk 3 ay içerisinde olursa fizyolojik PDA'dan bahsedilir. İlk 3 ay içinde kapanmayan PDA'ların daha ileride spontan kapanma oranı %0,6 hasta yılı olarak bulunmuştur.

2.5.9. Prematüre bebeklerdeki farklılıklar

Duktal kapanma için gereken hyalüronik asit normalde son trimesterde duktal duvarda birikmektedir. Prematüre duktal duvarda yetersiz hyalüronik asit düzeyi doğumu takiben intimal yastık formasyonunda yetersizliğe yol açmakta ve duktusun kapanması güçleşmektedir.

Ayrıca prematürelerdeki ince duvarlı duktus arteriyozus, oksijen ve besinlerin sağlanması için intramural vazo vazoruma bağımlı değildir ve luminal akımın ancak tam olarak kesilmesi yeterli derecede hipoksi oluşturabilir. Yani duktal hipoksinin oluşabilmesi için term yenidoğanlara göre prematürelerde daha fazla konstrüksiyon gereklidir. Fakat duktal konstrüksiyon birçok prematüre bebekte yeterince derin hipoksi geliştirmemekte, yeterli remodeling olamamaktadır. Bu nedenle de kapanmış duktus

prematürite ile orantılı şekilde tekrar açılmaya yatkındır. Ekokardiyografi ile duktusun kapanmış olmasının tespit edilmesine rağmen, 26 gestasyon haftasının altında doğan prematürede tekrar açılma sıklığı %23, 26-27 gebelik haftası arasında doğanlarda %9 olarak saptanmıştır (182).

Herhangi bir nedenle arteriyel oksijen saturasyonu düşerse veya kanda bulunan PG miktarı artarsa PDA kapanmasının geciktiği bilinmektedir. Prematüre bebeklerde sık görülen RDS varlığı da duktusun kapanmasını geciktirir. Solunum sıkıntısı olan 30 hafta ve altı prematürelerde PDA'nın kapanmama olasılığı oldukça yüksektir.

2.5.10. PDA Patofizyolojisi

Açık kalan duktus arteriyozusun neden olduğu şantın şiddetini ve buna bağlı gelişecek patofizyolojik değişiklikleri ve klinik tabloyu belirleyen 3 ana faktör vardır:

1. Duktusun çapı ve uzunluğu

2. Aort ile pulmoner arter arasındaki basınç farkı

3. Sistemik ve pulmoner vasküler direnç farkı

Duktusun geniş, pulmoner vasküler direncin düşük olması şant miktarını artırırken, tersi durumlar azaltmaktadır. Doğumdan hemen sonra pulmoner ve sistemik vasküler dirençler birbirine yakın olduğundan PDA'nın büyüklüğünden bağımsız olarak şant kan akımı çok azdır. Zamanla sistemik vasküler direnç ve sistemik arteriyel basınç yükselir, pulmoner sisteme ait değerler düşer. Sol-sağ şant ve buna bağlı pulmoner kan akımı ilk 2 ay içerisinde pulmoner vasküler direncin düşmesine paralel olarak artar. Daha sonra pulmoner vasküler direnç sabitlenir. Şant sadece PDA yapısına bağlı hale gelir. İleride pulmoner hipertansiyon gelişirse artan pulmoner vasküler direnç nedeniyle şant azalır, tersine dönebilir (Eisenmenger sendromu).

Küçük PDA'larda sol-sağ kan akımı fazla değildir. Şant iki sistem arasındaki direnç farkından etkilenmez ve duktusun çapına bağlıdır. Orta genişlikteki PDA'larda pulmoner kan akımı normale göre 2-3 kat artar. Sol-sağ şant miktarı hem duktus çapına, hem de vasküler dirençler arasındaki farka bağlıdır. Geniş PDA'larda pulmoner kan akımı çok artar ve pulmoner arter basıncı ile aort basıncı eşitlenir. Kan akımının yönü ve büyüklüğü pulmoner ve sistemik vasküler dirençler arasındaki farka bağlı hale gelir.

2.5.10.1. Hemodinami

Artan pulmoner kan akımı sol kalbe dönen kan miktarının artmasına neden olur. Küçük veya orta büyüklükteki PDA'larda artan bu kan akımı önemli hemodinamik değişikliklere yol açmazken, geniş PDA varlığında ise sol atriyum ve sol ventriküle dönen kan miktarının aşırı artması sonucu sol atriyum ve sol ventrikül basınçlarında artış meydana gelir. Sol ventrikül diyastol volümü artarak Frank-Starling mekanizmasına uygun olarak strok volümü artırır. Zamanla sol ventrikül diyastol sonu basıncı artışına sekonder olarak sol ventrikül dilatasyonu ve ciddi sol ventrikül yetmezliği gelişir. Sol ventrikül yetmezliği geriye yansıyarak pulmoner hipertansiyon ve pulmoner interstisyel ödem gelişmesine neden olduğunda sağ kalp yetmezliği de tabloya eklenebilir. Pulmoner ödem, pulmoner diffuzyon kapasitesini ve gaz alış verişini bozar. Pulmoner vasküler dirençte de artış görülebilir. Pulmoner vasküler direncin uzun süre değişmeden kalabilmesi için çeşitli kompansasyon mekanizmaları devreye girer. Bunların başında endojen katekolaminlerin artması gelmektedir. Artan sempatik stimulasyon kalp hızı ve kontraksiyonunu artırarak miyokardiyal hipertrofi gelişimini uyarır. Kompansasyon mekanizmaları çocuklarda ve erişkinlerde belirgin olarak fonksiyon görürken, yeni doğanlarda etkileri sınırlı kalabilir. Özellikle prematüre bebeklerde bu kompansasyon mekanizmaları etkin değildir. Çünkü prematüre miyokardı yeterli kontraktil elemanlara sahip değildir ve az miktardaki sol-sağ şant bile bebeği hızla kalp yetmezliğine sokabilir.

Şantın hem sistolik hem diyastolik olması nedeni ile geç diyastolde kan akımı desendan aortadan duktusa doğru olur (diastolic run-off). Sistemik arteriyel diyastolik basınç düşer, nabız aralığı genişler, azalan sistemik kan akımına bağlı olarak distal organ perfüzyonu (renal, intestinal, hepatik) bozulur. Bu organlar, özellikle PDA genişliği arttıkça, henüz sol ventriküler fonksiyonlarında bozulma olmadan hipoperfüzyona maruz kalabilir.

Diğer bir etken koroner perfüzyonun devamlılığıdır. Bilindiği gibi, sol ventrikülün koroner perfüzyonu diyastol süresince meydana gelir ve aort ile intramiyokardiyal koroner arterlerin diyastol basıncı arasındaki farka bağımlıdır. Geniş PDA nedeni ile aort içerisindeki diyastolik kan basıncı azalırsa ve artan sol ventrikül volüm yüklenmesine bağlı olarak sol ventrikül diyastol basıncı yükselirse miyokardiyal

perfüzyon azalır. Bunu kompanse etmek için meydana gelen taşikardi diyastol süresini kısaltarak miyokardiyal beslenmeyi daha da bozabilir.

Özellikle geniş PDA'lar infantil dönemde konjestif kalp yetmezliğine neden olurlar ve tolere edilemezler. Konjestif kalp yetmezliği geliştiğinde NEK, böbrek yetmezliği, pulmoner ödem ve diğer organ yetmezlikleri de sık görülür. Tedavi edilmeyen bebeklerde ölümlerin %30 oranında sebebini oluşturmaktadır.

2.5.10.2. Klinik ve patofizyoloji

İzole PDA kliniği: Klinik tablo PDA'nın büyüklüğü, pulmoner ve sistemik vasküler rezistans, myokardın fazla yükü tolere edebilme yeteneği ile belirlenir.

Küçük PDA'da şantın miktarı ve hemodinamik etkileri minimaldir. Bu nedenle bu hastalar çoğu kez semptomsuzdur. Genellikle rutin fizik muayene veya subakut bakteriyel endokardit taramaları sırasında tipik devamlı üfürüm duyulması ile tanınır.

Orta PDA'da da ilk aylarda semptom yoktur. Pulmoner vasküler direnç düştükten sonra (yaklaşık ikinci ay) beslenme sorunları, taşipne, taşikardi başlayabilir. İlk üç aydan sonra ortaya çıkan konjestif kalp yetmezliği, solunum zorluğu ve/veya akciğer enfeksiyonu bulguları ile kendini gösterir. Takipne, taşikardi, ateş, öksürük, sık alt solunum yolu enfeksiyonları, beslenme ve büyüme geriliği, irritabilite gibi semptomlar görülür. İleride kompansasyon mekanizmalarının devreye girmesi ile klinik semptomlar hafifleyebilir. Bu hastalar 30-40'lı yaşlara kadar stabil seyreder. Sonra da pulmoner vasküler hastalık gelişmesi nedeniyle şantın azalmasına bağlı olarak geçici bir düzelme dönemi gösterebilirler. Ancak sonrasında eisenmenger sendromunun ortaya çıkışı ile klinik tekrar kötüleşir.

Geniş PDA varlığında ise pulmoner vasküler direncin doğumdan sonra belirgin şekilde düşmesi ile birlikte artan şant kan akımı kompansasyon mekanizmaları tarafından da tolere edilemez. Erkenden semptom verir. Solunum sıkıntıları, beslenme bozuklukları ortaya çıkar. Kalp debisi düşer. Çok sıklıkla kalp yetersizliği tabloya eşlik eder. Pulmoner ödem ve solunum yetmezliği gelişir. Bu hastalar tedavi edilmezse kısa sürede geri dönüşümsüz pulmoner hipertansiyon gelişir.

Prematüre bebekte PDA: Hastanın klinik bulguları; soldan sağa şantın miktarına, kardiyak ve pulmoner cevaba bağlıdır (183). Patent duktus arteriyozus

prematürelerin yaklaşık üçte birinde ciddi sol-sağ şanta ve/veya kardiyak dekompansasyona neden olabilmektedir.

İmmatür yenidoğanların volüm yüküne kardiyak cevabı farklıdır. Kardiyak sempatik inervasyon zayıftır. Myokardiyum daha fazla su içerirken kontraktil kitlesi azdır. Bu nedenle, immatür fötusta myokardiyumda gram başına daha az kuvvet oluşur. Geniş sol-sağ şantlı PDA'ya sekonder sol ventriküler gerilim, küçük ventriküler hacimlerde rölatif olarak daha yüksek diyastol sonu basıncına, dolayısıyla daha yüksek pulmoner venöz basıncına neden olur. Bu da pulmoner konjesyonu kolaylaştırır.

Prematürelerin, aktif pulmoner vazokonstrüksiyonu sağlama yeteneğinin azalması, geniş sol-sağ şantlı PDA'nın erken klinik bulgularının ortaya çıkmasına neden olur. Prematüre bebeklerde, PDA'nın sebep olduğu sıvı fıltrasyonu ile akciğer lenfatik sıvı reabsorbsiyonu arasında hassas bir denge vardır. Doğum sonrası ilk 72 saat içinde kapanan PDA'nın solunum sistemine herhangi bir etkisi olmaz. Ancak eğer PDA 72 saatten sonra açık kalmaya devam ederse pulmoner ödem oluşma ihtimali artar.

Prematürelerde PDA'yı üç grupta gözden geçirmek doğru olacaktır:

1- Akciğerde sorun olmayan ya da minimal sorun olan prematüre bebeklerde PDA: Bu bebekler genelde 1500 gr'ın üstündedir. Anneleri gebeliklerinde steroid alan veya postnatal sürfaktan verilen daha küçük tartılı bebekler de bu gruba girebilir. Üfürüm doğumdan 24-72 saat sonra işitilmeye başlar, şantın miktarı arttıkça kuvvetlenir ve başlangıçta sadece sistolik iken daha sonra devamlı üfürüm duyulur. En iyi 2. ve 3. interkostal aralıkta duyulur. Patent duktus arteriyozus için tipik makine üfürümü prematüre bebekler için alışılmış değildir. İkinci sesin pulmonik komponenti de orta derecede kuvvetlenmiştir. Şant fazla ise mitralden geçen fazla kanın ortaya çıkardığı diyastolik rulman ve diyastolde hızlı doluştan dolayı 3. kalp sesi duyulabilir. Prekordiyum giderek hiperaktif olur, nabız basıncı genişler. Nabız belirgindir şant arttıkça sıçrayıcı karakter alır. Şant fazla ise sol kalp yetersizliği de gelişebilir. Akciğer alanlarında raller, taşikardi, takipne ortaya çıkar. Tedavi edilmezse sıklıkla bradikardinin eşlik ettiği apne epizodları da tabloya eklenir.

2- Akciğer hastalığından düzelmekte olan bebeklerde PDA: En sık rastlanan gruptur. Genellikle tartıları 1000-1500 gr arasındadır. Orta ya da ağır respiratuar distresden düzelmekte iken PDA ve sol-sağ şant bulguları ortaya çıkar. Bu bebeklerde

duktus muhtemelen doğumdan itibaren mevcut iken doğumdan hemen sonra başlayan akciğer problemler nedeniyle pulmoner vasküler rezistans yüksek kalmış ve sol-sağ şantı engellemiştir. İyileşme sırasında veya sürfaktan tedavisi ile parsiyel O_2 basıncı yükselecek ve pulmoner vasküler direnç azalacaktır. Ancak duktus prematürelik nedeniyle kapanmayacaktır (184). Bu bebeklerin büyük kısmı hala MV veya CPAP'da olduğu için üfürüm duyulması güç olabilir ve solunum probleminin ağırlaştığı zamanlarda şantın azalmasına bağlı kaybolup, iyileşme dönemlerinde yeniden duyulabilir. Respiratuar distres sendromundan düzelmekte olan bir bebekte, akciğer hastalığının tekrarlaması, pnömotoraks veya sepsis gibi durumlar söz konusu değilken, açıklanamayan apne, solunum distresi, CO_2 retansiyonu, oksijene bağımlılık, radyolojik olarak kardivomegali ve akciğer damarlanmasında artış gözleniyorsa akla PDA getirilmelidir.

3- Akciğer hastalığı ile birlikte olan PDA: Bu grup bebekler genellikle 1000 g altındadır. Prematüre bebeklerde hiyalen membran hastalığı da birlikte bulunuyorsa duktus açıklığına daha sık rastlanır. Bunun sebebi prematüreliğe ek olarak bu hastalarda sık görülen asidoz, hipoksi, pulmoner vazokonstrüksiyon sonucu olan pulmoner basınç artışı, sistemik hipotansiyon ve lokal PG salınımıdır. Bir kısmında dikkatli değerlendirme yapılsa bile duktus açık olmasına rağmen bulgu vermez (sessiz PDA). Bir kısmı soldan sağa şantın klinik bulgularına sahiptir ve primer pulmoner hastalığında beklenen iyileşme görülmez, ventilatör desteğinden yoksun kalamazlar. Arteriyel pC02 yükselme eğilimindedir. Bu bulgular mevcut hastalığın düzelmemesine bağlı olabildiği gibi, büyük şant nedeniyle sol kalp yetersizliği ve buna bağlı pulmoner ödemden de kaynaklanabilir. Ayırıcı tanı güçtür.

Üfürüm varsa genellikle sadece sistoliktir, 2. sesin pulmonik komponenti kuvvetlenmiştir ve gallop ritmi duyulabilir. Artmış prekordiyal aktivite vardır, nabızlar sıçrayıcıdır (185).

2.5.11. Tanı

Patent duktus arteriyozus tanısında öncelikle klinik semptom ve bulgular önemlidir. Göğüs radyografisi ve elektrokardiyografi (EKG) tanıda yardımcı yöntemlerdir. Kesin tanı sağlayan altın standart yöntem EKO'dur.

2.5.11.1. Fizik muayene

İnspeksiyon ve palpasyon sırasında hiperaktif prekordiyum, artmış sol ventrikül aktivitesi ve sternumun sol üst kenarı boyunca ele gelen tril önemlidir. Periferik nabazanlar sıçrayıcı olabilir ve nabız basıncı artabilir. Ancak bu daha çok yüksek şant akımı olan olgularda görülür. Hepatomegali ve juguler venöz dolgunluk tabloya eklenebilir. Oskültasyonda infraklavikular ve interskapular bölgede duyulan devamlı üfürüm PDA için tipiktir. En iyi sol ikinci interkostal aralıkta duyulur ve inspiryum esnasında şiddeti artar. Üfürüm sistolde artar, diyastolde azalır ancak tüm kardiyak siklus boyunca devam eder. Bunun nedeni duktus açıklığında akımın aortadan pulmoner artere doğru sistolo-diastolik olmasıdır.

