T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

2014-2017 YILLARI ARASINDA YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTEMİZDE TAKİP EDİLEN İLERİ DERECEDE DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLI BEBEKLERİN MORTALİTE VE MORBİDİTE VERİLERİNİN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr. Özlem KESER

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Kadir Şerafettin TEKGÜNDÜZ

ERZURUM-2018

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

İLGİ : 11.05.2018 tarih ve 1800145142 sayılı yazınız.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta uzmanlık öğrencisi araştırma görevlisi **Dr. Özlem Keser'in; "2014-2017 Yılları Arasında Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitemizde Takip Edilen İleri Derecede Düşük Doğum Ağırlıklı (1000 gr altı) Bebeklerin Mortalite ve Morbidite Verilerinin Retrospektif Analizi"** konulu tezini incelemek üzere oluşturulan Değerlendirme tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, **11 MAYIS 2018** tarihinde toplanmış ve adı geçen Araştırma Görevlisi tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederiz.

Prof.Dr. Zerrin ORBAK
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Başkanı
JÜRİ BAŞKANI
11.05.2018

Doç.Dr. Kadir Şerafettin TEKGÜNDÜZ
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

JÜRİ ÜYESİ
11.05.2018

Yrd.Doç.Dr. İlknur SÜRÜCÜ KARA
Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

JÜRİ ÜYESİ
11.05.2018

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **III**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **IV**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **VII**
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ ..... **IX**
TEŞEKKÜR ..... **XII**
ÖZET ..... **XIII**
ABSTRACT ..... **XVI**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **4**
2.1. Prematüritenin Tanımı 4
2.2. İnsidans ve Mortalite 5
2.3. Preterm Doğum Etyolojisi 6
2.4. Prematüre Bebeklerin Sorunları 7
2.4.1. Erken Dönem Komplikasyonlar 8
2.4.1.1. Hipotermi 8
2.4.1.2. Solunum problemleri 9
2.5.1.3. Prematüre Retinopatisi 14
2.5.1.4. Germinal Matriks Kanaması/Intraventriküler Kanama 17
2.5.1.5. Nekrotizan Enterokolit 19
2.6. Patent Duktus Arteriyozus 22
2.6.1. Tanım 22
2.6.2. İnsidans 23
2.6.3. Cinsiyet 23
2.6.4. Gestasyonel Yaş ve Doğum Ağırlığı 23
2.6.5. PDA Genetiği 23
2.6.6. Etyoloji 24
2.6.7. Embriyoloji, Anatomi ve Histoloji 24
2.6.8. Doğum Sonrasında PDA'nın Kapanması 25
2.6.8.1. Fonksiyonel Kapanma 25
2.6.8.2. Anatomik Kapanma 27

2.6.9. Prematüre Bebeklerdeki Farklılıklar 27
2.6.10. Prematüre Bebeklerde PDA İçin Risk Faktörleri 29
2.6.11. PDA Patofizyolojisi 30
2.6.11.1. Hemodinami 31
2.6.12. Tanı 33
2.6.12.1. Fizik Muayene 33
2.6.12.2. PDA Kliniğinde Terminoloji 35
2.6.12.3. Elektrokardiyografi 35
2.6.12.4. Göğüs Radyografisi 35
2.6.12.5. Ekokardiyografi ve Doppler Çalışmaları 36
2.6.13. Komplikasyonlar 37
2.6.14. PDA Taraması 37
2.6.14. Tedavi 38
2.6.14.1. Konservatif Tedavi 39
2.6.14.2. Medikal Farmakolojik Kapatma 40
2.6.14.2.1. İndometazin 40
2.6.14.2.2. İbuprofen 41
2.6.14.2.3. Siklooksijenaz Inhibitörlerinin Kontrendikasyonları 42
2.6.14.2.4. Farmakolojik Tedavinin Yan Etkileri 42
2.6.14.2.5. Parasetamol 43
2.6.14.3. Cerrahi Tedavi 43
2.6.14.4. PDA kapatılmasında medikal ve cerrahi tedavinin karşılaştırılması 44
3. GEREÇ VE YÖNTEM 45
3.1. Tanımlar 47
3.2. İstatistiksel Analiz 50
4. BULGULAR 51
5. TARTIŞMA 101
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 113
KAYNAKLAR 121
EKLER 140
EK-1. Hasta Değerlendirme Formu 140

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 14.07.2017 tarih ve 243 sayılı yazısı ile "**2014-2017 Yılları Arasında Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitemizde Takip Edilen Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerin Mortalite ve Morbidite Verilerinin Retrospektif Analizi**" adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Özlem KESER tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş ve 28.09.2017 tarih ve 5 nolu oturumunun 14 nolu kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür.

Çalışma Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nca 19.09.2017 tarih ve 3 nolu oturumunun 29 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Preterm Doğumun Saptanabilen Nedenleri 6
Tablo 2. ÇDDA'lı Bebeklerde Görülen Komplikasyonlar. 7
Tablo 3. Bronkopulmoner Displazi Tanı Ölçütleri 13
Tablo 4. Nekrotizan Enterokolitte Modifiye Bell Kriterlerine Göre Sınıflama 21
Tablo 5. Hemodinamik Anlamlı PDA'yı Değerlendirmede Kullanılan Ekokardiyografik Parametreler 37
Tablo 6. APGAR Skorlaması 46
Tablo 7. 35 Hafta Altı Bebeklerde Fototerapi ve Kan Değişimi Sınırları 47
Tablo 8. Klinik Risk Faktörlerinin Dağılımı 52
Tablo 9. Gestasyon Haftası İle Klinik Bulgular Arasındaki İlişkinin İncelenmesi ... 54
Tablo 10. Doğum Ağırlığı İle Klinik Bilgiler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 58
Tablo 11. Gestasyon Haftası ile Solunum Destek İhtiyacı ve Diğer Klinik Özelliklerin Ortalamaları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 61
Tablo 12. Doğum Ağırlığı ile Solunum Destek İhtiyacı ve Diğer Özelliklerin Ortalamaları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 62
Tablo 13. Gestasyon Haftası İle 48. Saat Bulguları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 63
Tablo 14. Gestasyon Haftası ile 5.Gün Bulguları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 65
Tablo 15. Doğum Ağırlığı ile 48. Saat Bulguları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 67
Tablo 16. Doğum Ağırlığı ile 5.Gün Bulguları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 69
Tablo 17. Gestasyon Haftası ile 48. Saat Ekokardiyografi Bulguları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 69
Tablo 18. Doğum Ağırlığı ile 48. Saat Ekokardiyografi Bulguları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 70
Tablo 19. Gestasyon Haftası ile Kapatma Tedavisi Alma Durumunun İncelenmesi 71
Tablo 20. Gestasyon Haftası ile Tedaviye Yanıt Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.. 72
Tablo 21. Doğum Ağırlığı ile Kapatma Tedavisi Alma Durumunun İncelenmesi ... 73

Tablo 22. Doğum Ağırlığı ile Tedaviye Yanıt Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 73
Tablo 23. Kırksekizinci Saat Ekokardiyografi Kontrolünde HAPDA ve HAOPDA Dağılımı 76
Tablo 24. Kırksekizinci Saat Ekokardiyografi Kontrolü Sonrası Tedavi Alan Hastaların Tedaviye Yanıtları 76
Tablo 25. Toplamda PDA Kapatma Tedavisi Alan Hastaların Tedaviye Yanıtı 78
Tablo 26. PDA Durumu ile Klinik Bulguların Ortalamaları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 81
Tablo 27. Patent DA Olmayan, HAPDA Kapanmış ve Kapanmamış Grupların Klinik ve Demografik Özellikler Yönüyle İncelenmesi 82
Tablo 28. PDA Durumuna Demografik ve Klinik Özelliklerin Etkisinin İncelenmesi 83
Tablo 29. PDA Olmayan ve HAPDA Olan Grupların Klinik ve Demografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması 84
Tablo 30. PDA Olmayan ve HAPDA Olan Grupların Demografik Veriler ve Klinik Bulguların Ortalaması Yönüyle Karşılaştırılması..... 85
Tablo 31. PDA Varlığını Etkileyen Değişkenlerin Logistik Regresyon Analizi 86
Tablo 32. PDA Olmayan ve HAPDA Olan Grupların Morbiditeler Yönüyle Karşılaştırılması 87
Tablo 33. BPD Olan ve BPD Olmayan Grupların Klinik ve Demografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması 90
Tablo 34. BPD Gelişimine Genel ve Klinik Bilgilerin Etkisinin İncelenmesi..... 91
Tablo 35. İKK ile Klinik Bulgular Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 92
Tablo 36. HAPDA Tedavisinde Verilen İlaçlar ile Demografik Veriler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi..... 93
Tablo 37. HAPDA Tedavisinde Verilen İlaçların Ekokardiyografi ve Laboratuar Bulgularının Ortalamaları Yönüyle Karşılaştırılıması 95
Tablo 38. HAPDA Kapatma Tedavisinde Kullanılan İlaçların Klinik Bilgilerin Ortalamaları Yönüyle Karşılaştırılması 96
Tablo 39. HAPDA Kapatma Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ile Klinik ve Demografik Özellikler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 97

Tablo 40. HAPDA Kapatma Tedavisinde Verilen İlaçlar ile BPD Gelişimi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi..... 98
Tablo 41. HAPDA Kapatma Tedavisinde Verilen İlaçlar ile NEK Gelişimi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi..... 98
Tablo 42. HAPDA Kapatma Tedavisinde Verilen İlaçlar ile İKK Gelişimi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi..... 98
Tablo 43. HAPDA Kapatma Tedavisinde Verilen İlaçlar ile ROP Gelişimi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi..... 99
Tablo 44. Doğum Haftası ve Doğum Kilosu İçin Eşik Değerlerin Belirlenmesi..... 99

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. ADDA preterm bebeklerin doğumda solunum desteği ihtiyacı 52
Şekil 2. Klinik risk faktörlerinin dağılımı 53
Şekil 3. Gestasyon haftasına göre gruplarda BPD, NEK, İKK ve ROP gelişimi 55
Şekil 4. Gestasyon haftasına göre gruplarda doğum sonrası canlandırma ihtiyacı, surfaktan alma ve RDS gelişimi 56
Şekil 5. Gestasyon haftasına göre doğum şekli 56
Şekil 6. Gestasyon haftasına göre mortalite oranları 57
Şekil 7. Doğum ağırlığına göre doğum şekli 59
Şekil 8. Doğum ağırlığına göre gruplarda BPD, NEK, İKK ve ROP gelişimi 59
Şekil 9. Doğum ağırlığına göre gruplarda doğum sonrası canlandırma ihtiyacı, surfaktan alma ve RDS gelişimi 60
Şekil 10. Doğum ağırlığına göre mortalite oranları 60
Şekil 11. Gestasyon haftasına göre gruplarda PDA gelişimi (48.saat ekokardiyografik inceleme sonrası) 64
Şekil 12. Gestasyon haftasına göre gruplarda PDA kapatma tedavisi alma oranları (48.saat ekokardiyografik inceleme sonrası) 65
Şekil 13. Gestasyon haftasına göre gruplarda solunum desteği tipi (48.saat ekokardiyografik inceleme sonrası) 66
Şekil 14. Gestasyon haftasına göre gruplarda solunum desteği tipi (5.gün ekokardiyografik inceleme sonrası) 66
Şekil 15. Doğum ağırlığına göre gruplarda PDA gelişimi (48.saat ekokardiyografik inceleme sonrası) 68
Şekil 16. Doğum ağırlığına göre PDA kapatma tedavisi alma oranları (48.saat ekokardiyografik inceleme sonrası) 68
Şekil 17. Gestasyon haftasına göre PDA kapatma tedavisi alma oranları 71
Şekil 18. Gestasyon haftasına göre PDA kapatma tedavisine yanıt oranları 72
Şekil 19. Doğum ağırlığına göre PDA kapatma tedavisi alma oranları 73
Şekil 20. Doğum ağırlığına göre PDA kapatma tedavisine yanıt oranları 75
Şekil 21. Kırksekizinci saat ekokardiyografi kontrolü sonrasında tedavi alan hastaların tedaviye yanıtları 77

Şekil 22. Toplamda PDA kapatma tedavisi alan hastaların tedaviye yanıtı 78
Şekil 23. Çalışmaya dahil edilen hastaların gruplandırılmasının şematik 80
Şekil 24. PDA olmayan ve HAPDA olan grupların morbidite yönüyle karşılaştırılması 87
Şekil 25. PDA olmayan ve HAPDA olan gruplarda BPD görülme oranları 88
Şekil 26. PDA olmayan ve HAPDA olan gruplarda ROP görülme oranları 88
Şekil 27. Gestasyon haftalarına göre kullanılan ilaçların dağılımı 94
Şekil 28. Doğum ağırlığına göre kullanılan ilaçların dağılımı 94
Şekil 29. PDA tipine göre kullanılan ilaçların dağılımı..... 95
Şekil 30. Gestasyon haftası ve doğum kilosu için ROC eğrisi 100