Küçük restriktif PDA'da ise üfürüm haşin karakterde olup diyastolik komponenti hafifleyebilir. Prematürelerde ise diyastolik üfürüm yüksek pulmoner diyastolik basınç nedeniyle kaybolabilir ve üfürüm genellikle sistoliktir. Geniş ve non-restriktif PDA'larda ise bazen üfürüm duyulmayabilir. Büyüklerde üfürümün azalması veya kesintiye uğraması ise Eisenmenger sendromu lehine yorumlanmalı ve hasta çok yakın takip altına alınmalıdır. Mitral odakta akım fazla olduğundan, middiyastolik rulman da duyulabilir. Akciğer oskültasyonunda tüm akciğer alanlarında duyulabilen ral, hırıltı ve diğer patolojik solunum sesleri, özellikle akciğer bazallerinde yerleşir. Artan şant kan akımına bağlı gelişen pulmoner konjesyonu gösterir.

2.5.11.2. Elektrokardiyografi

EKG küçük PDA varlığında normaldir. Orta veya büyük PDA varlığında ise yeni doğanda normal olmakla birlikte, ileriki aylarda ve çocukluk döneminde sol ventrikül hipertrofisine (sol prekordiyal V5-V6 ve DIl, DIII ve aVF derivasyonlarında geniş ve yüksek R dalgaları) ve sol atriyal genişlemeye (geniş p dalgası) ait bulgular görülür. Eğer pulmoner hipertansiyon da gelişirse, sağ atriyal genişleme (yüksek p dalgalası) ve sağ ventrikül hipertrofisi bulguları (sağ prekordiyal derivasyonlarında dominant R dalgası) eklenir.

2.5.11.3. Göğüs radyografisi

Göğüs radyografisi küçük PDA'larda normaldir. Orta ve büyük PDA'larda ise sol kalp boşluklarının büyümesine bağlı kalp gölgesinin genişlemesi, pulmoner

arterlerin belirginleşmesi ve periferik pulmoner vaskülaritede artma gibi klasik sol-sağ şant bulguları ön plandadır. Pulmoner konjesyon bulguları da görülebilir. Eğer pulmoner hipertansiyon belirginleşirse sağ ventrikül ve ana pulmoner arter belirginleşmesi ön plana geçerken, sol ventrikül büyümesi azalır ve periferik pulmoner vaskularite artışı geriler.

2.5.11.4. Ekokardiyografi

Patent duktus arteriyozus tanısında en sık kullanılan non-invaziv ve ucuz tanı yöntemidir (186). İlk 24 saat içinde duktusların 1/3'ünde spontan kapanma görülür ve tedaviye ihtiyaç olmaz. Bu nedenle ekokardiyografik değerlendirme ilk 24-48 saat sonrasında yapılmalıdır (187). Transtorasik EKO ile parasternal ve subkostal kısa eksende, suprasternal uzun eksende ve subklavikular eksenlerde yapılan incelemeler ile PDA görüntülenebilir.

Ekokardiyografi ile belirlenen duktus çapına göre PDA üç gruba ayrılır (188):

A. Küçük <1,5 mm
B. Orta 1,6-2,5 mm
C. Büyük >2,5 mm

Patent duktus arteriyozus üzerinden önemli derecede şant olduğunu düşündüren ekokardiyografik kriterler şunlardır (188):

1. Duktus çapı >l,5mm
2. Sol atriyum/aorta oranı >l,4 (Bu oranın artmış olması PDA gibi soldan sağa şanta neden olarak sol atriyumda genişlemeye neden olan kalp hastalıklarını gösterir)
3. Soldan sağa şantın olması
4. Diastol sonu aortta olan ters kan akımı
5. Azalmış kardiyak fonksiyon

2.5.12. Komplikasyonlar

Prematürelerde IVK, NEK, ve kronik akciğer hastalığı gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (189,190).

Patent duktus arteriyozusun tedavi edilmeden kaldığı süre ne kadar uzarsa, komplikasyonlarının gelişme olasılığı o kadar artar.

2.5.13. Tedavi

Doğum sonrası patolojik bir yapı haline dönüşen PDA'nın tedavisi, bebeğin içinde bulunduğu hemodinamik duruma ve ek kardiyovasküler patolojilere göre belirlenir. Ciddi şant yok ise ve bebekler asemptomatik iseler sadece izlem yeterlidir. Çünkü bu PDA'ların önemli bir kısmı 3 ay içerisinde spontan kapanır. Ancak PDA büyük ise veya önemli komplikasyonlara neden oluyorsa acil tedavi endikasyonu oluşur. Önemli şanta neden olan PDA'larda erken tedavi uygulanmazsa ilk 6 ayda pulmoner vasküler direnç yükselir ve birinci yılın sonunda sistemik düzeye erişerek Eisenmenger patofizyolojisine neden olabilir.

2.5.13.1. Medikal destek tedavisi

Eğer hasta semptomatik ise PDA'nın kapatılmasına kadar geçecek sürede destekleyici tedavi uygulanır. Özellikle şantın artmasına bağlı gelişen pulmoner konjesyon ve konjestif kalp yetmezliği semptomlarını ortadan kaldırmak için medikal tedavi uygulanmalıdır.

Hafif derecede kalp yetersizliği bulguları varsa destek tedavisi, sıvı kısıtlaması ve diüretik verilmesi genellikle sorunu çözer. İlk 5 gün içinde, günde %l-2 kilo kaybı olacak şekilde sıvı kısıtlaması uygundur. İlaveten ventilatör desteği gibi konservatif tedaviler uygulanabilir. Işık da duktusun açık kalmasını kolaylaştıran bir faktör olduğundan, gereksiz fototerapiden kaçınmak gerekir.

Her ne kadar fazla sıvı verilmesi PDA insidansında artmaya sebep olsa da sıvı kısıtlamasının duktusu kapattığına dair bir veri yoktur. Buna ek olarak sıvı kısıtlaması ve diüretiklerin birlikte kullanılması, elektrolit imbalansına, dehidratasyona, ve en önemlisi kalori eksikliğine sebep olur. Ayrıca, ilk günlerde furosemid kullanılan prematürelerde paradoks olarak renal PG salgılanmasının arttığı ve duktus açıklığının devam ettiği, klorotiyazidlerde ise bu etkinin olmadığı bildirilmiştir.

Daha ciddi semptomların varlığında ise digoksin veya intravenöz inotropik kullanımı da tedaviye eklenmelidir. Ciddi kalp yetmezliği ve pulmoner ödem gelişiyorsa agressif destekleyici tedavi şarttır. Bu amaçla intravenöz inotropik ajanlar (dopamin, dobutamin gibi) verilerek kalp yetmezliği önlenmeye çalışılır.

Ancak dijitalis glikozidlerinin de yeterince etkili olmadığı düşünülmektedir. Çünkü PDA'sı olan hastalarda kalbin kontraktilitesi azalmamış aksine artmıştır. Buna ek olarak indometazin ve digoksinin birlikte kullanılması, digoksinin toksik etkilerini arttırmaktadır.

Pulmoner ödem ve solunum yetmezliğine karşın bebekler mekanik solunum desteğine alınarak solunum cihazına bağlanmalıdır. Pozitif end ekspiratuar basıncın arttırılması oksijenizasyonu düzeltir, sol-sağ şant miktarını azaltır. Sonuç olarak efektif sistemik kan akımını artırır. Düşük hematokrit değeri pulmoner vasküler kan akımı rezistansını azaltarak sol-sağ şantın derecesini artırırken, yüksek hematokrit değeri PDA'daki şantı azaltır. Yüksek hematokrit değeri böylece perfüzyonun yetersiz olduğu

durumlarda sistemik oksijenlenmeyi olumlu etkiler. Anemisi olan bebekler uygun transfüzyonlardan fayda görürler.

Prematürelerde ciddi sol-sağ şant ve konjestif kalp yetmezliği gelişimi varsa, solunum sıkıntısı sendromu gelişiyorsa erken kapatılma endikasyonu vardır. Erken kapatmanın avantajları, intraventriküler hemoraji, pulmoner ödem ve kanama, NEK ve BPD gelişmesinin önlenmesi, apne ve bradikardi ataklarının engellenmesi ve gelişmenin duraksamasının önlenmesini sağlamasıdır (191).

Duktus arteriyozusu açık kalan prematüre bebeklerde hipoksi ve duktusun yapısındaki immatürite suçlanmakta iken miad bebeklerde genellikle endotel ve media tabakasında bozukluk vardır. Bu nedenle prematürelerde duktus genellikle bebek büyüdükçe spontan olarak kapanabilirken, miadında doğanlarda açık kalan duktus genellikle sonradan kapanmaz, müdahale gerektirir (192).Üçüncü günde konservatif tedaviye yanıt alınamayan hastalara medikal tedavi uygulanır (192).

2.5.13.2. Medikal farmakolojik kapatma

Patent duktus arteriyozusun farmakolojik yolla kapatılmasında siklooksijenaz (COX) inhibitörleri kullanılmaktadır. Siklooksijenaz inhibitörleri, araşidonik asidin PG'lere dönüşümünü inhibe ederler (193,194). Yaklaşık 6-7 gün süre ile plasmadaki PG konsantrasyonu düşük kalır. Böylece duktus arteriyozusun konstrüksiyonunu ve kapanmasını sağlar.

Siklooksijenaz inhibitörleri ile uygulanan medikal tedavi, cerrahi ligasyona etkili bir alternatif olarak kabul görmüştür. Yapılan bir araştırmada prematüre PDA'sının farmakolojik ve cerrahi yol ile kapatılması arasında 1 yıllık sonuçlarda önemli bir fark olmadığı ortaya konulmuştur (195). Bu nedenle PDA kapatılması amacıyla önce farmakolojik tedavi tercih edilmektedir. Siklooksijenazların COX-l ve COX-2 olmak üzere iki izoformu bulunmaktadır (196). Her iki izotip DA üzerine etkilidir. Tedavide kullanılan indometazin ve ibuprofenin kimyasal yapıları, dolayısıyla COX-1 ve 2 izoformlarına olan etkileri farklıdır (197).

2.5.13.2. A. İndometazin

Nonselektif COX inhibitörüdür. İndometazinin COX-1'e olan etkinliği ve bu nedenle vazokonstrüksiyon sonrasında oluşan yan etkileri daha fazladır.

İndometazin prematürelerde efektif olmakla birlikte, zamanında doğan bebeklerde de ilk 10 gün içerisinde denenebilir. En az cerrahi tedavi kadar nekrotizan enterokolit, BPD, enteral beslenme intoleransı gibi PDA'ya bağlı komplikasyonları önlemede etkili olduğu belirlenmiştir (171). Tedavi %10 oranında başarısızlıkla sonuçlanır.

İndometazin tedavisi verilebilmesi için öncelikle hastada duktusa bağımlı bir kalp hastalığının olmadığının gösterilmesi gerekir. Renal disfonksiyon, hiperbilirubinemi, trombositopeni (<50000/mm^3), kanama diyatezi, aktif kanama ve NEK tedavinin kesin kontrendikasyonlarıdır. Rölatif kontrendikasyonlar ise ciddi konjestif kalp yetmezliği, yetersiz doku perfüzyonu, sepsis veya diğer organ sistemlerin patolojileri olarak bilinmektedir.

İndometazin uygulaması; trombositopeni, santral sinir sistemi veya diğer sistem kanamalarına neden olabilir. Ayrıca mezenterik ve renal kan akımında belirgin azalma yapmaktadır. Bu kan akımı azalmasının da yan etkilerinin patogenezinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Serebral kan akımında da azalmaya sebep olduğundan serebral iskemiye neden olduğu bilinmektedir ancak nörogelişimsel bir geriliğe sebep olup olmadığı bilinmemektedir.

İndometazin esas etkisini PG sentezini inhibe ederek göstermekle birlikte lipooksijenaz sistemi, histamin ve endotelin salınımı üzerine de etkisi olduğu bilinmektedir. Fakat bunların morbiditeyi nasıl etkilediği henüz bilinmemektedir (171).

İndometazinin renal ve serebral yan etkileri gözlendikten sonra alternatif tedavi yöntemleri araştırılmıştır.

2.5.13.2. B. İbuprofen

Patent duktus arteriyozusun farmakolojik yolla kapatılması amacıyla kullanılan bir diğer nonselektif siklooksijenaz inhibitörü ibuprofendir. 1979'da Cocceani ve arkadaşları ibuprofenin yenidoğan duktus arteriyozusunda vazokonstrüksiyona yol

açtığını göstermişlerdir (198). Daha sonra yapılan karşılaştırmalı ve çift kör çalışmalarda ibuprofen ve indometazinin etkinliğinin yaklaşık olduğu, bununla beraber ibuprofenin COX-1'e olan etkisinin, dolayısıyla da vazokonstrüksiyona bağlı yan etkilerinin daha az olduğu saptanmıştır (199).

Patent duktus arteriyozus kapanmasında en az indometazin kadar etkilidir (171). Ülkemizde intravenöz ibuprofen preperatı bulunmamakla birlikte PDA'nın farmokolojik tedavisinde enteral ibuprofen kullanımının %95,5 başarı sağladığı bildirilmiştir (200).

İbuprofen kullanmak için de indometazine benzer şekilde, duktusa bağımlı bir kalp hastalığının olmadığının gösterilmesi, hastada trombositopeni, aktif kanama, nekrotizan enterokolit ve ciddi renal yetersizlik bulunmaması gerekir.

İbuprofen dozu: Üç dozdan oluşan bir tedavidir. İlk gün 10 mg/kg günde bir kere verilir. Sonrasında 12-24 saat aralarla 2. ve 3. dozlar 5 mg/kg olarak verilir (201). İbuprofenin oral ve İV kullanım dozları aynıdır.

Hem indometazinin hem de ibuprofenin trombosit fonksiyonlarını bozabildikleri de bilinmektedir (183). İki ilaç da proteine bağlanır ve karaciğer yoluyla elimine edilir. Her iki ilacın NEK, BPD ve nöromotor gelişim üzerindeki etkileri arasında belirgin fark saptanmamıştır (202,203). Yapılan metaanalizlerde daha az renal yan etkisi olduğu, hayvan deneylerinde daha fazla nöroprotektif etkisinin olduğu (86), intestinal kanalda sitoprotektif etkisi olduğu gösterilmekle beraber, kronik akciğer hastalığının indometazine göre daha sık olduğu düşünülmektedir (204,205).

2.5.13.3. Cerrahi tedavi

Cerrahi tedavi endikasyonları arasında medikal tedavide başarısızlık, medikal tedavi için kontrendikasyon (trombositopeni, böbrek yetmezliği vb.), kalp yetmezliği ve ileri yaş yer alır. Pulmoner hipertansiyon gelişmiş ise ve medikal tedavi ile kalp yetersizliği düzeltilemez ise yenidoğan dönemi dahil her yaşta acil ameliyat önerilir. Prematürelerde duktus ligasyonu yenidoğan yoğun bakım ünitesinin olduğu merkezlerde yapılabilmektedir ve morbidite ve mortalite riski oldukça düşüktür. Duktus ligasyonu eğer postnatal 14 günden önce yapılırsa erken ligasyon, 14 günden daha sonra yapılırsa geç ligasyon denir. Erken ligasyonun enteral beslenme toleransını arttırıp total

parenteral beslenme kullanımını ve ventilatör ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (206). Buna rağmen 28 gebelik haftasından küçük prematüreler; solunum sıkıntısı, kan basıncı dalgalanmaları, intrakranial kanama, enfeksiyon, şilotoraks, reküren laringeal sinir paralizisi ve ölüm risklerini taşımaktadırlar (207). Cerrahi sonrası duktusun geri açılma oranı oldukça düşük olmasına karşın, anestezinin ve de neonatal dönemde yapılan cerrahi işlemin nörogelişimsel açıdan nasıl bir sonuç doğurduğu tam olarak bilinmemektedir (208,209). Ayrıca medikal tedavi sonrası olan akciğer fonksiyonunda iyileşme ve alveolar matürasyon cerrahi ligasyon sonrası görülmemektedir (210,211). Ayrıca yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyon önleme tedbirlerinin sıkı bir şekilde uygulanması da enfeksiyon riskini azaltmada etkilidir. Bu önlemler arasında en önemli ve etkilisi el yıkamadır. Bu yüzden etkili el yıkama için oluşturulan kılavuzlara uyulmalıdır, Yoğun bakım personeline düzenli eğitimler verilerek el yıkama alışkanlığı geliştirilmelidir.