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

AACO : Amerikan Sertifikalı Ortoptistler Derneği
AAO : Amerikan Oftalmoloji Akademisi
AAP : Amerikan Pediatri Akademisi
AAPOS : Amerikan Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık Derneği
ABD : Amerika Birleşik Devletleri
ADDA : Aşırı Düşük Doğum Ağırlığı
AGA : Gebelik Haftasına Uygun Doğum Ağırlıklı
ALT : Alanin Aminotransferaz
ANOVA : Tek Yönlü Varyans Analizi
AO : Aort Kökü
AST : Aspartat Aminotransferaz
BFT : Böbrek Fonksiyon Testleri
BPD : Bronkopulmoner Displazi
BPD(-) : Bronkopulmoner Displazisi olmayan
BPD(+) : Bronkopulmoner Displazisi olan
BUN : Kan Üre Nitrojeni
COX : Siklooksijenaz
COX-1 : Siklooksijenaz 1
COX-2 : Siklooksijenaz 2
CPAP : Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı
ÇDDA : Çok Düşük Doğum Ağırlığı
DA : Duktus Arteriyozus
DDA : Düşük Doğum Ağırlığı
DIC : Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
EKG : Elektrokardiyografi
EKO : Ekokardiyografi
EMR : Erken Membran Rüptürü
ETROP : Early Treatment of Retinopathy of Prematurity (Prematüre Retinopatisinin Erken Tedavisi Çalışma Grubu)
FDA : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

GH : Gestasyonel Hafta
HAOPDA : Hemodinamik Anlamlı Olmayan PDA
HAPDA (-) : Hemodinamik Anlamlı PDA'sı olmayan
HAPDA (+) : Hemodinamik Anlamlı PDA olan
HAPDA : Hemodinamik Anlamlı PDA
ICROP : Premetüre Retinopatisi için Uluslararası Sınıflama
IGF-1 : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IUGR : İntrauterin Gelişme Geriliği
İV : İntravenöz
İVK : İntraventriküler Kanama
KAH :Kronik Akciğer Hastalığı
KCFT : Karaciğer Fonksiyon Testleri
LA : Sol Atrium
LGA : Gebelik Haftasına Göre Büyük Doğum Ağırlıklı
MV : Mekanik ventilasyon
NEK : Nekrotizan Enterokolit
NICHD : ABD Ulusal Çocuk Sağlığı ve Gelişimi Enstitüsü
NIH : ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü
NO : Nitrik Oksit
NSVY : Normal Spontan Vajinal Doğum
O2 : Oksijen
PaO_2 : Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
PBV : Pozitif Basınçlı Ventilasyon
PDA (-) : Patent Duktus Arteriyozusu olmayan
PDA (+) : Patent Duktus Arteriyozusu olan
PDA : Patent Duktus Arteriyozus
PEEP : Ekspiryum Sonu Pozitif Basınç
PG : Prostaglandin
PGE_2 : Prostoglandin E2
PGI2 : Prostaglandin I2
PGIS : Prostaglandin I2 sentaz
PVL : Periventriküler Lökomalazi
RDS : Respiratuar Distres Sendromu(Solunum Güçlüğü Sendromu)

ROP **:** Prematüre Retinopatisi
SaO2 **:** Oksijen Satürasyonu
SGA **:** Gebelik Haftasına Göre Düşük Doğum Ağırlıklı
SMA **:** Superior Mezenterik Arter
SVEDÇ **:** Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı
TFAP2B **:** Transkripsiyon Faktör AP2 Beta
TND **:** Türk Neonatoloji Derneği
TRAF-1 **:** Tümör Nekrozis Faktör Reseptörü İlişkili Faktör-1
USG **:** Ultrasonografi
VEGF **:** Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VON **:** Vermont Oxford Ağı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi *ve tecrübelerinden faydalandığım ve yetişmemde* büyük katkıları olan *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Zerrin ORBAK ve bir önceki anabilim dalı başkanımız Sayın 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. Kadir Şerafettin TEKGÜNDÜZ'e; sevgisini ve ilgisini her an hissettiğim, her ihtiyaç duyduğumda sığındığım, desteğiyle hep yanımda olan sevgili eşim Arif Orhan KESER'e, beni hep destekleyen, bugünlere getiren canım aileme, birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma yardım ve desteklerinden dolayı* ***teşekkür ederim***.

Dr. Özlem KESER

ÖZET

2014-2017 Yılları Arasında Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitemizde Takip Edilen İleri Derecede Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerin Mortalite ve Morbidite Verilerinin Retrospektif Analizi

Giriş ve Amaç: Gelişen teknoloji ve bakım kaltesinin artması çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin artmış yaşama oranları daha fazla morbiditeyi de beraberinde getirmiştir. Bu çalışmada prematüre bebeklerde mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden olan respiratuar distres sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi (BPD), nekrotizan enterokolit (NEK), prematüre retinopatisi (ROP), intrakraniyal kanama (İKK), patent duktus arteriozus (PDA) gibi prematürite sorunlarının değerlendirilmesi; risk faktörleri, demografik veriler, klinik bulgular ve birbirleriyle ilişkisinin; aynı zamanda patent duktus arteriozusun yüksek rakım ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak düzenlenen bu çalışmaya, Ağustos 2013 ve Ekim 2017 tarihleri arasında <32 hafta ve <1250 gr olarak hastanemizde doğan 200 aşırı derecede düşük doğum ağırlıklı preterm bebek alındı. Gestasyonel haftasına göre üç (23-26, 27-28, 29-32 hafta), doğum ağırlığına göre üç gruba (<750 gr, 750-1000 gr, 1000-1250 gr) ayrıldı. Hastalarımızın demografik özellikleri, perinatal risk faktörleri, klinik bulguları ve morbiditeleri kayıt edildi, morbiditelerin bu verilerle ilişkileri incelendi. Aynı zamanda; bu verilerin gestasyon haftası ve doğum ağırlığı ile olan ilişkileri de incelendi. Bebeklerin 48. saat ve 5. gün ekokardiyografik incelemeleri yapılıp hemodinamik anlamlı PDA olanlara oral ibuprofen, oral alamayan ya da ibuprofen kontrendike olanlara intravenöz parasetamol tedavileri verilerek ilaçların etkinlikleri, birbirlerine üstünlükleri ve preterm yenidoğanların sorunları ile aralarındaki ilişki gestasyon haftası ve doğum ağırlığı gruplarına göre değerlendirildi, patent duktus arteriozusun yüksek rakım ile ilişkisi araştırıldı. Medikal kapatma tedavisinden fayda görmeyen hastalara ise cerrahi ligasyon uygulandı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 200 preterm bebeğin % 50'sinde (84 bebek) BPD, %19,5'inde (33 bebek) ROP, %18'inde (36 bebek) NEK ve %5'inde (10 bebek)

İKK gelişti. BPD gelişen 84 bebeğin 13'ü (%15,9) hafif ,44'ü (%53,7) orta ve 27'si (%30,5) ağır BPD idi. NEK gelişen 36 bebekten 2 tanesi (%5,2) evre 1, 19 tanesi (%52,8) evre 2 ve 15 tanesi (%41,7) evre 3 NEK idi. Bu bebeklerin 4 tanesi (%11,1) NEK nedeniyle opere oldu, operasyon planlanan 1 bebek (%2,7) ise opere olmadan 9. günde ex oldu. İntrakraniyal kanama gelişen 10 bebeğin 3 tanesi (%30) evre 1, 4 tanesi (%40) evre 2, 1 tanesi (%10) evre 3 ve 2 tanesi (%20) evre 4 idi. Prematüre retinopatisi gelişen 33 bebekten ise 16 tanesi (%48,5) evre 2, 17 tanesi (%51,5) ise evre 3 idi ve 33 bebeğe (%100) lazer fotokoagülasyon yapıldı. Çalışmamızda mortalite oranı %24 (48 bebek) idi. Merkezimizin 2013 yılında yayınlanan iki yıllık verileri ile karşılaştırıldığında mortalite oranlarımızın ciddi oranlarda düştüğü ve literatürle uyumlu olarak gelişmiş merkezlerle benzer oranlarda olduğu görüldü. Mortalite oranlarının doğum ağırlığı ve haftası azaldıkça arttığı görüldü. Erkek bebeklerde mortalite oranı daha yüksekti. Bebeklerin 48. saatte yapılan ekokardiyografik inceleme sonrasında 117'sinde (%58,5 'inde) PDA tespit edildi. Patent DA tespit edilen 117 bebeğin, PDA çapına göre 8'i (%4) küçük PDA'lı (0-1,5 mm), 34'ü (%17) orta PDA'lı (1,5-2,5 mm) ve 75'i (%37,5) ise geniş PDA'lı (>2.5 mm) idi. Çalışmamızda PDA sıklığı % 58,5 (117 bebek) ile 2010 NICHD verilerine göre %47 olarak belirtilen PDA insidansından yüksekti. Bu durum yüksek rakıma bağlı oksijen basıncının düşük olmasına bağlandı. Patent duktus arteriyozus sıklığı prematüre bebeklerde doğum ağırlığı ve haftası azaldıkça arttığı görüldü. Tüm izlemler boyunca HAPDA olduğu tespit edilen ve PDA kapatma tedavisi verilen 114 bebeğin 86'sında (%72,8) PDA kapandı, kapanmayan 28 bebekten 21 tanesine (%10,5) de cerrahi ligasyon uygulandı. Hemodinamik anlamlı PDA medikal kapatma tedavisine yanıtının oral ibuprofen ve intravenöz parasetamol gruplarında benzer olduğu ve kapanma oranlarının literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Hemodinamik anlamlı PDA kapatma tedavisi alan tüm hastalarda doğum ağırlığı ve gestasyon haftası için tedaviden fayda gördüğü bir eşik değeri bulmak amacıyla ROC eğrisi yaptık. 0,671 duyarlılık ve 0,539 seçicilikte gestasyon haftası için eşik değeri 27,50 hafta , 0,647 duyarlılık ve 0,522 seçicilikte doğum ağırlığı için eşik değeri 842,50 gr olarak bulundu. Bu eşik değerlerinin duyarlılık ve seçicilikleri istenen seviyelerde idi. Bu sonucun kapatma tedavisinden fayda görme noktasında öngörü sağlayacağı ve 27,5 hafta veya 842,50 gr altındaki bebeklerde PDA'nın

tedaviye dirençli olabileceği kanısındayız. Literatürde tedavi başarısızlığı için doğum haftasının ve doğum kilosunun düşük olmasının önemli olduğu literatürde bildirilmektedir, ancak literatürü taradığımızda eşik değer belirtilen bir çalışma bulunmamaktadır.

Sonuç: Ülkemizde, artan morbidite oranlarını önlemek için öncelikli olarak yapılması gereken mevcut koşullarda morbidite sıklığının bulunması, risk faktörlerinin ortaya konmasıdır. Çalışmamız, morbiditelerin önlenmesinde ilk adım olan epidemiyolojik veriyi bölgemiz açısından ayrıntılı olarak ortaya çıkarmıştır. Bundan sonraki hedefimiz belirlenen risk faktörlerine yönelik teşhis ve tedavi yöntemlerinin takip edilmesi ve uygulanması olmalıdır.

Anahtar Sözcükler: İleri derecede düşük doğum ağırlıklı preterm bebekler, prematürite, morbidite, mortalite, patent duktus arteriyozus, yüksek rakım

ABSTRACT

Retrospective Analysis of Mortality and Morbidity Data of High-Grade Low Birth Weight Infants Followed by Our Newborn Intensive Care Unit between 2014-2017

Introduction and Purpose: The increase in the number of technologically advanced care and the increase in the survival rate of infants with very low birth weight have brought about more morbidity. In this study, prematurity problems such as respiratory distress syndrome (RDS), bronchopulmonary dysplasia (BPD), necrotizing enterocolitis (NEC), premature retinopathy (ROP), intracranial hemorrhage (IKK) and patent ductus arteriosus (PDA) which are important causes of mortality and morbidity in premature infants are evaluated; risk factors, demographic data, clinical findings, and interrelationships; it was also aimed to investigate the relationship of patent ductus arteriosus to high altitude.

Material and Method: Between August 2013 and October 2017, 200 extremely low birth weight preterm infants born , <32 weeks and <1250 gr, in our hospital were included in this retrospective study. According to the gestational week ,three (23-26, 27-28, 29-32 weeks) birth weight were divided into three groups (<750 gr, 750-1000 gr, 1000-1250 gr). The demographic characteristics of our patients, perinatal risk factors, clinical findings and morbidities were recorded, and the relationship between these data and the morbidity was examined. Same time; The relationship between these data and the gestational week and birth weight was also studied. Echocardiographic investigations were done on 48th hour and 5th day of infants and intravenous paracetamol treatments were given to patients with oral ibuprofen, oral or ibuprofen contraindications to those who were in HAPDA. The relationship between the effectiveness of the drugs, their superiority and their preterm neonatal problems was evaluated according to gestational week and birth weight groups, The relationship between arteriosus and high altitude was investigated. Surgical ligation was performed for patients who did not benefit from medical closure therapy.