2.6. Trombositler ve Mpv

Trombositler kanın en küçük şekilli elemanlarıdır. Kemik iliğinde megakaryositlerin fragmantasyonu sonucu oluşur ve kan dolaşımına salınır. Trombositler diskoid şekle sahiptirler ve nukleusları yoktur. Trombositler 1-4 mikron çapında yuvarlak ya da oval küçük disk şeklindedirler. Yenidoğanlarda trombosit sayıları erişkine benzer olup 150000-400000/mm^3'tür (212). Sağlıklı infantlarda trombosit yaşam süresi yetişkinlere benzerdir (tablo-3). Bir çalışmada 22-42 hafta arasında doğan 47291 bebekte, trombosit sayıları doğumdan sonra ilk gün ile 90. gün arasında değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 5th persentildeki trombosit sayıları $\leq$32 gestasyon haftasında doğan bebeklerde 103000/mm^3 iken, geç preterm ve termlerde ise 123000/mm^3 bulunmuştur. İlerleyen postnatal yaşın, trombosit sayıları üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca doğumdan sonra ilk 9 haftadaki trombosit sayılarında, ilki 2-3. haftada, ikincisi 6-7. haftada olmak üzere iki pik döneme rastlanmıştır (213).

Ortalama trombosit hacimleri (MPV), çocuk ve yetişkinlere göre hafifçe daha düşüktür (214). Ortalama trombosit hacmi hakında literatürde çok az veri vardır. Ortalama trombosit hacmi trombosit fonksiyonunun ve aktivasyonunun bir belirtecidir (215). Genel anlamda artmış MPV rejenaratif trombositopenide beklenir. Kemik iliği

tarafından artmış trombosit üretimi (megakaryositik hiperplazi) ile birlikte olan trombositlerin periferal kaybı, yıkımı ve kullanımı buna örnek verilebilir. Araştırmacılar sağlıklı yenidoğanların kord kan örneklerinde, Counter S Plus 3 hücre sayıcısını kullanarak MPV normal değerlerini yayınlamışlardır. Kipper ve Arad tarafından yapılan bildiriler preterm ve termlerdeki trombositopeni de MPV değişikliklerini ortaya koymuştur (216). Castle ve arkadaşları trombositopenili hasta yenidoğanlarda MPV değişikliklerini bildirmişlerdir (217).

Tablo 3. Trombositlerin Genel Özellikleri

Sayı: 150000-400000/mm^3
Büyüklük: 1-4μm (genç trombositler büyüktür)
Ortalama trombosit hacmi (MPV): 8,9±1,5
Dağılım: 1/3'ü dalakta, 2/3'ü dolaşımda
Yaşam süresi: 8-12 gün

Trombositlerin plazma membranlarındaki glikoproteinler spesifik adheziv proteinlere bağlanarak trombosit-yüzey ve trombosit-trombosit etkileşimini sağlarlar (218).

Normal koşullar altında trombositler kanda damar duvarı endotelyumuna adezyon yapmadan dolaşır. Ancak endotelyum hasarında trombositler açıktaki ekstraselüler matriks proteinlerine bağlanarak subendotelyuma yapışır. Aktive olan trombositler şekil değiştirir ve hasarlı yerde kümelenir. Hemostaz sürecinde, bir damar hasar gördüğünde hasar bölgesinde fibrin ile stabilize olan bir hemostatik plak oluşur.

Trombosit adezyonu, vWf için bağlanma yeri görevi gören Gp 1b aracılığıyla olur. VWf, plazma ve subendotelyumda var olan ve trombositler ve endotel hücrelerinden salınan bir adheziv proteindir. Subendotelyal kollajene bağlanmaya Gp1a/2a ve GpVI aracılık eder. Trombositlerin subendotelyuma adezyonu ile trombositlerden dense ve alfa granül içerikleri salınır. Bu içeriklerden adenozin-5-difosfat (ADP) ve Tromboksan A2 (TXA2), agregasyonu sağlar. Agregasyon, aktive trombositler üzerinde fibrinojenin Gp2b/3a kompleksine bağlanması ile gerçekleşir.

VWF, GPIb, GPIb/IX/V'a adezyon için gerekli trombosit yüzey reseptörleri erken fetal yaşamda mevcuttur. Gp1a/2a kollajene bağlanır ve yenidoğan

trombositlerinde erişkin trombositlerine benzer düzeyde bulunur. Yenidoğan ve erişkin trombositlerinin kollajene adezyonu benzerdir (219).

Sağlıklı term infantların tersine preterm yenidoğanların trombositlerinin ekstraselüler matrikse adezyonu azalmıştır ve hasta pretermlerde bu adezyon daha fazla azalmıştır. VWF düzeyleri preterm infantlarda term bebeklere benzediğinden dolayı, pretermlerde bu azalmış adezyondan intrinsik trombosit özellikleri sorumlu olabilir (220). Term ve preterm bebeklerin trombositleri yetişkin trombositlerine göre hiporeaktiftir. P-selektin ile berarber Gp2b/3a gibi aktivasyon belirleyicilerinin salınımı azalmıştır (221). Yine yetişkinlerle karşılaştırıldığında aktive olmuş yenidoğan trombositlerinden dense granül içeriklerinin salınımı azalmıştır (222).

Erken gebelikten itibaren fetal trombositlerde Gp2b/3a bulunabilir. İstirahat halindeki trombositlerde Gp2b/3a salınımı düzeyini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmektedir (223). Yenidoğan döneminde birçok etyolojik faktör trombositopeniye yol açabilir.

Neonatal trombositopeni nedenleri:

I- Kemik iliğinde normal veya artmış megakaryositler

A- İmmün hastalıklar

1. Otoimmun (trombosit antikorlarının pasif geçişi) (NITP) (Anne ve bebekte birlikte trombositopeni vardır) Maternal ITP, maternal ilaç kullanımına bağlı trombositopeni, maternal SLE (Sistemik Lupus Eritamatozus)

2. Alloimmün (NATP) trombositopeni izole trombosit antikorlarına bağlı, kan grubu uygunsuzluğuna bağlı

B- Enfeksiyonlar:

1. Bakteriyel (Gram (-) ve (+) septisemi, Listeriosis),

2. Viral (Sitomegalovirus, Rubella, Herpes Simpleks, Koksaki),

3. Protozoal (Tokzoplasmosis), Spiroketal (Sifiliz)

C- İlaçlar:

1. İmmün: ilaç proteinlerine bağlı (Kinin, kinidin, sedormid,)

2. Nonimmün: Tiazid, Tolbutamid (anneye verilen)

D- Yaygın damar içi pıhtılaşması

1. Prenatal: Preeklampsi ve eklampsi, abrupsiyo plasenta, ikiz fetusun ölümü, amniyotik sıvı embolisi

2. intranatal: Makat doğum, fetal distress

3. Postnatal: Enfeksiyonlar, hipoksi, asidoz, respiratuar distress sendromu, renal ven trombozu, kateter, dev hemanjiom

E- Kalıtsal trombositopeni

1. Cinsiyete bağlı: izole, Wiskott-Aldrich sendromu

2. Otozomal: izole (dominant/resesif), Bernard-Soulier sendromu, May Hegglin anomali

II- Kemik iliğinde megakaryositlerde azalma /yoklukla olan neonatal trombositopeniler (amegakaryositik)

A- İzole megakaryositik hipoplazi: TAR sendromu, Rubella sendromu, Trizomi sendromları

B- Genel kemik iliği hastalıkları: Osteopetrosis, konjenital lösemi, langerhans hücreli histiositosis, konjenital nöroblastoma

C- Metabolik nedenler: Hiperglisinemi, metil malonik asidemi, izovalerik asidemi, propiyonik asidemi

D- Diğer: Maternal hipertroidizm

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne Ocak 2010 ve ağustos 2013 tarihleri arasında yatırılarak izlenen 23-32 gebelik haftasındaki prematüre bebekler retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya 387 prematüre bebek alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 32. Gebelik haftasından önce doğmuş olmak.

2. Yaşamın ilk 5 gününde ekokardiografi görüntülemesi yapılmış olmak.

3. İlk 24 saat içerisinde kan sayımı yapılmış olmak.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. İlk 24 saatte kan sayımı olmayan bebekler

2. İlk 5 gün ekokardiografik görüntüleme yapılmayanlar

3. Konjenital kalp hastalığı saptanan bebekler

4. Persistan pulmoner hipertansiyonu saptanan bebekler

5. Ağır doğumsal anomalileri olan bebekler

6. 32 hafta üzerindeki bebekler

7. İlk 24 saat içerisinde eksitus olanlar

Çalışmaya alınan tüm bebeklerin klinik ve demografik özellikleri ile kan sayımı parametreleri (trombosit, MPV, PDW) retrospektif olarak, hasta yatış dosyalarından ve hastane verilerinden elde edildi. Yaşamın ilk 24 saatindeki kan sayımı parametreleri değerlendirmeye alınmıştır. Kan örnekleri periferik venlerden toplanıp etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) içeren tüplere alındı. Trombosit sayımı ve diğer trombosit belirteçleri (MPV, PDW) Coulter Counter model LH (Coulter electronics, Hialeah, FL, USA) cihazında çalışıldı. Klinik risk faktörlerinden antenatal steroid kullanım öyküsü, annede EMR varlığı, annede preeklempsi varlığı, RDS, sürfaktan kullanımı, MV desteği, sepsis ve asfiksi varlığı tüm bebeklerde kaydedildi.

Hasta grupları başlangıçta duktus arteriyozus devamlılığı olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı. Duktus arteriyozus açıklığı olan hastalar da klinik izlem ve

ekokardiografik inceleme neticesinde hemodinamik olarak anlamlı PDA olanlar ile olmayanlar olarak ayrıldı. Ekokardiyografide bulgularına dayanarak iç duktal çapı ≥1,5 mm ve/veya sol atrium (LA)/aort kökü (AO) oranı ≥1,5 olanlar hemodinamik anlamlı PDA olarak tanımlanmıştır. Daha sonra hemodinamik olarak stabil olmayan bebekler de medikal yolla duktusu kapananlar ve medikal tedaviye yanıtsız olup cerrahi ligasyona gidenler olarak iki gruba ayrıldı. Hastanemiz yenidoğan ünitesinde hemodinamik olarak stabil olmayan patent duktus arteriyozusu olan bebeklerde ilk tercih olarak oral ibuprofen tedavisi kullanılmıştır. Üç kür (1 kür: ilk doz 10mg/kg/gün 2. ve 3. doz 5mg/kg/gün) ibuprofen tedavisi aldıktan sonra klinik ve ekokardiografik bulgulara göre düzelme olmayan hastalara cerrahi ligasyon uygulanmıştır.

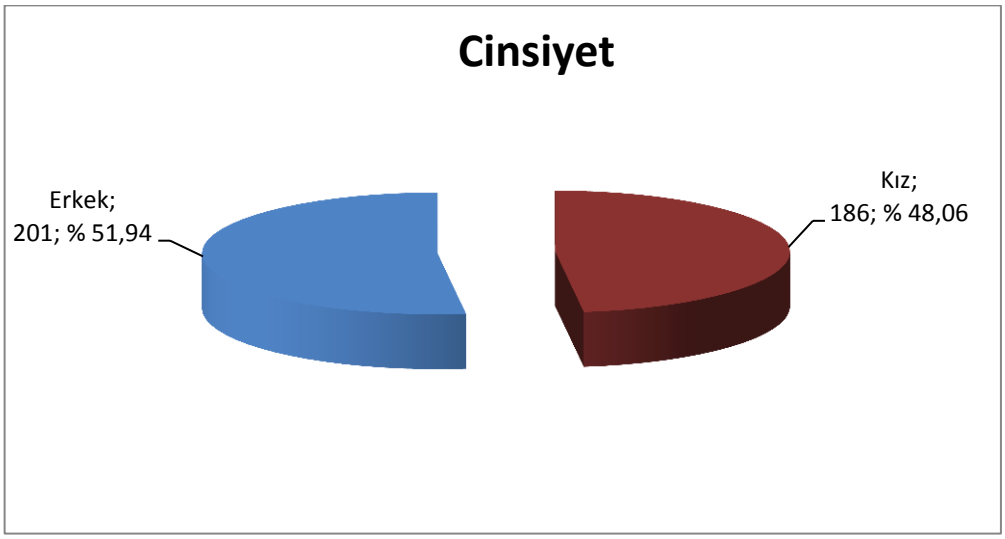
4. BULGULAR

Çalışma grubumuz ***Ocak 2010-Ağustos 2013*** tarihleri arasında hastanemizde doğan ve yenidoğan yoğunbakım ünitesinde izlenen 32 hafta ve altı 387 prematüre bebekten oluşmaktadır. Bu bebeklerin 186'sı (%48,06) kız, 201'i (%51,97) erkek olarak tesbit edildi (Şekil-3). Olgularımızın ortalama gestasyonel yaşları 29,01±2,32 olup dağılım aralığı 23 ile 32 gestasyonel haftalar arasında idi. Doğum tartısı ortalaması 1178,44±376,87 gr, dağılım aralığı 415 gr-3340 gr olarak bulundu (Tablo-4).

Tablo 4. Olgulara İlişkin Genel Özelliklerin Dağılım

		n	%
Cinsiyet	**Kız**	186	%48,06
	Erkek	201	%51,94
Doğum Şekli	**NSD**	78	%20,16
	C/S	309	%79,84

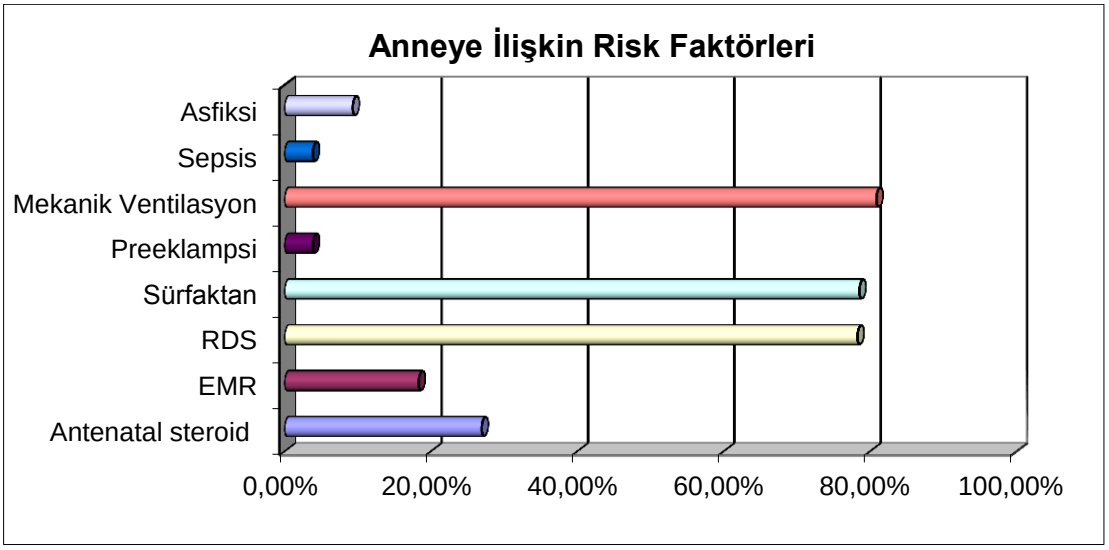
Olguların 78'i (%20,16) normal spontan doğum ile dünyaya gelirken, 309'u (%79,84) sezaryen ile doğmuştu.



Şekil 3. Olguların Cinsiyet Dağılımı

Tablo 5. Klinik Risk Faktörlerinin Dağılımı

	n	%
Antenatal steroid	207	%53,49
Erken membran rüptürü (EMR)	71	%18,35
Preeklampsi	46	%11,89
RDS	303	%78,29
Sepsis	15	%3,89
Sürfaktan	304	%78,55
MV	313	%80,88
Asfiksi	36	%9,33



Şekil 4. Klinik Risk Faktörlerinin Dağılımları

Annelerin 207'sinde (%53,49) antenatal steriod kullanımı gözlenmiş, 71'inde (%18,35) EMR, 40'ında (%11,89) preeklampsi vardı. Çocukların 303'ünde (%78,29) RDS, 15'inde (%3,89) sepsis, 304'ünde (%78,55) Sürfaktan kullanımı, 313'ünde (%80,88) MV, 36'sında (%9,33) asfiksi görüldü (Tablo-5, Şekil-4).