Results: BPD occurred in 50% (84 infants) of the 200 preterm infants studied, ROP in 19.5% (33 infants), NEC in 18% (36 infants) and ICF in 5% (10 infants). Of the 84 babies who developed BPD, 13 (15.9%) were mild, 44 (53.7%) were moderate and 27 (30.5%) were severe BPD. Of 36 infants who developed NEK, 2 (5,2%) were stage 1, 19 (52,8%) were stage 2 and 15 (41,7%) were stage 3 NEC. Of these babies, 4 (11.1%) were operated on NEC, and 1 (2.7%) planned operation was exe on day 9 without opere. Of the 10 babies who developed IKK, 3 (30%) were stage 1, 4 (40%) stage 2, 1 (10%) stage 3 and 2 (20%) stage 4. Of the 33 infants who developed ROP, 16 (48.5%) were stage 2, 17 (51.5%) were stage 3 and 33 (100%) laser photocoagulation was performed. The mortality rate in our study was 24% (48 babies). Compared with our two-year data published in 2013, our center's mortality rates fell significantly and were similar to those in the developed centers in similar proportions to the literature. It was seen that the mortality rates increased with birth weight and week. The mortality rate was higher in male infants. After 48 hours of echocardiographic examination of the infants, PDA was detected in 117 (58.5% inde). Of the 117 babies identified in the patent, 8 PDA (4%) PDA (0-1,5 mm), 34 PDA (1.5-2.5 mm)) and 75 (37.5%) were with large PDA (> 2.5 mm). The frequency of PDA in our study was higher than the PDA incidence of 58.5% (117 babies) and 47% according to 2010 NICHD data. This is due to the low rate of high oxygen pressure. The frequency of patent ductus arteriosus was found to be increased in premature babies as the birth weight and the week decreased. In all of the follow-ups, surgical ligation was applied to 21 (10.5%) out of 28 unblocked infants who closed the PDA in 86 (72.8%) of 114 babies who were found to be hemodynamic significant PDA and who had PDA closure treatment. It was observed that the response to haemodynamic PDA medical closure treatment was similar in the oral ibuprofen and intravenous paracetamol groups and that the closure rates were compatible with the literature.

We performed a ROC curve to find a threshold value for treatment benefit for birth weight and gestational week in all patients who received hemodynamic significant PDA occlusion therapy. The threshold value for gestation week was 0.757 sensitivity and 0.539 sensitivity, and the threshold value for birth weight was found to be 842,50 gr for 27,50 weeks, 0,647 sensitivity and 0,522 selectivity. The

sensitivity and selectivity of these thresholds were of the desired levels. We believe that this result will provide a benefit in terms of benefit from closure therapy and that the PDA may be resistant to treatment in infants under 27.5 weeks or 842.50 g. It is reported in the literature that it is important that the birth week and birth weight are low for treatment failure, but, there is no study with a threshold value when we search the literature.

Conclusion: In our country, the prevalence of morbidity in the current conditions which need to be done primarily to prevent increasing morbidity rates is to determine the risk factors. Our study revealed in detail the epidemiological data, which is the first step in prevention of morbidities, in terms of our region. The aim of our next goal should be to follow and implement diagnostic and therapeutic methods for identified risk factors.

Keywords: Extremely low birth weight preterm infants, prematurity, morbidity, mortality, patent ductus arteriosus , high altitude

.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Neonatoloji ilk kez Schaffer tarafından 1960 yılında tanımlanmış; 1975 yılında ABD'de yan dal olarak kabul edilmiştir. Yenidoğan yoğun bakımı konusunda 1960 ve 70'lerde meydana gelen teknolojik gelişmeler preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sağkalımını belirgin olarak artırmıştır. Solunum güçlüğü sendromu (RDS) tedavisinde ekzojen surfaktan kullanımı ilk kez 1980' de önerilmiştir. Surfaktan replasman tedavisi Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından 1992'de onaylanmış; Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) tarafından ise ancak 1999 yılında tanınmıştır. Antenatal steroid kullanımı Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institute of Health, NIH) tarafından 1994'te tanımlanmış, 1995 yılında kullanımı yaygınlaşmıştır. Surfaktan ve antenatal steroid tedavileri neonatolojide bir çığır açarak ADDA preterm bebeklerin yaşama şansını artırmıştır (1-3)

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 ADDA bebeklerin artmış yaşama oranları daha fazla morbiditeyi de beraberinde getirmiştir (2). Prematüre bebeklerde bu morbiditelerin ve mortalitenin önemli nedenlerinden biri de patent duktus arteriyozus (PDA)'dır (3).

Patent duktus arteriyozus fetal yaşamda açık bulunan ancak postnatal kapanması gereken, pulmoner arterle aort arasında yerleşim gösteren vasküler anatomik bir yapıdır. Duktusun yaşamın ilk 72 saatinden sonra hala kapanmamış olması Patent Duktus Arteriyozus (PDA) olarak tanımlanır. Patent duktus arteriosus için bilinen en önemli iki risk faktörü erken gebelik haftası ve düşük doğum ağırlığıdır. Bu nedenle ADDA preterm bebeklerde sık görülen bir sorundur (1). Fetal yaşamdan postnatal yaşama geçişte neonatal dönemde yaşanan hemodinamik ve biyokimyasal değişimler sonucunda duktus ilk olarak fonksiyonel ve daha sonra anatomik olarak kapanır. Fonksiyonel kapanma bebeklerin %90'ında 48 saat, hemen tamamındaysa 72 saat içinde tamamlanır. Anatomik kapanma ise duktus arteriyozustaki hücre ölümü ve buna eşlik eden fibrozis sonucu 2-3 hafta içinde

DA'un ligamentum arteriyozusa dönüşmesiyle sonlanır. Duktusun postnatal kapanmasına etki eden en önemli faktörler, pulmoner dolaşımın artması sonucu yükselen parsiyel arteriel O2 basıncı (PaO2) ile prostaglandin E2 (PGE2) düzeyindeki azalmadır. Duktusun açık kalmasında ise bir çok faktörün (RDS, hipoksi, sepsis vb) rol aldığı bilinmektedir. Sonuç olarak prematüriteden kaynaklanan dezavantajla birlikte duktus arteriyozusun (DA) postnatal devamlılığı duktusu dilate ve konstrikte edici güçlerin arasındaki dengeye bağlıdır (4).