Çalışmaya alınan tüm bebeklerde; trombosit sayısı ortalaması 214591,73±81634,94 iken dağılım aralığı (22000-670000) olarak bulundu. MPV ortalaması 7,99±1,02 iken (dağılım aralığı: 5,9-14,6), PDW ortalaması 17,72±0,90 (dağılım aralığı: 15-20,3) olarak bulundu (Tablo-6).

Tablo 6. Ortalama Trombosit, MPV ve PDW Değerleri

	N	Min.	Max.	Ort.	SS
Trombosit Sayısı	387	22000	670000	214591,73	81634,94
MPV	387	5,9	14,6	7,99	1,02
PDW	387	15	20,3	17,72	0,90

Çalışmaya alınan bebeklere ekokardiyografik inceleme yapıldı. Ekokardiografide 387 prematüre bebeğin 175'inde PDA (%45,2) tespit edilmiş iken 212'sinde (%54,8) PDA yoktu. PDA insidansı %45,2 idi.

PDA(-) ve PDA(+) olan grupların cinsiyet ve doğum şekli dağılımları arasında istatistiksel bir fark yoktu (p:0,228, p:0,180) (Tablo-7).

Annede antenatal steroid kullanımı PDA'lı grupta daha sık gözlenmiş olup, PDA görülme riski kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmıştır (OR:3,96, %95 GA:2,58-6,08, p:0,0001).

Klinik risk faktörlerinden bebekte RDS varlığı, sürfaktan kullanımı, MV kullanımı ve sepsis PDA ile ilişkili bulunmuş olup PDA görülme riski kontrol grubuna göre artmıştır. PDA görülme riski;

1. RDS varlığında 4,29 kat (%95 GA:2,41-7,65),

2. Sürfaktan kullanımında 4,59 kat (%95 GA: 2,54-8,29)

3. MV uygulananlarda 8,15 kat (%95 GA: 3,92–16,95)

4. Sepsis varlığında 8,47 kat (%95 GA:1,89–38,12) artmıştır.

Gruplar arasında asfiksi, preeklempsi ve EMR açısından istatistiksel bir fark gözlenmemiştir (Tablo-7).

Tablo 7. Klinik ve Demografik Özelliklerin PDA(+) ve PDA(-) Gruplar Arasında Karşılaştırılması

	PDA (-) N:212 (%)	**PDA (+) N:175 (%)**	**p**	**OR (%95 GA)**
Antenatal steroid	82 (38,68)	125 (71,43)	**0,0001**	**3,96** (2,58-6,08)
EMR	43 (20,28)	28 (16,00)	0,279	0,74 (0,44-1,26)
RDS	145 (68,40)	158 (90,29)	**0,0001**	**4,29** (2,41-7,65)
Sürfaktan	145 (68,40)	159 (90,86)	**0,0001**	**4,59** (2,54-8,29)
Preeklempsi	25 (11,79)	21 (12,00)	0,649	1,20 (0,55-1,89)
MV	147 (69,34)	166 (94,86)	**0,0001**	**8,15** (3,92-16,95)
Sepsis	2 (0,94)	13 (7,47)	**0,001**	**8,47** (1,89-38,12)
Asfiksi	16 (7,55)	20 (11,49)	0,185	1,59 (0,79-3,17)
Cinsiyet (kız/erkek)	96/116 (45/55)	90/85 (51/49)	0,228	1,28 (0,86-1,91)
Doğum (NSD/Sezeryan)	48/164 (23/77)	30/145 (17/83)	0,180	0,71 (0,42-1,18)

PDA(+) grubunda PDA(-) grubuna göre hem doğum haftası (p:0,0001), hem de doğum ağırlığı (p:0,0001) ortalamaları istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur (Tablo-8).

Her iki gruptaki trombosit sayısı ortalamaları >150000 idi. PDA(+) grubunda ortalama trombosit sayısı PDA(-) grubundan anlamlı derecede daha düşük bulundu (p:0,031) (Tablo-8).

Her iki gruptaki ortalama MPV değerleri normal sınırlar içerisinde idi (8,9±1,5). Bununla beraber PDA(+) grubunda ortalama MPV değerleri PDA(-) grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p:0,001) (Tablo-8).

Her iki grupta PDW değerleri referans laboratuar değerlerinden (9-17) yüksek saptanmıştır. Ortalama PDW değerleri PDA(+) grubunda PDA(-) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p:0,002) (Tablo-8).

Tablo 8. Doğum Haftası ve Doğum Ağırlıklarının Gruplar Arasında Karşılaştırılması

	PDA(-) n:212	**PDA(+) Grup n:175**	**p**
Doğum Haftası (hafta)	29,63±2,26	28,26±2,17	**0,0001**
Doğum Ağırlığı (gr)	1282,74±407,09	1052,09±291,21	**0,0001**
Trombosit Sayısı (/mm^3)	222716,98±78135,05	204748,57±84869,10	**0,031**
MPV	7,83±0,87	8,19±1,15	**0,001**
PDW	17,60±0,87	17,88±0,89	**0,002**

Patent duktus arteriyozus varlığına etki eden faktörleri belirlemek için tek değişkenli analizlerde anlamlı görünen doğum ağırlığı, antenatal steroid, RDS, sürfaktan, MV, trombosit sayısı, MPV, PDW, sepsis değişkenleri ile logistik regresyon analizi yapılmış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,043). RDS (p:0,999), sürfaktan (p:0,999), trombosit (p:0,213), PDW (p:0,119), doğum ağırlığı (0,123) değişkenleri istatistiksel olarak anlamsız bulunmuş, annede antenatal steroid kullanımı (p:0,001), MV (p:0,001), MPV (p:0,004), sepsis (p:0,038) istatistiksel olarak anlamlı faktörler olarak belirlenmiştir (Tablo-9).

	B	**S.E.**	**Wald**	**p**	**OR**
Constant	-0,298	0,10	3,29	**0,043**	0,821

Tablo 9. PDA Varlığını Etkileyen Değişkenlerin Logistik Regresyon Analizi

	OR	**%95 GA**		**p**
Antenatal Steroid	**0,39**	**0,23**	**0,66**	**0,001**
RDS	0,59	0,00	0,89	0,999
Sürfaktan	0,01	0,00	0,57	0,999
MV	**0,16**	**0,08**	**0,35**	**0,001**
Sepsis	**0,20**	**0,04**	**0,91**	**0,038**
Trombosit Sayısı	1,00	0,01	1,30	0,213
MPV	**1,44**	**1,12**	**1,83**	**0,004**
PDW	1,23	0,95	1,59	0,119
Doğum Ağırlığı	1,00	1,00	1,00	0,123

Patent duktus arteriyozusu olan grup ekokardiografik incelemeye göre hemodinamik olarak önemli PDA'sı olanlar (HoöPDA(+)) ve hemodinamik olarak önemli PDA'sı olmayanlar (HoöPDA(-)) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Tablo 10. Klinik ve Laboratuar Değişkenlerinin HoöPDA(+) ve HoöPDA(-) Gruplar Arasında Karşılaştırılması

	HoöPDA(-) n:36	**HoöPDA(+) n:139**	**p**
Doğum Kilosu	1164,72±259	1022,91±292,82	**0,047**
Doğum Haftası	29,92±1,78	28,93±2,22	**0,009**
Trombosit Sayısı	204944,44±89054,06	204697,84±84085,33	0,998
MPV	8,01±1,14	8,24±1,15	0,275
PDW	17,74±0,77	17,91±0,91	0,320

Hemodinamik olarak önemli PDA'sı olan grubun (tedavi verilen grup), HoöPDA(-) gruba göre doğum ağırlığı ve doğum haftası ortalamaları daha düşük gözlendi (Tablo-10).

Ortalama trombosit sayısı, MPV ve PDW değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel bir fark yoktu (Tablo-10).

Tablo 11. PDA Alt Gruplarında Demografik ve Laboratuar Değişkenlerin Karşılaştırılması

	HoöPDA(-) n:36	**İbuprofen(+) n:115**	**İbuprofen(-) n:24**	**p**
Doğum Kilosu	1164,72±259	1025,52±296,74	1010,42±278,97	**0,032**
Doğum Haftası	29,92±1,78	28,23±2,32	27,58±1,53	0,057
Trombosit Sayısı	204944,44±89054,06	207791,3±84322,84	189875±83080,53	0,645
MPV	8,01±1,14	8,13±1,13	8,77±1,16	**0,025**
PDW	17,74±0,77	17,79±0,82	18,49±1,12	**0,001**

HoöPDA(-), İbuprofen(+) ve İbuprofen(-) gruplarının doğum kilosu ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p:0,032). HoöPDA(-) grubun doğum kilosu ortalamaları İbuprofen(+) ve İbuprofen(-) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p:0,032, p:0,046), İbuprofen(+) ve İbuprofen(-) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p:0,970) (Tablo-11).

Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi	Doğum Ağırlığı	MPV	PDW
HoöPDA (-)/İbuprofen (+)	**0,032**	0,833	0,960
HoöPDA (-)/İbuprofen (-)	**0,046**	**0,03**	**0,003**
İbuprofen (+)/İbuprofen (-)	0,970	**0,034**	**0,001**

Hemodinamik olarak önemli PDA'sı olmayan, İbuprofen(+) ve İbuprofen(-) gruplarının doğum haftası ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p:0,057). Hemodinamik olarak önemli PDA'sı olmayan grubun, İbuprofen(+) ve İbuprofen(-) gruplarının Trombosit sayısı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p:0,645). Hemodinamik olarak önemli PDA'sı olmayan, İbuprofen(+) ve İbuprofen(-) gruplarının MPV ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p:0,025). İbuprofen(-) grubun MPV ortalamaları HoöPDA(-) ve İbuprofen(+) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p:0,03, p:0,034). İbuprofen(+) ve HoöPDA(-) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p:0,833) (Tablo-11).

Hemodinamik olarak önemli PDA'sı olmayan, İbuprofen(+) ve İbuprofen(-) gruplarının PDW ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p:0,001). İbuprofen(-) grubun PDW ortalamaları HoöPDA(-) ve İbuprofen(+) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p:0,003, p:0,001). İbuprofen(+) ve HoöPDA(-) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p:0,960) (Tablo-11).

Tablo 12. Trombositopenisi Olan PDA(+) ve PDA(-) Grubun Ortalama Trombosit Sayılarının Karşılaştırılması

	PDA(+) n:46	PDA(-) n:28	p
Ortalama trombosit sayıları±SD	107500±31768,433	117535,71±23075,532	0,258

Trombositopenik durumda (trombosit sayısı <150000) PDA(+) grup ile PDA(-) grubun ortalama trombosit sayıları arasında istatistiksel bir fark saptanmadı (p:0,258) (Tablo-12).

Tablo 13. Trombositopeni Varlığına Göre PDA(+) ve PDA(-) Grublarının Karşılaştırılması

	PDA(-) n:212	**PDA(+) n:175**	**p**	**OR (%95 GA)**
Trombositopenisi olan hasta sayısı	28 (%13,2)	46 (%26,3)	**0,001**	**2,343 (1,392-3,945)**

Patent duktus arterioyozus saptanan ve saptanmayan gruplarda trombositopeni görülme oranları arasında anlamlı fark görüldü (p:0,001). Trombositopenisi olanlarda olmayanlara göre PDA görülme riski 2,3 kat fazladır (OR=2,3) (Tablo-13).

Tablo 14. Trombositopeni Varlığına Göre İbuprofen ile Kapanan ve Kapanmayan Grupların Karşılaştırılması

	İbuprofen(+) n:115	**İbuprofen(-) n:24**	**p**	**OR %95 GA**
Trombositopenisi olan hasta sayısı	29 (%25,2)	5 (%20,8)	0,724	1,214 0,414-3,562

Trombositopenik olan ve olmayan grupların ibuprofene yanıt oranları arasında anlamlı fark yoktur (p:0,724). İbuprofene yanıt açısından trombositopeninin bir risk faktörü olmadığı söylenebilir (OR:1,214; %95 GA: 0,414-3,562) (Tablo-14).

Tablo 15. Trombositopenisi Olan HoöPDA(+) ve HoöPDA(-) Grupların Ortalama Trombosit Sayılarının Karşılaştırılması

	HoöPDA(-)	**HoöPDA(+)**	**p**
Ortalama trombosit sayılar±SD	110083,33±18027,546	106588,24±35561,4	0,726

Trombositopenik durumda tedavi verilen ve verilmeyen grupların ortalama trombosit sayılarında arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0,726) (Tablo-15).

Tablo 16. Trombositopeni Varlığına Göre HoöPDA(+) ve HoöPDA(-) Grupların Karşılaştırılması

	HoöPDA(-) n:36	**HoöPDA(+) n:139**	**p**	**OR %95 GA**
Trombositopenisi olan hasta sayısı	12 (%33,3)	34 (%24,5)	0,281	0,648 0,293-1,432

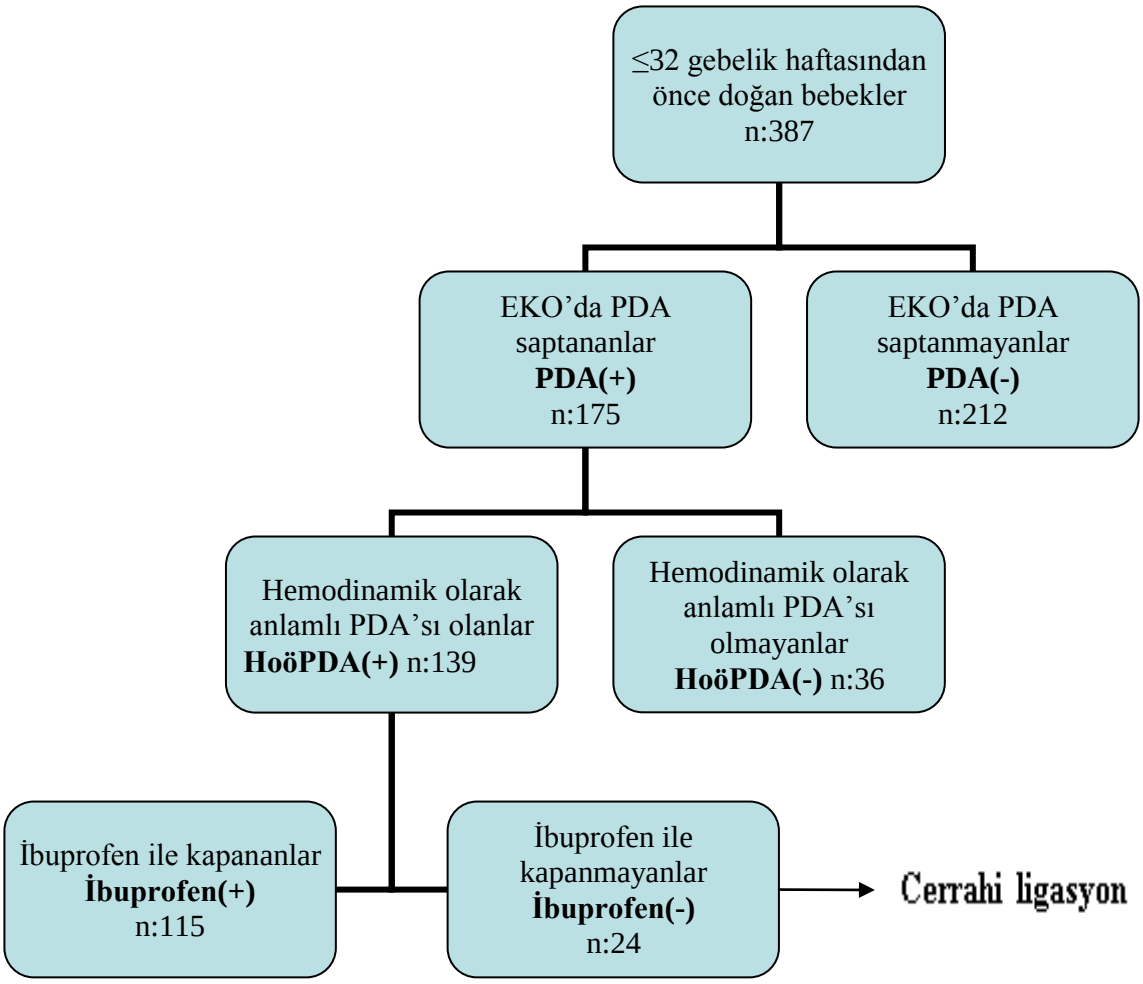
Hemodinamik olarak önemli PDA(+) ile HoöPDA(-) arasında trombositopeni görülme oranları açısından anlamlı fark yoktur (p:0,281). Trombositopeninin HoöPDA için bir risk faktörü olmadığı söylenebilir (OR=0,648; %95 GA:0,293-1,432) (Tablo16).

4.1. İstatistiksel Değerlendirme:

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi ve Fisher gerçeklik testi kullanılmıştır. Patent duktus arteriyozus varlığını etkileyen faktörlerin belirlenmesi için logistik regresyon analizi yapılmıştır.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda PDA sıklığı %45 (PDA(+):175, PDA(-):212; toplam 387) olarak tespit edildi. Patent duktus arteriyozus saptanan hastalar ekokardiografik ve klinik bulgulara göre HoöPDA(+) ve HoöPDA(-) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hemodinamik olarak önemli PDA(+) olgularımızın 139'una (%79,4) oral ibuprofen verildi. Hemodinamik olarak önemli PDA(-) grupta ise 36 (%20,6) hasta vardı. Tedavi verilen hastaların 115'inde (%82,7) duktal kapanma gerçekleşirken (ibuprofen(+) grup), 24'ünde (%17,3) ibuprofen ile kapanma olmadı (ibuprofen(-) grup). Duktusu kapanamayan olgularımıza cerrahi ligasyon uygulandı (Şekil-5).



Şekil 5. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Gruplandırılmasının Şematik Görünüm

Duktus arteriyozus insidansı term bebeklerde 500 bebekte 1 olduğu tahmin edilirken preterm bebeklerde ise konjenital kalp hastalığının çoğunluğunu oluşturur. Patent duktus arteriyozus sıklıkla ÇDDA'lı bebeklerde (Doğum ağırlığı <1500gr) ve/veya ileri derecede preterm bebeklerde (Doğum haftası ≤32) görülür. Doğum ağırlığı <1500 gr olan preterm bebeklerde PDA insidansı %30'u aşarken, doğum ağırlığı <1000gr olan preterm bebeklerde ise insidans %49-70 gibi daha yüksek oranlarda belirtilmiştir (224). Ulusal Çocuk Sağlığı ve Gelişimi Enstitüsü'nün (NICHD) 2010 yılında yayınlanan makalesinde PDA sıklığı ÇDDA bebeklerde %46 olarak belirtilmiştir (225). Çalışmamızda 32 hafta ve altındaki bebeklerde PDA insidansı %45 olup literatürde belirtilen oranlara yakın olarak tespit edildi. Ayrıca NICHD'in 28 hafta ve altında yapılan çalışmanın verilerine göre hemodinamik anlamlı PDA sıklığı %71 (dağılım aralığı: %33-91) olarak görülmüş iken, sekonder ligasyon sıklığı %27 (dağılım aralığı: %10-41) olarak bulunmuştur (225). Çalışmamızda olgularımız 32 hafta ve altında olmasına rağmen HooPDA sıklığı (%79,4) NICHD'in verilerinde belirtilen dağılım aralığının üst sınırına yakın olarak tespit edilirken, cerrahi ligasyon oranımız (%17,2) ise alt sınıra yakın olarak görüldü. Bununla beraber NICHD'in verilerinde hem HooPDA sıklığı hem de cerrahi ligasyon sıklığı geniş bir dağılım aralığında gözükmektedir. Bu durum HooPDA tanısında farklı protokollerin uygulanmasına bağlı olabilir. Ayrıca çalışmamız orta yükseklikteki rakım bölgesinde yapılmıştır. Yüksek rakım bölgelerinde parsiyel arteriyel O2 basıncının daha düşük olmasına bağlı deniz seviyesine göre daha hipoksik ortam olduğu bildirilmektedir (226,227). Duktusun kapanmasında oksijenin önemi düşünüldüğünde çalışmamızdaki HooPDA sıklığında artma yüksek rakıma bağlı oksijen basıncının düşük olması nedeniyle olabilir.

Doğum ağırlığı ve haftası azaldıkça PDA görülme riskinin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (228,229). Bu durum çalışmamızda da gözlenmiş olup PDA(+) grubun ortalama doğum ağırlığı ve doğum haftası (1052,09±407,09 gr; 28,26±2,17) PDA(-) grubundan (1282,74±291,21 gr; 29,63±2,26) daha düşük tespit edilmiştir. (doğum ağırlığı için: $p<0,0001$; doğum haftası için: $p<0,0001$). Ek olarak ibuprofen(-) grubun ortalama doğum ağırlığı (1010,42±278,97 gr) hem ibuprofen(+) (1025,52±296,74 gr) gruptan hem de HooPDA(-) gruptan (1010,42±278,97 gr) istatistiksel olarak daha düşük olduğunu gözlemledik (p:0,032, p:0,046). Ayrıca ibuprofen(+) (1025,52±296,74 gr) grubun ortalama doğum ağırlığı HooPDA(-) gruptan

(1010,42±278,97 gr) istatistiksel olarak daha düşük tespit edildi (p:0,0001). Hemodinamik olarak önemli PDA(+) grubunda (1022,91±292,82 gr; 28,93±2,22 hafta) ortalama doğum ağırlığı ve doğum haftası HoöPDA(-) gruptan (1164,72±259 gr; 29,92±1,78 hafta) istatistiksel olarak daha düşük tespit edilmiştir (doğum ağırlığı için p:0,047, doğum haftası için p:0,009).

Doğum ağırlığına benzer olarak doğum haftası azaldıkça PDA görülme riski artmaktadır. NICHD'in 2010 yılı verilerinde PDA sıklığı doğum haftası azaldıkça arttığı belirtilmiştir. Bu veriler 22-28 gestasyon haftalarındaki bebeklerden elde edilmiş olup buna göre PDA sıklığı 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 gestasyon haftalarında doğan bebeklerde sırasıyla %55, %54, %60, %55, %48, %42, %32 olarak tespit edilmiştir (225). Çalışmamızda hastaların ortalama doğum haftası 29,01±2,32 hafta olup dağılım aralığı 23 ile 32 gestasyonel haftalar arasında idi. Çalışmamızda PDA(+) grubun doğum haftası dağılımları PDA(-) göre daha düşük tespit edildi (p:0,0001). Aynı zamanda HoöPDA(+) grubun da doğum haftası dağılımları HoöPDA (-) gruptan istatistiksel olarak daha düşüktü (p:0,0001).

Patent duktus arteriyozus'u olan hastalarda ibuprofen veya indometazin tedavileri kullanılmaktadır. Tedavi başarısı her iki ilaçta birbirine yakındır. Literatürde ibuprofen ile kapanma oranlarının %60-80 arasında değiştiği bildirilmektedir (230, 231). Çalışmamızda HoöPDA'sı olan 139 hastaya oral ibuprofen tedavisi uygulanmış olup 115 (%82) hastada kalıcı kapanma gözlendi ve kapanma başarısı literatür ile uyumlu olarak görüldü.

Patent duktus arteriyozus'u olan hastalar ile PDA(-) grubun demografik ve klinik risk faktörleri tek değişkenli analizlerde karşılaştırılmıştır. PDA(+) hastalar ile PDA(-) hastaların cinsiyet dağılımları benzer olarak saptanmıştır. Klinik risk faktörlerinden antenatal steroid kullanımı, RDS varlığı, sürfaktan kullanımı, MV uygulanması ve sepsis sıklığı PDA(+) hastalarda daha sık gözlenmiştir. PDA görülme riski PDA(-) grupla karşılaştırıldığında sepsisi olan hastalarda 8,47 kat (%95 GA:1,89-38,12), MV uygulanan hastalarda 8,15 kat (%95 GA: 3,92-16,95), RDS'si olan hastalarda 4,29 kat (%95 GA:2,41-7,65), sürfaktan verilen hastalarda 4,59 kat (%95 GA: 2,54-8,29) ve antenatal steroid kullanımı olan hastalarda 3,96 kat (%95 GA:2,58-6,08, p:0,0001) artmıştır. Çok değişkenli analizlerde, antenatal steroid kullanımı, MV

tedavisi, sepsis PDA'yı öngörmede bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. MV uygulanan ve sürfaktan verilen hastalarda PDA'nın daha sık görülmesi esasen bu hastalarda gözlenen yüksek RDS sıklığı ile ilişkilidir. Respiratuar distres sendromlu hastalarda akciğerlerde PGE2'nin dolaşımdan uzaklaştırılması azalmıştır. Yüksek PGE2 seviyesine bağlı bu hastalarda daha sık PDA görüldüğü çalışmalarda gösterilmiştir (232). Sepsisli hastalarda PDA görülme riski artmıştır. Gonzalez ve ark bakteriemi epizotları sırasında serum PGE2 seviyelerinin farmakolojik seviyelere çıktığını göstermişlerdir. Artan PGE2 seviyesi preterm yenidoğanlarda duktusun açık kalmasında rol aldığı da belirtilmiştir (5). Çalışmamızda sepsis sıklığı PDA(+) grupta daha sık gözlenmiş olup, sepsisi olmayanlara göre PDA görülme riski 8,4 kat arttığı görülmektedir. Ayrıca çok değişkenli analizlerde PDA varlığını öngörmede bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir.

Trombosit sayısı ile PDA arasında nedensel bir ilişki olup olmadığı konusu çeşitli çalışmalarda gündeme gelmiştir. İlk kez Echtler ve ark. trombositler ile duktusun kapanması arasındaki ilişki konusunda bir çalışma yayımladılar (233). Bu çalışmada farelerde doğumdan hemen sonra trombositlerin duktus lümeninde kümelendiği ve konstrikte duktusta trombotik oklüzyonu başlattığı bildirilmiştir. Bunun sonucunda duktus arteriyozusun kapanmasında endotelyal hücre hasarlanmasının rol aldığı ve bu sürece trombositlerin katkıda bulunabileceği belirtilmiştir. Ayrıca, trombosit yapışması, toplanması ve kusurlu trombosit biyogenezisi olan yenidoğan farelerde duktal kapanmanın bozulmuş olduğunu belirtmişlerdi. Echtler ve ark. bu çalışmayı takiben, bulgularının klinik önemini değerlendirmek için prematüre bebeklerde retrospektif bir çalışma yaptılar. 24-30 gebelik haftalarında doğmuş 123 prematüre bebeğin dahil edildiği çalışmalarında, sadece 29 bebekte PDA ile ilişkili hemodinamik bulgu vardı. Bu çalışmada trombositopenisi olan 19 hastanın tümünde PDA açık kalırken, trombositopenisi olmayan 104 hastanın ise 36'sında PDA'da kapanma gözlenmiştir. Ek olarak trombositopenisi olan grubun 13'ünde HoöPDA gözlenmişken, trombositopenisi olmayan gruptaki 104 hastanın sadece 16'sında HoöPDA gözlenmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada trombositopeninin hemodinamik anlamlı PDA için bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (%95 GA:3,5-49,6; OR:13,1; p<0,0001) (233). Bizim çalışmamızda ise trombositopenik grubun 34'ünde (34/46; %73,9) HoöPDA gözlenirken, trombositopenisi olmayan grupta ise 105 (105/129; %81,4) hastada

HoöPDA saptandı. Hemodinamik olarak önemli PDA(+) ve HoöPDA(-) gruplar arasında trombositopeni görülme sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı (p:0,281). Sonuç olarak trombositopeninin HoöPDA riskini artırmadığı görüldü (%95 GA:0,293-1,432; OR=0,648). Ayrıca çalışmamızda trombositopenisi olan hastalarda; HoöPDA(+) ve HoöPDA(-) grupların ortalama trombosit sayıları arasında da anlamlı fark saptanmadı. (106588,24±35561,4'e karşın 110083,33±18027,546; p:0,726). Ek olarak çalışmamızda HoöPDA'sı olan hastaların ortalama trombosit sayıları HoöPDA(-) grup ile karşılaştırıldığında benzer olarak gözlendi (204697,84'e karşın 204944,44; p:0,998). Benzer bir sonuç Fujioka ve ark. tarafından da bildirilmiştir. Fujioka ve ark. 118 prematüre bebekte yaptıkları çalışmasında trombositopenisi olan (n:19) ve olmayan (n:99) grupların duktal kapanma oranlarını (sırasıyla %68, %71) benzer olarak bulmuş olup trombositopeninin PDA ile ilişkili olmadığını belirtmişlerdir (p:0,84). Bu çalışmada ayrıca trombositopenisi olan grup trombositopenisi olmayan grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük doğum ağırlığı (p<0,001) ve doğum haftasına sahipti (p:0,03) (6). Bu konuda en geniş çalışma Sallmon ve ark. tarafından 1350 ÇDDA'lı prematüre bebekte retrospektif olarak yapılmıştır. Bu çalışmada PDA medikal tedavi uygulanan (HoöPDA) hastalar ile tedavi uygulanmayan hastaların trombosit sayıları karşılaştırılmış olup trombosit sayılarının her iki grupta benzer dağılımlarda olduğu belirtilmiştir. Ayrıca yaptıkları ROC analizinde trombosit sayılarının HoöPDA ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir. (%95 GA:0,445-0,528; AUC:0,487) (234).

Günümüzde HoöPDA(+) hastalarda indometazin ve ibuprofen tedavileri kullanılmaktadır (228). İbuprofen ve/veya indometazin tedavisi sonrası duktal kapanma insidansı ile düşük trombosit sayıları arasında ilişki olup olmadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Dizdar ve ark. ibuprofen tedavisi sonrası duktusu kapanan veya açık kalan hastalardaki taban trombosit sayılarını benzer olduğunu ve düşük trombosit sayılarının ibuprofen tedavisi sonrası duktusun kapanması veya açık kalması ile ilişkili olmadığını gösterdiler (7). Benzer bir sonuç Shah ve ark. tarafından bildirilmiş olup bu çalışmada da düşük trombosit sayısının indometazin tedavisi sonrası duktusun kalıcı kapanmasını etkilemediği gösterilmiştir (235). Çalışmamızda bu iki çalışmaya benzer olarak trombositopenik olan ve olmayan grupların ibuprofene yanıt oranları arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0,724). Duktusun kapanması veya açık kalması açısından

trombositopeni bir risk faktörü olarak tespit edilmedi (%95 GA:0,414-3,562; OR:1,214). Bu konudaki tek farklı çalışma Boo ve ark tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmada <1750 gr olan 60 semptomatik PDA tanısı alan prematüre bebeğin indometazin tedavisi sonrası 36'sında duktusta kapanma gözlenmişken 24'ünde duktus açık kalmaya devam etmiştir. Duktusu açık kalmaya devam eden grubun ortalama trombosit sayısı duktusu kapanan gruba göre istatistiksel olarak daha düşük gözlenmiştir (137000'e karşın 183000 p:0,005). Sonuç olarak bu çalışmada düşük trombosit sayıları indometazin tedavisi sonrası duktal kapanmaması ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (%95 GA:0,975-1,000; OR:0,987; p:0,045) (236).

Çalışmamızda ekokardiografik olarak PDA(+) hastalar ve PDA(-) hastalar trombosit sayıları açısından da karşılaştırılmıştır. PDA(+) hastalarda ortalama trombosit sayıları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük gözlenmiştir (204748,57'e karşın 222716,98; p:0,031). Ancak PDA varlığını etkileyen değişkenlerin (antenatal steroid, RDS, sepsis, doğum ağırlığı, vs.) alındığı multivaryant analizde trombosit sayılarının PDA görülme riskini bağımsız olarak artırmadığı görülmüştür (%95 GA:0,01-1,30; OR:1,00; p:0,213). Bununla beraber tek değişkenli analizde PDA (+) ve PDA (-) grupların trombositopeni görülme oranları arasında anlamlı fark görüldü (p:0,001) ve trombositopenisi olan hastalarda trombositopenisi olmayanlara göre PDA görülme riski PDA(-) grubuna göre 2,3 kat artmış olduğu tespit edildi (%95 GA:1,392-3,945; OR:2,343). Benzer bir bulgu ülkemizde Dizdar ve ark.'nın yaptığı çalışmada da gösterilmiştir. Bu çalışmada düşük trombosit sayılarının (<150000/mm^3) PDA görülme riskini bağımsız olarak arttırdığı gösterilmiştir (%95 GA:1,41-5,09; OR:2,68; p:0,003) (7). Bu sonuçların tersine Sallmon ve ark. trombositopenisi olan ve olmayan hastalar arasında PDA görülme riski açısından bir fark saptamamış olup ilk 24 saatteki trombositopenin PDA ile ilişkili olmadığını belirtmişlerdir (234).