Patent duktus arteriyozus, soldan sağa şanta neden olarak intraventriküler kanama (İVK), nekrotizan enterokolit (NEK), kronik akciğer hastalığı (KAH) ve ölüm sıklığını artırabilir. Bu hastalarda duktusun farmakolojik ya da cerrahi yolla kapatılması mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde azaltmaktadır (3). Günümüzde duktusun kapatılması için kullanılan etkin farmakolojik ajanlar bulunmaktadır. Siklooksijenaz (COX) inhibitörleri (indometazin, ibuprofen) intrauterin hayatta duktal açıklığı sağlayan prostaglandin (PG) sentezini COX 1 ve 2' yi inhibe etmek yoluyla azaltarak, duktusun kasılmasını ve kapanmasını uyarırlar. Patent DA'da indometazin veya ibuprofen ilk seçenek tedavi yaklaşımıdır. İntravenöz indometazin ve ibuprofen uygulamaları sonrasında duktusun kapanma oranları benzerdir. Fakat her iki ajanın potansiyel yan etkileri mevcuttur. İndometazin intrakranial kanama (İKK) riskini azaltır; ibuprofenin NEK ve geçici renal yetmezlik riski daha düşüktür (4). Her iki ajanın prematüre retinopatisi (ROP), sepsis, cerrahi ligasyon oranı, hastanede kalış süresi veya mortalite üzerine etkileri benzerdir (5). İndometazinin olası yan etkileri; geçici renal bozukluk, gastrointestinal kanama, fokal gastrointestinal perforasyondur. İndometazin PG bağımlı renal, mezenterik ve serebral kan akımını, dolayısıyla serebral oksijenizasyonu azaltır, trombosit adezyonunu bozar. İlk doz indometazinden sonra kreatin klirensinde azalma ve oligüri sık görülen komplikasyonlardır.

Kanıtlanmış ya da şüpheli sepsis, aktif kanama (özellikle intrakranial ya da gastrointestinal), trombositopeni (<50.000/mm3) ve /veya koagülasyon bozukluğu, şüpheli ya da kesin NEK , renal yetmezlik (idrar çıkışı <0.6 ml/kg/saat, kreatinin >1.6 mg/dl), gastrointestinal / renal anomali, duktus bağımlı konjenital kalp hastalığı gibi kontrendikasyonlar COX inhibitörlerinin kullanımını kısıtlamaktadır.

Üçüncü tedavi seçeneği ise nonselektif COX inhibitörü parasetamoldür. İlk olarak, tedaviye rağmen kapanmayan veya siklooksijenaz inhibitörlerinin kontrendike olduğu bebeklerde kullanılmış, %90'nın üzerinde duktal kapanma gözlenmiştir (6,7). Bu çalışmada, Atatürk Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ağustos 2013 ve Ekim 2017 tarihleri arasında ≤32 hafta ve <1250 gr doğan, ADDA prematüre bebek tanısı ile yatırılıp takip ve tedavisi yapılan bebeklerin prenatal, natal, postnatal sorunları ve demografik özellikleri retrospektif olarak değerlendirilerek; 48. saat ve 5. gün ekokardiyografik incelemeleri yapılıp HAPDA olanlara oral ibuprofen, oral alamayan ya da ibuprofen kontrendike olanlara intravenöz parasetamol tedavileri verilerek etkinlikleri, birbirlerine üstünlükleri ve preterm yenidoğanların sorunları ile aralarındaki korelasyon değerlendirilmek istendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prematüritenin Tanımı

Normal gebelik (gestasyon) süresi, annenin son adet kanamasının ilk gününden

doğuma kadar geçen süredir. Bu süre normalde 37 ile 42 hafta arasındadır. Yenidoğan bebekler gebelik haftasına göre preterm, term ve postterm olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Term ya da miadında doğan yenidoğanlar, bu süreyi tamamlayarak dünyaya gelmiş bebeklerdir (4). Otuz yedi haftayı tamamlamadan doğan 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. Prematüre bebekler doğum haftasına ve doğum ağırlığına göre sınıflandırılmıştır (5, 6).

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 belirlenmesinde annenin son adet tarihi, fetal ultrasonografi ve yenidoğan bebekte bakılan Yeni-Ballard skorlama yöntemi kullanılmaktadır. Son adet tarihi, düzenli menstrüel siklusu olan bir annenin gebelik tarihinin saptanmasında kesin bir yöntemdir. Belirsizlik durumlarında özellikle ilk trimesterde yapılan ultrasonografi etkin ve doğru tahminde bulunabilir. Son adet tarihi bilinmeyen ve ilk trimesterda USG yapılamadığı durumlarda Yeni-Ballard

skorlama yöntemi, bebek doğduktan sonra yapılan ve günümüzde en yaygın kabul gören postnatal gebelik yaşı belirleme yöntemidir (7) Bu skorlama ile 20-44 hafta arasındaki bebeklerin gestasyonel yaşı saptanabilmektedir. Gestasyonel 26 hafta ve daha küçük bebeklere ilk 12 saatte, 26 haftanın üzerindekilere ise 96. saate kadar uygulanabilmektedir. Altı fizik ve altı nöromusküler kriterden oluşur. Elde edilen skora göre o bebeğin gebelik haftası belirlenir (8).

2.2. İnsidans ve Mortalite

Dünya çapında, erken doğum oranının yaklaşık %11 olduğu tahmin edilmektedir (184 ülke arasında Afrika'nın bazı bölgelerinde %18 iken, Avrupa'nın bazı bölgelerinde %5). Her yıl yaklaşık 15 milyon çocuk preterm doğar (12-18 milyon) ve bu sayı yükselmektedir (9, 10). Türkiye'de ise her yıl 1 milyon 500 bin canlı doğum gerçekleşmekte ve bunların %10'unu (150000) prematüre bebekler oluşturmaktadır (11).

Son yıllarda tıbbi ve teknolojik alanlardaki gelişmeler; yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin kalitesinin artmasına ve gestasyon haftası gitgide daha düşük olan preterm bebeklerin yaşatılmasına sebep olmuştur. Yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler nedeniyle de çoğul gebelik ve erken doğum oranları artmıştır. Bu erken doğumların, %84'ü 32-36 gebelik haftasında, %10'u 28-32. gebelik haftasında ve %5'ise 28. gebelik haftasından öncedir. (12).

Dünyada bebek ölümleri içerisinde yenidoğan ölümleri üçte iki kuralına uymakta, bebek ölümlerinin üçte ikisi ilk ayda, ilk aydaki ölümlerin üçte ikisi ilk haftada, ilk haftadaki ölümlerin de üçte ikisi ilk günde olmaktadır (13). Beş yaş altı çocuk ölümlerinin %38'i yenidoğan dönemindedir. Prematürite ve düşük doğum ağırlığı %28'lik oranla en önemli yenidoğan mortalite nedenidir (14).

Özellikle son 10 yılda neonatolojideki hızlı gelişmeler, teknik olanakların gelişmesi, bilgi ve deneyim birikimi ile önceleri 28 hafta olan dış ortamda yaşayabilme sınırı 24 haftaya, hatta son yıllarda 22 haftaya kadar düşmüştür. Bugün 500 g olarak bilinen yaşayabilmek için en düşük ağırlık sınırının da daha aşağı

çekilmesi olasıdır. Bu gelişmeler neticesinde prematüriteye bağlı mortalite ve morbidite artmıştır (15).

2.3. Preterm Doğum Etyolojisi

Prematürite, intrauterin gelişme geriliği ve düşük sosyoekonomik durum arasında güçlü bir korelasyon mevcuttur (16). Gelişmiş ülkelerde preterm doğumların nedeni % 40-45 oranında preterm eylem, %25-40'ı EMR, %30-35'i tıbbi gerekliliktir. Tıbbi gereklilikler sıklıkla preeklampsi, eklampsi ve intrauterin büyüme geriliğidir. (14). Prematüre doğumda etiyoloji multifaktöriyeldir (16) (Tablo 1).

Tablo 1. Preterm Doğumun Saptanabilen Nedenleri (16)

FETAL
Fetal distres Çoğul gebelik Eritroblastosis fetalis Non immün hidrops
PLASENTAL
Plasental disfonksiyon Plasenta previa Abruptio plasenta
UTERİN
Uterus anomalileri İnkompetan serviks (Prematüre dilatasyon)
MATERNAL
Preeklempsi Kronik medikal hastalıklar (Siyanotik kalp hastalığı, renal hastalık) Enfeksiyon (Listeria monositogenez, Grup B streptokok, idrar yolu enfeksiyonu, bakteryel vajinozis, koryoamnionit) Madde kullanımı (kokain,sigara) Sık doğum Anne yaşının <17, >35 olması
DİĞER
Erken membran rüptürü Polihidroamnios İatrojenik Travma Düşük sosyoekonomik-kültür düzeyi

2.4. Prematüre Bebeklerin Sorunları

Term bebeklerle karşılaştırıldığında preterm bebeklerde mortalite ve morbiditenin daha yüksek oranda görülmesinin altında yatan neden erken doğum ve immatüritelerine bağlı gelişen sorunlardır.

Prematüre bebeklerde komplikasyonlar ikiye ayrılır:

1. Yenidoğan dönemi boyunca görülen erken dönem komplikasyonlar
2. Yaşamaya devam eden ve yenidoğan yoğunbakım ünitesinden taburcu edilenlerde görülen geç dönem komplikasyonlar (17).

Komplikasyon riski immatürite derecesiyle orantılı olarak artar. (21). Prematüre bebeğin doğum odasındaki ilk stabilizasyonu çok önemlidir. Uygun yönetilen preterm bebeklerde erken dönem komplikasyon riski azalır. Erken dönem komplikasyonların artması geç dönem sekel riskini artırır.

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Çocuk Sağlığı ve Gelişimi Enstitüsü (National Institute of Child Health and Human Development, NICHD)'nün 2010 yılında yayınlanan makalesinde (doğum kilosu 401-1500 gr arası) 9575 ÇDDA bebekte görülen komplikasyonlar ve sıklıkları aşağıda belirtilmiştir (18) (Tablo 2).

Tablo 2. ÇDDA'lı Bebeklerde Görülen Komplikasyonlar (18).

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

2.4.1. Erken Dönem Komplikasyonlar

Prematüre bebeklerde yenidoğan dönemi sırasında erken dönem komplikasyon gelişme riski bebeklerin doğum haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça artar.

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

2.4.1.1. Hipotermi

Hipotermi; ölçülen rektal sıcaklığın <36,5°C, aksiller sıcaklığın <36°C olması olarak tanımlanır. Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasına göre hafif hipotermi vücut sıcaklığının 34-36°C, orta hipotermi 32-34°C, ağır veya şidetli hipotermi 32°C altında olmasıdır. Hipotermi tüm dünyada neonatal resüsitasyon sırasında karşılaşılan en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Preterm yenidoğanlar vücut yüzey alanının vücut tartısına oranla fazla olması, deri altı yağ dokusunun azlığı, kahverengi yağ dokusu ve glikojen depolarının yetersiz olması, verniks kazeozanın az olması, vazokonstriksiyon yeteneğinin sınırlı olması, epidermisin immatürasyonu ve transdermal sıvı kaybının çok olması sebebiyle term bebeklere göre hipotermiye daha yatkındırlar. Prematüre bebek her 15 dakikada 1°C kaybeder (19). Preterm bebeklerde hipotermi riski doğumdan hemen sonra en yüksektir (20).

Aşırı ısı kaybının başarılı bir şekilde engellenmesi ;yenidoğan bebeklerin yaşama şansını önemli ölçüde artırır. Bu amaçla yenidoğan bebekler nötral termal çevrede tutulmalıdır. Küçük prematüre bebeklerde termal nötral alanın alt sınırı 35 derecedir. Hipotermiyi önlemek amacıyla bebek doğar doğmaz önceden ısıtılmış radyant altına alınmalı, ıslak bırakılmadan hemen kurulanmalı, ısı kaybının 1/5'i baş kısımdan olduğundan mutlaka başlık takılmalı, prematüreler küvöze alınmalı, küvöz içinde nem oranı %50-70 arasında tutulmalıdır (21).

2.4.1.2. Solunum problemleri

1-Respiratuar distres sendromu (RDS):

Respiratuar distres sendromu; erken ve geç komplikasyonları, ADDA bebeklerin en önemli mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir (22). Respiratuar distres sendromu; prematüre bebeklerde akciğerlerin immatüritesi ve surfaktan eksikliğine bağlı olarak görülen, doğumdan hemen sonra ortaya çıkan solunum yetersizliği tablosudur. İnsidansı doğum haftası ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır. Sıklığı tüm canlı doğumlarda %1-2 iken ÇDDA bebeklerde %50'ye çıkmaktadır. Gestasyon haftası 28'in altında olan pretermlerde %60-80, 32-36 hafta arasında olanlarda %15-30, 28-32 hafta arasında olanlarda %50 oranında görülürken term bebeklerde <%1 görülür (4). Prematürite en önemli risk faktörüdür. Beyaz ırkta ve erkeklerde daha sık görülür. Maternal diabet, çoğul doğum, sezeryan (C/S) ile doğum, hızlı doğum, soğuk stres, perinatal asfiksi ve önceki doğumda erken doğum öyküsü olması RDS riskini arttıran diğer nedenlerdir. RDS riskini azaltan durumlar ise; kronik veya gebelik ile ilişkili hipertansiyonu olan gebe, maternal eroin kullanımı, uzamış membran rüptürünün olması ve antenatal kortikosteroid profilaksisi uygulanmasıdır.