Çalışmamızda bildirilen trombosit sayıları ilk olarak doğumdan sonra 24 saat içinde tespit edilmiş olmakla beraber, yaşamın 2 ila 5. gününde ibuprofen tedavisi öncesi trombosit düşüklüğü olup olmadığı bakılmamıştır. Bununla birlikte Shah ve ark.'nın yayınladığı verilerde yaşamın ilk haftasındaki herhangi bir zamanda trombosit sayısı ile DA'ta açıklık veya kalıcı kapanma arasında bir ilişki bulunamamıştır (235). Ayrıca, çalışmamızda ampisilin gibi hemostazda ve trombosit fonksiyonlarında değişiklik oluşturabilecek ilaçlar hesaba katılmamıştır. Bu durumlar, DA

kapatılmasında trombositlerin rolü hakkındaki güncel tartışmalara ışık tutacak şekilde prospektif çalışmalar ile ele alınmalıdır ve bu çalışmalar trombosit fonksiyonunun değişkenlerini de içermelidir.

Sonuç olarak çalışmamızda tek değişkenli analizlerde PDA trombosit sayıları ile ilişkili olarak tespit edildi. Bununla beraber çalışmamızda sepsis, RDS, doğum ağırlığı, doğum haftası gibi PDA varlığını etkileyen değişkenlerin alındığı multivaryans analizde trombosit sayılarının bağımsız olarak PDA görülme riskini artırmadığı görüldü. Trombositopenisi olan hastalarda trombositopenisi olmayan hastalara göre PDA görülme riskinin arttığı görüldü. Trombositopenin tek başına HooPDA riskini artırıp artırmadığını anlamak için HooPDA varlığını etkileyen değişkenlerin alındığı multivaryans analiz yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda düşük trombosit sayılarının HooPDA görülme riskini artırmadığı görülmektedir. Ayrıca düşük trombosit sayıları ile ibuprofen tedavisi sonrası DA'un kapanması veya açık kalması arasında bir ilişki saptanmadı.

MPV hemostatik önemi olan fizyolojik bir değişkendir. MPV ve PDW değerleri 30 yıldan beri hesaplanıyor olmasına rağmen bu konuda çok az sayıda çalışma mevcuttur (237). Büyük trombositler daha reaktif olup daha fazla sayıda protrombik faktör üretirler ve daha kolay kümelenirler (238). Çalışmamızda MPV değerinin PDA sıklığı ile ilişkisi ve PDA riskini belirlemede etkili olup olmadığı araştırılmıştır. PDA(+) grupta ortalama MPV değerleri PDA(-) gruptan istatistiksel olarak yüksek saptanmıştır. Ancak her iki gruptaki ortalama MPV değerleri normal aralıkta tespit edilmiştir (8,9±1,5). Ayrıca çok değişkenli analizde MPV'nin bağımsız olarak PDA riskini arttırdığı görüldü (OR:1,44; %95 GA:1,12-1,83; p:0,004). Dani ve ark ise MPV ile PDA arasında bir ilişki bulamamışlardır (239). Çalışmamızda MPV'nin PDA'sı olan grupta yüksek olması bu gruptaki yüksek RDS sıklığı ile ilişkili olabilir. Çünkü daha önce MPV'nin RDS'si olanlarda olmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (240). Bununla beraber HooPDA(+) grupla HooPDA(-) grubun ortalama MPV değerleri arasında istatistiksel bir fark gözlenmedi (8,24±1,15'e karşın 8,01±1,14; p:0,275). MPV ile HooPDA arasında bir ilişki olup olmadığı konusunda tek çalışma Dizdar ve ark tarafından yapılmış olup bu çalışmada da MPV'nin HooPDA riskini artırmadığı görülmüştür (7). Çalışmamızda ayrıca MPV'nin ibuprofen tedavisi sonrası duktusun

kapanması veya açık kalması ile ilişkili olup olmadığı da araştırıldı. Bulgularımıza bakıldığında ibuprofen (-) grupta ortalama MPV değeri ibuprofen (+) gruptan daha yüksek saptanmıştır (p:0,034). Echtler ve ark. trombosit fonksiyonları bozulmuş olan farelerde duktal kapanmanın da azalmış olduğunu göstermişlerdi (233). MPV artışı trombositlerin duktus lümeninde daha kolay kümelenmesini sağlayabilir. Bizim çalışmamızda da ibuprofen (-) gruptaki MPV artışı duktal kapanma için gerekli trombosit kümelenmesini sağlamaya yönelik olabilir.

Sonuç olarak MPV PDA ile ilişkili olarak bulundu. Ayrıca PDA riskini bağımsız olarak arttırdığı görüldü. Ancak HooPDA ile ilişkili bulunmadı. İbuprofene yanıt açısından bakıldığında duktal kapanma olmayan grupta istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. Oysa ibuprofen yanıt açısından trombositopeni bir risk faktörü olarak görülmemişti. Dolayısıyla MPV artışı duktal kapanma için gerekli kümelenmenin sağlanmasına yönelik olabilir. Tüm bu bulgular değerlendirildiğinde biz HooPDA riskinin ve ibuprofene yanıtın trombosit sayıları ve/veya MPV ile ilişkisinin olup olmadığının araştırılması konusunda trombosit kitlesinin (trombosit kitlesi: trombosit×MPV) değerlendirileceği bir prospektif çalışma yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Trombosit dağılım genişliğinin (PDW) de trombosit aktivitesini yansıttığı öne sürülmüştür. Destrüktif trombositopenisi ve trombosit aktivasyonu olan hastalarda daha yüksek PDW değerleri gösterilmiştir (241,242). Bir çalışmada, MPV'nin preterm ve term bebeklerde benzer olduğu saptanırken, PDW değeri prematüre bebeklerde term bebeklere göre daha yüksek bulunmuştur. Patrick ve ark. prematüre bebeklerle ile karşılaştırıldığında term bebeklerde daha yüksek MPV ve daha düşük PDW değerlerini buldular (243). Dizdar ve ark. ise yüksek PDW (>17) değerinin hemodinamik olarak önemli PDA ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (7). Çalışmamızda PDA (+) grupta ortalama PDW değeri PDA (-) gruptan daha yüksek saptanmıştır. Ancak multivaryant analizde PDA varlığını belirlemede etkili bir faktör olarak bulunmadı. Diğer yandan HooPDA (+) grupla HooPDA (-) grup arasında bir fark gözlenmemiştir. Sonuç olarak Dizdar ve ark. yaptıkları çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda yüksek PDW değerleri PDA görülme riskini artırmamaktadır. Ayrıca HooPDA ile PDW arasında ilişki saptanmamıştır.

Sepsis, RDS, düşük gebelik yaşı ve düşük doğum ağırlığı DA açıklığı için risk faktörleri olarak bulunmuştur. İlginç bir şekilde, tüm bu ikincil değişkenler trombosit fonksiyonunu etkileyebilir (244). Farelerde duktusun trombositlerle tetiklenen iyileşme sürecine bakıldığında biz trombosit sayısından çok trombosit fonksiyon bozukluğunun (immatürite veya kritik hastalıklara bağlı) PDA patogenezine katkıda bulunabileceğini düşünüyoruz (233).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Patent duktus arteriyozus sıklığı prematüre bebeklerde doğum ağırlığı ve haftası azaldıkça arttığı görülmüştür.

2. Ayrıca hem hemodinamik olarak önemli PDA hem de ibuprofen ile duktus arteriyozusta kapanamama düşük doğum ağırlığı ve doğum haftası ile ilişkili bulunmuştur.

3. RDS, sepsis gibi önemli klinik risk faktörleri de PDA riskini arttırabilir.

4. Trombosit sayıları bağımsız olarak PDA riskini arttırmadığı tespit edilmiştir.

5. HoöPDA ve ibuprofen tedavisi sonrası duktal kapanma ve/veya açıklık ile trombositopeni arasında ilişki saptanmamıştır.

6. Trombosit fonksiyon göstergelerinden biri olan MPV PDA riskini bağımsız olarak artırdığı görülmüştür.

7. Diğer bir trombosit belirteci olan PDW ise PDA ile ilişkili bulunmamıştır.

8. Sonuç olarak trombosit sayısı ile beraber trombosit fonksiyon bozukluğunun (immatürite veya kritik hastalıklara bağlı) PDA patogenezine katkıda bulunabileceğini düşünüyoruz.

9. Ayrıca PDA ve/veya HoöPDA riskinin ve ibuprofene yanıtın, trombosit sayıları ve/veya MPV ile ilişkisinin olup olmadığının araştırılması konusunda trombosit kitlesinin (trombosit kitlesi: trombosit×MPV) değerlendirileceği geniş kapsamlı bir prospektif çalışma yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. WHO, March of Dimes, Partnership for Maternal, Newborn & Child Health, Save the Children. Born too soon: the global action report on preterm birth. www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/born_too_soon/en/ (Accessed on May 04, 2012).
2. Hamilton BE, Hoyert DL, Martin JA, et al. Annual summary of vital statistics: 2010-2011. Pediatrics 2013; 131:548.
3. Mathews TJ, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2009 period linked birth/infant death data set. National Vital Statistics Reports 2013;61:1.
4. Ronald I. Clyman. Patent ductus arteriosus in the preterm infant. In Avery's disease of the newborn. Saunders, Philadelphia 2012; 9th ed: 751-752.
5. Echtler K, Stark K, Lorenz M, et al. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. Nat Med. 2010;16:75–82
6. Sallmon H, Weber SC, Hüning B, Stein A, Horn PA, Boris C. et al: Thrombocytopenia in the First 24 Hours After Birth and Incidence of Patent Ductus Arteriosus, Pediatrics 2012;130:e623.
7. Shah NA, Hills NK, Waleh N, McCurnin D, Seidner S, Chemtob S, et al. Relationship between circulating platelet counts and ductus arteriyozus patency after indomethacin treatment. J Pediatr 2011;158:919–23.
8. Mandy GT. Incidence and mortality of the premature infant. In: Kim MS, Weisman LE, (eds).http://www.uptodate.com/contents/incidence-and-mortality-of theprematüreinfant?source=search_result&search=Incidence+and+mortality+of+t he+premature+in-fant.&selectedTitle=1%7E150. UpToDate: Waltham MA, 2014.
9. Pettker CM, Campbell KH. Antepartum Fetal Assesment. In Avery's Disease Of The Newborn 9th Ed, Saunders 2012, Page 131.
10. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, 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. Lancet 2012; 379:2162.

11. Mathews TJ, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2005 period linked birth/infant death data set. Natl Vital Stat Rep 2008; 57:1.

12. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. National Instıtute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1997 through December 2002. NICHD Neonatal Research Network. Am J Obstet Gynecol 2007;196:147.

13. Horbar JD. Quality improvement in NICU. 22nd International Symposium on Neonatal intensive Care, Milan, Italy, 2006: 5.

14. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni, 2011;23:50-51.

15. Carlo WA. The High Risk İnfant. In Nelson Textbook Of Pediatrics, Saunders, Philadelphia 2011, Part XII, Chapter 91, Page 556-557.

16. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. N Engl J Med 2008; 358:1700.

17. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2010; 126:443.

18. Watkinson M. Temperature control of premature infants in the delivery room. Clinics in Perinatology 2006; 33:43–53.

19. Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, et al. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. Pediatrics 2000; 106:659.

20. Laptook AR, Salhab W, Bhaskar B, Neonatal Research Network. Admission temperature of low birth weight infants: predictors and associated morbidities. Pediatrics 2007; 119:643.

21. Brennan AB. Effect of sodium acetate transport mattresses on admission temperatures of infants <= 1500 grams [dissertation]. Gainesville (FL): University of Florida, 1996.

22. Bergman NJ, Linley LL, Fawcus SR. Randomized controlled trial of skin-to-skin contact from birth versus conventional incubator for physiological stabilization in 1200- to 2199- gram newborns. Acta Paediatrica 2004;93:779–85.

23. Vohra S, Frent G, Campbell V, Abbott M, Whyte R. Effect of polyethylene occlusive skin wrapping on heat loss in very low birth weight infants at delivery: a randomized trial. Journal of Pediatrics 1999;134:547–51.

24. Roberts JR. Use of a stockinet cap on premature infants after delivery [dissertation]. Denton (TX): Texas Woman's University, 1981.

25. Stoll BJ, Kliegman RM. The Fetus and the Neonatal Infant in "Nelson textbok of pediatrics". Ed. Behrman RE, Kiegman RM, Jenson HB. 18th edition. W.B. Saunders Company U.S.A 671-703, 728-750. 2007.

26. Jackson JC. Respiratory Distress In The Preterm Infant. In Avery's Disease Of Newborn, Saunders, Philadelphia 2012; 9. Ed:636-637.

27. Carlo WA, Ambalavanan N. Respiratory Tract Disorders. In Nelson Textbook Of Pediatrics, Saunders, Philadelphia 2011; 19:581-583.

28. Finer NN, Barrington KJ, Hayes BJ, Hugh A. Obstructive, mixed, and central apnea in the neonate: physiologic correlates. J Pediatr 1992; 121:943.

29. Eichenwald EC, Zupancic JA, Mao WY, et al. Variation in diagnosis of apnea in moderately preterm infants predicts length of stay. Pediatrics 2011; 127:e53.

30. Eichenwald EC, Aina A, Stark AR. Apnea frequently persists beyond term gestation in infants delivered at 24 to 28 weeks. Pediatrics 1997; 100:354.

31. Hofstetter AO, Legnevall L, Herlenius E, Katz-Salamon M. Cardiorespiratory development in extremely preterm infants: vulnerability to infection and persistence of events beyond term-equivalent age. Acta Paediatr 2008; 97:285.

32. Di Fiore JM, Arko MK, Miller MJ, et al. Cardiorespiratory events in preterm infants referred for apnea monitoring studies. Pediatrics 2001; 108:1304.

33. Darnall RA, Kattwinkel J, Nattie C, Robinson M. Margin of safety for discharge after apnea in preterm infants. Pediatrics 1997; 100:795.

34. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. N Engl J Med 2006; 354:2112.

35. Northway WHJr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia N Engl J Med 1967; 276:357-68.

36. Bancalari E, Claure N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. Semin Neonatol 2003; 8:63-71.

37. Walsh MC, et al: Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia, J Perinatol 2003; 23:451.

38. Akdağ A, Uraş N, Dilmen U. Bronkopulmoner displaziye güncel yaklaşım. Türkiye Çocuk has derg. 2012;6:185-192.

39. Jobe A: The new BPD: an arrest of lung development, PediatrRes 1999;46:6.

40. Husain AN, et al: Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia, Hum Pathol 1998; 29:710.

41. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. N Engl J Med 2007; 357:1946.

42. Langston C, Kida K, Reed M, Thurlbeck WM. Human lung growth in late gestation and in the neonate. Am Rev Respir Dis 1984; 129:607.

43. Randell SH, Young SI. nique features of the immature lung that make it vulnerable to injury. In: Chronic Lung Disease in Early Infancy, Bland RD, Coalson JJ (Eds), Marcel Dekk, New York 2000. p.377.

44. Merrill JD, Ballard RA, Cnaan A, et al: Dysfunction of pulmonary surfactant in chronically ventilated premature infants, Pediatr Res 2004;56:918-926.

45. Roehr CC, Proquitté H, Hammer H, Wauer RR, Morley CJ, Schmalisch G. Positive effects of early continuous positive airway pressure on pulmonary function in extremely premature infants: results of a subgroup analysis of the COIN trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2011 Sep;96 (5):F371-3. doi: 10.1136/adc.2009.181008. Epub 2010 Jun 28.

46. Hernandez LA, Peevy KJ, Moise AA, Parker JC. Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits. J Appl Physiol (1985) 1989; 66:2364.

47. Carlton DP, Cummings JJ, Scheerer RG, et al. Lung overexpansion increases pulmonary microvascular protein permeability in young lambs. J Appl Physiol (1985) 1990; 69:577.

48. Vento M1, Moro M, Escrig R, Arruza L, Villar G, Izquierdo I, Roberts LJ 2nd, Arduini A, Escobar JJ, Sastre J, Asensi MA. Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease Pediatrics. 2009 Sep;124 (3):e439-49. doi: 10.1542/peds.2009-0434. Epub 2009 Aug 3.

49. Georgeson GD, Szony BJ, Streitman K, et al. Antioxidant enzyme activities are decreased in preterm infants and in neonates born via caesarean section. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002; 103:136.

50. Manar MH, Brown MR, Gauthier TW, Brown LA. Association of glutathione-S-transferase-P1 (GST-P1) polymorphisms with bronchopulmonary dysplasia. J Perinatol 2004; 24:30.

51. Fu RH, Yang PH, Chiang MC, et al. Erythrocyte Cu/Zn superoxide dismutase activity in preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia. Biol Neonate 2005; 88:35.

52. Ollikainen J, et al: Ureaplasma urealyticum infection associated with acute respiratory insufficiency and death in prematüre infants, J Pediatr 1993;122:756.

53. Watterberg KL, et al: Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops, Pediatrics 1999;97:210.

54. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1723.

55. Walsh MC, Szefler S, Davis J, et al. Summary proceedings from the bronchopulmonary dysplasia group. Pediatrics 2006; 117:S52.

56. Keszler M, Nassabeh-Montazami S, Abubakar K. Evolution of tidal volüme requirement during the first 3 weeks of life in infants <800gr ventilated with Volüme Guarantee. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009; 94:F279.

57. Tay-Uybuco JS, Kwiatkowski K, Cates DB, et al. Hypoxic airway constriction in infants of very low birth weight recovering from moderate to severe bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 1989; 115:456.

58. Teague WG, Pian MS, Heldt GP, Tooley WH. An acute reduction in the fraction of inspired oxygen increases airway constriction in infants with chronic lung disease. Am Rev Respir Dis 1988; 137:861.

59. Puangco MA, Schanler RJ. Clinical experience in enteral supoort for prematüre infants with bronchopulmonary dysplasia. J Perinatol 2000; 20:87.

60. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intak efor preventing morbidity ve mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2008; CD000503.

61. Stewart A, Brion LP. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. Cochrane Database Syst Rev 2011;CD001817.

62. Denjean A, Paris Llado J, Zupan V, et al. Inhale salbutamol and beclamethasone for preventing bronchopulmonary dysplasia: a randomize double-blind study. Eur J Pediatr 1998; 157:926.

63. Committee on Fetus and Newborn. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. Pediatrics 2002; 109:330.

64. Good WV, Hardy RJ, Dobson V, et al. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. Pediatrics 2005; 116:15.

65. Prats JA. Retinopathy of prematurity. In: Paysse EA, Garcia JA, Torchia MM (eds). http://www.uptodate.com/contents/ retinopathy of prematurity search: results / retinopathy+of+prematurity. Saunders, Literature review current through: Jan 2014.

66. Young TL, Anthony DC, Pierce E, et al. Histopathology and vascular endothelial growth factor in untreated and diode laser-treated retinopathy of prematurity. J AAPOS 1997; 1:105.

67. Sood BG, Madan A, Saha S, et al. Perinatal systemic inflammatory response syndrome and retinopathy of prematurity. Pediatr Res 2010; 67:394.

68. Hellström A, Carlsson B, Niklasson A, et al. IGF-I is critical for normal vascularization of the human retina. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:3413.

69. Mandal K, Drury JA, Clark DI. An unusual case of retinopathy of prematurity. J Perinatol 2007; 27:315.

70. Kaempf JW, Kaempf AJ, Wu Y, et al. Hyperglycemia, insulin and slower growth velocity may increase the risk of retinopathy of prematurity. J Perinatol 2011; 31:251.

71. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. a multivariate statistical analysis. Ophthalmologica 2000; 214:131.

72. Hagadorn JI, Richardson DK, Schmid CH, Cole CH. Cumulative illness severity and progression from moderate to severe retinopathy of prematurity. J Perinatol 2007; 27:502.

73. Bharwani SK, Dhanireddy R. Systemic fungal infection is associated with the development of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants: a meta-review. J Perinatol 2008; 28:61.

74. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol 2005; 123:991.

75. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Ophthalmology 1991; 98:1628.

76. Fierson WM, American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology, et al. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics 2013; 131:189.

77. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Three-month outcome. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Arch Ophthalmol 1990; 108:195.

78. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, et al. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. N Engl J Med 1998; 338:1572.

79. Reynolds JD, Dobson V, Quinn GE, et al. Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity: natural history data from the CRYO-ROP and LIGHT-ROP studies. Arch Ophthalmol 2002; 120:1470.

80. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage. In: Neurology of the Newborn, 4th ed, WB Saunders, Philadelphia 2001. p.428.

81. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. Pediatr Res 2010; 67:1.

82. Sidman RL, Rakic P. Development of the human central nervous system. In: Histology and histopathology of the nervous system, Haymaker W, Adams RD (Eds), CC Thomas, Springfield, IL 1982. p.1.

83. Perlman JM. The relationship between systemic hemodynamic perturbations and periventricular-intraventricular hemorrhage--a historical perspective. Semin Pediatr Neurol 2009; 16:191.

84. Volpe JJ. Neuronal proliferation, migration, organization, and myelination. In: Neurology of the Newborn, 5th ed, Saunders, Philadelphia 2008. p.51.

85. O'Leary H, Gregas MC, Limperopoulos C, et al. Elevated cerebral pressure passivity is associated with prematurity-related intracranial hemorrhage. Pediatrics 2009; 124:302.

86. Perlman JM, McMenamin JB, Volpe JJ. Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory-distress syndrome. Relation to the development of intraventricular hemorrhage. N Engl J Med 1983; 309:204.

87. Perlman JM, Goodman S, Kreusser KL, Volpe JJ. Reduction in intraventricular hemorrhage by elimination of fluctuating cerebral blood-flow velocity in preterm infants with respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1985; 312:1353.

88. Fanaroff AA, Fanaroff JM. Short- and long-term consequences of hypotension in ELBW infants. Semin Perinatol 2006; 30:151.

89. Been JV, Degraeuwe PL, Kramer BW, Zimmermann LJ. Antenatal steroids and neonatal outcome after chorioamnionitis: a meta-analysis. BJOG 2011; 118:113.

90. Goldberg RN, Chung D, Goldman SL, Bancalari E. The association of rapid volume expansion and intraventricular hemorrhage in the preterm infant. J Pediatr 1980; 96:1060.

91. Aly H, Hammad TA, Essers J, Wung JT. Is mechanical ventilation associated with intraventricular hemorrhage in preterm infants? Brain Dev 2012; 34:201.

92. Vergani P, Strobelt N, Locatelli A, et al. Clinical significance of fetal intracranial hemorrhage. Am J Obstet Gynecol 1996; 175:536.

93. Lazzara A, Ahmann P, Dykes F, et al. Clinical predictability of intraventricular hemorrhage in preterm infants. Pediatrics 1980; 65:30.

94. Tarby TJ, Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage in the premature infant. Pediatr Clin North Am 1982; 29:1077.

95. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage. In: Neurology of the Newborn, 5th ed, Saunders, Philadelphia 2008. p.517.

96. Shaver DC, Bada HS, Korones SB, et al. Early and late intraventricular hemorrhage: the role of obstetric factors. Obstet Gynecol 1992; 80:831.

97. Ment LR, Bada HS, Barnes P, et al. Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology 2002; 58:1726.

98. Bhat V, Karam M, Saslow J, et al. Utility of performing routine head ultrasounds in preterm infants with gestational age 30-34 weeks. J Matern Fetal Neonatal Med 2012; 25:116.

99. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2000;:CD000065.

100. Mohamed MA, Aly H. Transport of premature infants is associated with increased risk for intraventricular haemorrhage. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2010; 95:F403

101. Riskin A, Riskin-Mashiah S, Bader D, et al. Delivery mode and severe intraventricular hemorrhage in single, very low birth weight, vertex infants. Obstet Gynecol 2008; 112:21.

102. Bada HS, Korones SB, Perry EH, et al. Frequent handling in the neonatal intensive care unit and intraventricular hemorrhage. J Pediatr 1990; 117:126.

103. Perry EH, Bada HS, Ray JD, et al. Blood pressure increases, birth weight-dependent stability boundary, and intraventricular hemorrhage. Pediatrics 1990; 85:727.

104. Christensen RD, Baer VL, Lambert DK, et al. Association, among very-low-birthweight neonates, between red blood cell transfusions in the week after birth and severe intraventricular hemorrhage. Transfusion 2014; 54:104.

105. Dani C, Poggi C, Ceciarini F, et al. Coagulopathy screening and early plasma treatment for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants. Transfusion 2009; 49:2637.

106. Jim WT, Chiu NC, Chen MR, et al. Cerebral hemodynamic change and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants with patent ductus arteriyozus. Ultrasound Med Biol 2005; 31:197.

107. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic indomethacin for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88:F464.

108. Mirza H, Oh W, Laptook A, et al. Indomethacin prophylaxis to prevent intraventricular hemorrhage: association between incidence and timing of drug administration. J Pediatr 2013; 163:706.

109. Brion LP, Bell EF, Raghuveer TS. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2003;:CD003665.

110. Smit E, Odd D, Whitelaw A. Postnatal phenobarbital for the prevention of intraventricular haemorrhage in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2013; 8:CD001691.

111. Crowther CA, Henderson-Smart DJ. Vitamin K prior to preterm birth for preventing neonatal periventricular haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev 2001;:CD000229.

112. Van Overmeire B, Allegaert K, Casaer A, et al. Prophylactic ibuprofen in premature infants: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2004; 364:1945.

113. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. In: Neurology of the Newborn, 5th ed, Saunders, Philadelphia 2008.

114. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. Pediatr Clin North Am 1996; 43:409.

115. Sántulli TV, Schullinger JN, Heird WC, et al. Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases. Pediatrics 1975; 55:376.

116. Holman RC, Stoll BJ, Clarke MJ, Glass RI. The epidemiology of necrotizing enterocolitis infant mortality in the United States. Am J Public Health 1997; 87:2026

117. Kliegman RM, Walker WA, Yolken RH. Necrotizing enterocolitis: research agenda for a disease of unknown etiology and pathogenesis. Pediatr Res 1993; 34:701.

118. Hunter CJ, Upperman JS, Ford HR, Camerini V. Understanding the susceptibility of the premature infant to necrotizing enterocolitis (NEC). Pediatr Res 2008; 63:117.

119. Neu J, Weiss MD. Necrotizing enterocolitis: pathophysiology and prevention. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1999; 23:S13.

120. Berseth CL. Feeding strategies and necrotizing enterocolitis. Curr Opin Pediatr 2005; 17:170

121. Morgan J, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2011;:CD001241.

122. Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2011;:CD001970.

123. La Gamma EF, Browne LE. Feeding practices for infants weighing less than 1500 G at birth and the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. Clin Perinatol 1994; 21:271.

124. Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding for very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2009;:CD000504.

125. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. Science 2001; 291:881.

126. Okogbule-Wonodi AC, Gross GW, Sun CC, et al. Necrotizing enterocolitis is associated with ureaplasma colonization in preterm infants. Pediatr Res 2011; 69:442.

127. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. Pediatrics 2009; 123:58.

128. Walsh MC, Kliegman RM, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis: a practitioner's perspective. Pediatr Rev 1988; 9:219.

129. Stuart RL, Tan K, Mahar JE, et al. An outbreak of necrotizing enterocolitis associated with norovirus genotype GII.3. Pediatr Infect Dis J 2010; 29:644.

130. Ford HR. Mechanism of nitric oxide-mediated intestinal barrier failure: insight into the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. J Pediatr Surg 2006; 41:294.

131. Miettinen PJ, Berger JE, Meneses J, et al. Epithelial immaturity and multiorgan failure in mice lacking epidermal growth factor receptor. Nature 1995; 376:337.

132. Kamoji VM, Dorling JS, Manktelow B, et al. Antenatal umbilical Doppler abnormalities: an independent risk factor for early onset neonatal necrotizing enterocolitis in premature infants. Acta Paediatr 2008; 97:327.

133. Carlo WF, Kimball TR, Michelfelder EC, Border WL. Persistent diastolic flow reversal in abdominal aortic Doppler-flow profiles is associated with an increased risk of necrotizing enterocolitis in term infants with congenital heart disease. Pediatrics 2007; 119:330.

134. Hakanson DO, Oh W. Necrotizing enterocolitis and hyperviscosity in the newborn infant. J Pediatr 1977; 90:458.

135. Blau J, Calo JM, Dozor D, et al. Transfusion-related acute gut injury: necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates after packed red blood cell transfusion. J Pediatr 2011; 158:403.

136. Touloukian RJ, Kadar A, Spencer RP. The gastrointestinal complications of neonatal umbilical venous exchange transfusion: a clinical and experimental study. Pediatrics 1973; 51:36.

137. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Pediatrics 2012; 129:e298.

138. Uauy RD, Fanaroff AA, Korones SB, et al. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: biodemographic and clinical correlates. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. J Pediatr 1991; 119:630.

139. Kliegman RM, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis. N Engl J Med 1984; 310:1093.

140. Yu VY, Tudehope DI, Gill GJ. Neonatal necrotizing enterocolitis: 1. Clinical aspects. Med J Aust 1977; 1:685.

141. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. Ann Surg 1978; 187:1.

142. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010; 50:133.

143. Backer CL, Mavroudis C. Congenital heart surgery nomenclature and database project: Patent ductus arteriyozus, coarctation of the aorta, interrupted aortic arch. Ann Thorac Surg 2000; 69: 298-307.

144. Alzamora-Castro V, Battilana G, Abugattas R, et al. Patent ductus arteriyozus and high altitude. Am J Cardiol 1960; 5: 761-3.

145. Siassi B, Blanco C, Cabal LA, Coran AG. Incidence and clinical a features of patent ductus arteriyozus in low-birthweight infants: A prospective analysis of 150 consecutively born infants. Pediatrics 1976; 57: 347-351.

146. Fanaroff A (eds). Principles of Neonatal Cardiovascutar Hemodynamics in Neonatal Perinatal Medicine, 7th edition. St.Louis: Mosby 2002; 1138-1140.

147. Şatoda M. Char syndrome. an inherited disorder with patent ductus arteriyozus. Maps to chromosome 6pl2-p2l. Circulation l999; 99: 3036-42.

148. Gross RE, Hubbard JP. Surgical ligation of a patent ductus arteriyozus. Report of first successful case. JAMA 1939; 112: 729-731.

149. Moser M. Enhanced apoptotic celi death of renal epithelial cells inmice lacking transeriptiоn factor AP-2beta. Gene Dev 1997; 11: 1938-48.

150. Dagle JM. Determination of genetic predisposition to patent ductus arteriyozus in preterm infants. Pediatrics 2009; 123:16-23.

151. Zhang B. NF-KappaB2 mutation targets T RAFI to induce lymhomagenesis. Blood 2007; 11: 0743-51.

152. Oyoshi MK. TRAFI regulates recruitment of lymhocytes and, to a lesser extent. neutrophils, myeloid dendritic cells and monocvtes to the lung airways following lipopolysaecharide inhalation. Immunology 2007; 120: 303-14.

153. Schneider DJ. Patent ductus arteriyozus. Circulation 2006; 114: 1873-82.

154. Alzamora-Castro V, Battilana G, Abugattas R, et al. Patent ductus arteriyozus and high altitude. Am J Cardiol 1960; 5: 761-763.

155. Neal WA, Mullet MD. Patent ductus arteriyozus in premature infants: A review of current management. Pediatr Cardiol 1982; 3: 59-63.

156. Gittenberger-De Groot AC, van Ertbruggen I, Moulaert AJMG, flM1- Harinck E. The ductus arteriyozus in the preterm infant: Histologic and clinical observations. J Pediatr 1980; 96: 88-93.

157. Fanaroff A. Avroy. Principles of Neonatal Cardiovascutar Hemodynamics in Neonatal Perinatal Medicine, 7th edition. St Lois: Mosby 2002; 1138-1140.

158. Coceani F, Olley PM. Role of prostaglandins, prostacyclin, and thromboxanes in the control of prenatal patency and postnatal closure of the ductus arteriyozus. Semin Perinatol 1980; 4: 109-13.

159. Bouayad A, Characterization of PGE2 receptors in fetal and newborn Jamb ductus arteriyozus. Am J Physiol Heart Circ Physiol 200; 280: 2342-9.

160. Kligman, Behrman, Jenson, Stanton (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. Behrman RE, Kliegman RM, Hal BJ, 16th edition. Philadelphia 2000: WB Saunders Comp; 822.

161. Kittemran JA, Edmunds LH, Gregory GA. Patent duktus arteriyozus in prematüre infants: incidence, relation to pulmonary disease and management. N Engl J Med 1972; 287: 473-7.

162. Heymann MA, Rudolph AM. Control of the ductus arteriyozus. Physiol Rev I975; 55: 23-24

163. Chiruvolu A, Jaleel MA. Pathophysiology of patent ductus arteriyozus in prematüre neonates. Early Hum Dev 2009; 85: 143-6.

164. Coceani F. Ductus arteriyozus: Involvement of the sarcolemmal cytochrome P-450 in 02 constriction. Can J Physiol Pharmacol 1989; 67: 1448-50.

165. Coceani F. Cytochrome P450 during ontogenic development: Occurrence in the ductus arteriyozus and other tissues. Can J Physiol Pharmacol 1994; 72: 217-26.

166. Kajino H. Factors that increase the contractile tone of the ductus arteriyozus also regulate its anatomic remodeling. Am J Physiol 2001;281: 1

167. Coceani F. Endothelin A receptor is necessary for 02 constriction but not closure of ductus arteriyozus. Am J Physiol Hearth Circ Physiol 1999; 277: 1521-31.

168. Crichton CA. Alpha-Toxin-permeabilised rabbit fetal ductus arteriyozus is more sensitive to Ca+2 than aorta or main pulmonary artery. Cardiovasc Res 1997; 33: 223-9.

169. Ronald, Clyman (eds). The Patent Ductus Arteriyozus in the Prematüre infant in Averv's Disease of the Newbom, 8th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005; 816-823.

170. Michelakis E, Rebeyka I. Voltage gated potasium channels in human duktus arteriyozus. Lancet 2000; 356: 9224

171. Coceani F, Evidence for an effector role of endothelin in closure of the duktus arteriyozus at birth. Can J Physiol Pharmacol 1992; 70:106l-4.

172. McMurphy DM, Heymann MA, Rudolph AM, Melmon KL. Developmental change in constriction of the ductus arteriyozus: Response to oxygen and vasoactive substances in the isolated ductus arteriyozus of the fetal lamb. Pediatr Res 1972; 6: 231-238.

173. Fox J. Role of nitric oxide and cGMP systeın in regulation of ductus arteriyozus tone in ovine fetus. Am J Physiol 1996; 271: 2638 -45.

174. Clyman RI. Regulation of ductus arteriyozus patency by nitric oxide in fetal lambs: the role of gestation, oxygen tension and vasa vasorum. Pediatr Res 1998; 43:633-44.

175. Momma K. The role of nitrie oxide in dilating the fetal ductus arteriyozus in rats. Pediatr Res 1999; 46: 311-5.

176. Clyman RI. Effects of antenatal glucocorticoid adıninistration on ductus arteriosus of preterm lambs. Am J Physiol 1981; 241: 415-20.

177. Clyman RL Prenatal administration of betamethasone for prevention of patient ductus arteriyozus. J Pediatr 1981; 98:123-6.

178. Seidtıer SR. Combined prostaglandin and nitrie oxide inhibition produces anatomic remodeling and closure of the ductus arteriyozus in ihe prematüre newborn baboon. Pediatr Res 2001; 50: 365-73.

179. Hermes-DeSantis ER, Clyman RI. Patent ductus arteriyozus: pathophsiology and management. J Perinatol 2006; 26: 14-18.

180. Çil E. Yenidoğan ve Prematürelerde Patent Duktus Arteriyozus. J Curr Ped. 2006; 3: 69-71.

181. Mani A. Finding genetic contributions to sporadic disease: a recessive locus at 12q24 commonly contributes to patent ductus arteriyozus. Proc Nat Acad Sci 2002; 99: 15054-9.

182. Baylen BG, Ogata H, Ikegami M, Jacobs HC, Jobe AH, Emma- nouilides GC. Left ventricular performance and regional blood flows before and after ductus arteriyozus occlusion in premature lambs treated with surfactant. Circulation 1983; 67: 837-843.

183. Ömeroğlu RE.Yenidoğanda duktus arteriyozus açıklığı. İn: Dağoğlu T (eds). Neonatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2000; 405-408.

184. Atalay S, Saraçlar M, Özkutlu S. Duktus arteriyozus açıklığı vakalarının iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografı ile değerlendirilmesi. Arch Turk Soc Cardiol 1991; 19: 67-70.

185. Valdes-Cruz LM, Cayre RO. Patent ductus arteriyozus. In: Echocardiographic Diagnosis of Congenital Heart Disease. An Embryologic and Anatomic Approach. Philadelphia: Lippincott-Raven Pub: 1999; 489-495.

186. Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri İ, Sekar K, Pediatrics 2009;123: l38-l44.

187. Jan SL. Prediction of ductus arteriyozus closure by neonatal screening echocardiography. Int J Cardiovasc Imaging 2004;20: 349-56.

188. Mahoni L, Camero V, Brett C, Heymann MA, Clyman RI. Prophylactic indomethacin therapy for patent ductus arterisus in very low-birth-weight infants. N Engl J Med 1982; 306: 506-510.

189. Ohlsson A. Walia R. Shah S. İbuprofen for the treatment of patent duktus arteriyozus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst. Rev. 2005; 4: CD003480.

190. Thomas RL, Parker GC, Overmeire BV, Aranda JV. A meta-analysis of ibuprofen versus indometacin for closure of patent ductus arteriyozus. Eur J Pediatr 2005; 164: 135-140.

191. Van Overmeire B. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriyozus. N Engl J Med 2000; 343: 674-681.

192. Van Overmeire B, Follens I, Hartmann S, Creten WL, Van Acker KJ. Treatment of patent ductus arteriyozus with ibuprofen. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997; 76: 179-184.

193. Peckham GJ, Miettinen OS, Ellison RC, et al. Clinical course to 1 year of age in premature infants with patent ductus arteriyozus: Results of a multicenter randomized trial of indomethacin. J Pediatr 1984; 105: 285-291.

194. Yaffe A (eds). Neonatal and Pediatric Pharmacology, 3rd edn. Wien: Lange 2005; 670.

195. Clyman RI. ibuprofen and patent ductus arteriyozus. N Engl J Med 2000; 343: 728-729.

196. Coceani F, White E, Bodach F. Age dependent changes in the response of the lamb ductus arteriyozus to oxygen and ibuprofen. Can J Physiol Pharmacol 1979; 578: 25-831.

197. Patel J, Marks KA, Roberts I, Azzopardi D, Edwards AD. Ibuprofen treatment of patent ductus arteriyozus. Lancet 1995; 346: 255.

198. Heyman E, Morag I, Batash D. Closure of patent ductus arteriyozus with enteral ibuprofen suspension in premature newborns a pilot study. Pediatrics 2003; 112: 36-42.

199. Çil E. Yenidoğan ve prematürelerde patent duktus arteriyozus ve tedavisi. Derleme. J Curr Ped 2006; 4: 2.

200. Shah SS, Ohlsson A. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1 Art. No: CD004213.

201. Koehne PS, Helfenstein D, Pees C, Walch E, Obladen M. Neurodevelopmental outcome of very low birth weight infants after intervention for patent ductus arteriyozus with cyclooxygenase inhibitors. Eur Ped Arc 2007; 61: 14.

202. Chemtob S. Prostanoids determine the range of cerebral blood flow autoregulation of newborn piglets. Stroke 1990; 21: 777-84.

203. Hoellering AB, Cooke L. The Management of patent ductus arteriyozus in Australia and New Zealand. J Paediatr Child Health 2009; 45: 204-9

204. Hsiao CC, Wung JT, Tsao LY. Chang WC. Early or Late Surgical Ligation of Medical Refractory Patent Ductus Arteriyozus in Prematüre infants. J Form Med Assoc 2009; 108: 72-7.

205. Brooks JM. Is surgical ligation of patent ductus arteriyozus necessary? The Westem Australia experince of conservative management. Arch Dis Child 2005; 90: 235-9.

206. Kabra NS. Neurosensory impairment after surgical closure of patent duktus arteriyozus in extremely low birth weight infants: results from the trial of indometazin prophylaxis in preterms. J Pediatr 2007; 150: 229-34.

207. Doyle LW. Outcome at 5 yeaıs of age of children 23 to 27 weeks' gestation:refming the prognosis. Pediatrics 2001;108: 134-41.

208. Chome N. Patent ductus arteriyozus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. Pediatrics 2007; 119: 1165-74.

209. Clyman Rl.Mechanisms regulating the ductus arteriyozus. Biol Neonate 2006; 89: 330-5

210. Bilgiç A, Çeliker A, Özbarlas N. Transkateter yolla duktus arteriyozus açıklığının kapatılması. Arch Turk Soc Cardiol 1992; 20: 162 -5.

211. Andrew M, Kelton J. Neonatal thrombocytopenia. Clin Perinatol 1984; 11: 359–91.

212. Wiedmeier SE, Henry E, Sola-Visner MC, Christensen RD. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47, 000 patients in a multihospital healthcare system. J Perinatol 2009; 29: 130–136.

213. Hezard N, Potron G, Schlegel N, Amory C, Leroux B, Nguyen P. Unexpected persistence of platelet hyporeactivity beyond the neonatal period: a flow cytometric study in neonates, infants and older children. Thromb Haemost 2003; 90: 116–23.

214. Threatte GA. Usefulness of the mean platelet volüme. Clin Lab Med 1993; 13: 937

215. Kipper SL, Sregir L. Whole blood platelet volumes in newborn infants. J Ped 1982; 101: 763 - 766.

216. Castlee V, Andrew M, Kelton J, et all. Frequency and mechanism of neonatal trombocytopenia. J Pediatr. 1986; 108: 1749 - 755.

217. Gruel Y, Boizard B, Daffos F, Forestier F, Caen J, Wautier JL. Determination of platelet antigens and glycoproteins in the human fetus. Blood 1986; 68: 488– 92.

218. Israels SJ, Daniels M, McMillan EM. Deficient collagen-induced activation in the newborn platelet. Pediatr Res 1990; 27: 337– 43.

219. Linder N, Shenkman B, Levin E, et al. Deposition of whole blood platelets on extracellular matrix under flow conditions in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002; 86: F127– 30.

220. Rajasekhar D, Barnard MR, Bednarek FJ, Michelson AD. Platelet hyporeactivity in very low birth weight neonates. Thromb Haemost 1997; 77: 1002– 7.

221. Mankin P, Maragos J, Akhand M, Saving KL. Impaired platelet-dense granule release in neonates. J Pediatr Hematol Oncol 2000; 22: 143– 7.

222. Knofler R, Weissbach G, Kuhlisch E. Platelet function tests in childhood. Measuring aggregation and release reaction in whole blood. Semin Thromb Hemost 1998;24:513–21.

223. Ronald I. Clyman. Patent ductus arteriosus in the preterm infant. Avery's Disease Of The Newborn 9th ed, Saunders, Philadelphia 2012 p. 751.

224. Stoll J, Hansen I, Bell F, Shankaran S et al. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network Pediatrics 2010;126:443.

225. Biakowski J, Gowacki J, Zabal C, Garcia-Montes A, Bermudez-Canete R, Flores-Arizmendi R, Sagado-Sandova A, Diaz de Leon H, Delagadillo RM, Kreutzer J. Patent ductus arteriyozus at low and high altitudes: anatomical and haemodynamic features and their implications for transcatheter closure. Kardiol Pol.2011;69:431-6.

226. Penaloza D, Sime F, Ruiz L. Pulmonary hemodynamics in children living at high altitudes. High Alt Med Biol. 2008; 9:199-207.

227. Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriyozus of the preterm infant. Pediatrics. 2010;125:1020–1030.

228. Investigators of the Vermont-Oxford Trials Network Database Project. The Vermont-Oxford Trials Network: very low birth weight outcomes for 1990. Pediatrics. 1993;91:540–545.

229. Gokmen T, Erdeve O, Altug N, Oguz SS, Uras N, Dilmen U, et al. Efficacy and safety of oral versus intravenous ibuprofen in very low birth weight preterm infants with patent ductus arteriyozus. J Pediatr 2011;158:549–54 [e541].

230. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriyozus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2011:CD004213.

231. Clyman RI, Brett C, Mauray F. Circulating prostaglandin E2 concentrations and incidence of patent ductus arteriyozus in preterm infants with respiratory distress syndrome. Pediatrics. 1980 Nov;66:725-9.

232. Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Claure N, Bancalari E. Influence of infection on patent ductus arteriyozus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. J Pediatr.1996 Apr;128:470-8.

233. Fujioka K, Morioka I, Miwa A, Morikawa S, Shibata A, Yokoyama N, Matsuo M. Does thrombocytopenia contribute to patent ductus arteriyozus? Nat Med. 2011 Jan;17:29-30.

234. Alyamac Dizdar E, Ozdemir R, Sari FN, Yurttutan S, Gokmen T, Erdeve O, et al. Low platelet count is associated with ductus arteriyozus patency in preterm newborns. EarlyHumDev.2012 Oct;88:813-6.

235. Boo NY, Mohd-Amin I, Bilkis AA, Yong-Junina F. Predictors of failed closure of patent ductus arteriyozus with indomethacin. Singapore Med J 2006;47:763–8.

236. Karpatkin S. Heterogeneity of human platelets. II. Functional evidence suggestive of young and old platelets. J Clin Invest 1969;48:1083-7.

237. Akarsu S, Kurt ANÇ, Kurt A, Varol İ, Şen Y. Değişik hastalık gruplarında trombosit hacim değişkenleri. Turk Ped. Ars. 2006;41:208-13.

238. Dani C, Poggi C, Fontanelli G. Relationship between platelet count and volume and spontaneous and pharmacological closure of ductus arteriyozus in preterm infants. Am J Perinatol. 2013 May;30:359-64.

239. Canpolat FE, Yurdakok M, Armangil D, Yigit S. Mean platelet volume in neonatal respiratory distress syndrome. Pediatr Int 2009;51:314–6.

240. Kaito K, OtsuboH, Usui N, Yoshida M, Tanno J, Kurihara E, et al. Platelet size deviation width, platelet large cell ratio, and mean platelet volume have sufficient sensitivity and specificity in the diagnosis of immune thrombocytopenia. Br J Haematol 2005;128:698–702.

241. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I, et al. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. Hippokratia 2010;14:28–32.

242. Patrick CH, Lazarchick J, Stubbs T, Pittard WB. Mean platelet volume and platelet distribution width in the neonate. Am J Pediatr Hematol Oncol 1987;9:130–2.

243. Veldman A, Fischer D, Nold MF, Wong FY. Disseminated intravascular coagulation in term and preterm neonates. Semin Thromb Hemost. 2010;36 :419–428.

244. Finkelstein Y, Shenkman B, Sirota L, et al. Whole blood platelet deposition on extracellular matrix under flow conditions in preterm neonatal sepsis. Eur J Pediatr. 2002;161: 270–274.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PRETERM BEBEKLERDE DUKTUS ARTERİOZUS İNSİDANSI VE TROMBOSİTOPENİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gülay DAL DEMİRELLİ

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 11.11.2009
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 09.05.2014
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 09.05.2014
Tez Danışmanı : Doç. Dr. İbrahim CANER
Jüri üyesi : Prof. Dr. Mehmet Cahit KARAKELLEOĞLU
Jüri üyesi : Prof. Dr. Handan ALP
Jüri üyesi : Prof. Dr. Naci CEVİZ
Jüri üyesi : Doç. Dr. İbrahim CANER
Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr. Kadir Ş. TEKGÜNDÜZ

Prof. Dr. Mehmet Cahit KARAKELLEOĞLU
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

MAYIS-2014
ERZURUM