Surfaktan eksikliği (azalmış üretim ve sekresyon) RDS'de akciğerlerde oluşan diffüz atelektazi, ödem ve hücre hasarının primer nedenidir. Surfaktan majör olarak dipalmitoil fosfatidilkolin (lesitin), fosfatidilgliserol, apoproteinler (surfaktan protein A,B,C,D) ve kolesterolden oluşur (23). Surfaktan tip II alveoler hücreler tarafından üretilir. 20. gestasyonel haftadan itibaren fetal akciğerde bulunur. Fakat amniyotik sıvıda 28- 32. haftalarda görülmeye başlar. Yeterli seviyeye ancak 35. gestasyonel haftada ulaşır. (24).

Klinik belirtiler doğumdan sonra dakikalar içerisinde veya ilk 4-6 saatte başlar. Bazı bebeklerde (özellikle <1000gr ADDA) intrapartum asfiksi ve ağır RDS'e bağlı doğum odasında resüsitasyon gerekebilir. Karakteristik olarak 24 saatten uzun süren taşipne, inleme, interkostal ve sternal retraksiyonlar, burun kanadı solunumu ve siyanoz görülür. Solunum sesleri normal veya azalmış olabilir; derin ispiryumda ince raller duyulabilir. Giderek siyanoz derinleşir, dispne artar; bunu hipotansiyon,

düzensiz solunum ve apne izler. Apne ve düzensiz solunum acil müdahale gerektiren bulgulardır. Vakaların çoğunda semptom ve bulgular 3. günde pik yapar ve sonrasında yavaş bir şekilde iyileşme görülür. İyileşme sürecinin başladığı spontan diürezin olması, inspire edilen oksijen ihtiyacında ve ventilatör desteğinde azalma olmasından anlaşılır. RDS ile ilişkili ölüm 2.-7. günler arasında görülür; gaz değişiminde ciddi bozukluk olan durumlarda, alveolar hava kaçaklarında (pnömotoraks, interstisyel amfizem), pulmoner hemoraji ve intraventriküler kanamaya (İVK) bağlı olarak görülebilir (25).

Tanı; klinik bulgular, radyolojik bulgular (akciğer grafisinde parankimde ince retikülogranüler görünüm ve hava bronkogramları) ve kan gazı (respiratuar ve metabolik asidoz, hiperkapni, hipoksi) ile konur. Daha ileri olgularda akciğer grafisinde yaygın atelektazi ve buzlu cam görünümü izlenebilir. Klinik ve radyolojik bulgular RDS için tipik olsa da özgün değildir. (25).

Doğumdan önce alınan önlemler RDS tedavisi kadar önemlidir. En önemli korunma gereksiz erken sezaryenin önüne geçilmesi, yüksek riskli gebelerin uygun şartlarda yenidoğan yoğun bakım ünitesine sahip olan merkezlerde izlenmesi, antenatal ve intrapartum fetal monitorizasyon yapılması ve pulmoner matürasyonun intrauterin hızlandırılmasıdır(36).

Antenatal steroid tedavisinin neonatal ölüm, RDS, intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit sıklığını, postnatal ilk 48 saat içinde sistemik enfeksiyon riskini, solunum desteği ve yoğun bakımda yatış süresini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir.

Ayrıca postnatal surfaktan tedavisi ile sinerjik etkilidir (26). Gestasyon yaşı 35 gebelik haftasını tamamlamamış (24-35 gebelik haftasında olan) ve doğumun 1 hafta içerisinde gerçekleşmesi beklenen tüm gebelere (erken doğum tehdidi, kanama, erken membran rüptürü) steroid tedavisi uygulanmalıdır. Kistik periventriküler lökomalazi riski deksametazona göre daha düşük olan betametazonun 24 saat arayla 12mg, 2 doz olarak yapılması önerilmektedir. Tedavinin en etkili olduğu dönem yapıldıktan 24 saat sonra ile 7 gün arasındadır. Fetal büyümeyi ve fetal beyinde nöronal maturasyonu etkileyebildiği için tekrarlayan dozlar önerilmemektedir (27).

Doğum sonrası RDS tedavisi, genel destek tedavisi, surfaktan tedavisi ve mekanik ventilasyon olarak özetlenebilir. (27).

Respiratuvar distres sendromunda eksik olan surfaktanın yerine konması en etkili tedavi yöntemidir. Surfaktan tedavisinin doğumdan hemen sonra (profilaktik) ya da hayatın ilk saatlerinde (erken kurtarıcı) uygulanması etkinliğini arttırır. Mortaliteyi ve hava kaçağı (pnömotoraks) riskini azalttığı gösterilmiştir fakat BPD sıklığını azaltmak üzerine etkisi yoktur. Gestasyon yaşı 27 hafta altındaki tüm bebeklere, 26-30 hafta arasındakilere ise eğer doğum odasında entübasyon gerekmişse yada anneye antenatal steroid uygulanmamışsa proflaktik verilmesi düşünülebilir. Erken kurtarma tedavisi, profilaksi almamış ve artmış oksijen gereksinimi gibi RDS kanıtı oluştuğunda uygulanmalıdır. İkinci bazen üçüncü dozlar persistan oksijen ve mekanik ventilasyon gereksinimi varlığında verilmelidir. (26).

RDS tanısı alan bebeklerin bir kısmında prematüriteye, bazılarında RDS, bazılarında ise tedaviye bağlı komplikasyonlar görülmektedir. Mekanik ventilasyona bağlı pnömoni, pnömotoraks ve pulmoner interstisiyel amfizem gelişebilir. Oksijen desteği alan bebeklerde oksijen saturasyonu %95'in altında tutulmalıdır. Yüksek konsantrasyonda oksijen ve uzun süreli mekanik ventilasyon tedavisinin prematüre retinopatisi (ROP), bronkopulmoner displazi (BPD) riskini arttırdığı ve özellikle ADDA pretermlerde İVK, PDA, hipotansiyon, nekrotizan enterokolit (NEK) ve böbrek yetmezliğine neden olabildiği gösterilmiştir (24).

2- Prematüre apnesi:

Prematüre apnesi solunumun 20 sn'den daha uzun süre durması ve/veya bradikardi (kalp tepe atımı 100/ dk altında) ve/veya hipokseminin (PaO2 <50mmHg veya SaO2 <%85) eşlik ettiği 20 sn'den daha kısa süreli solunum durması olarak tanımlanır. (28).

Apne sıklığı gebelik yaşı ile ters orantılı olarak artmaktadır. Term bebeklerde apne her zaman patolojik olarak değerlendirilmeli; enfeksiyon, asfiksi, intrakranial hemoraji, ilaca bağlı solunum depresyonu ve havayolunda obstrüksiyonla seyreden mikrognati gibi nedenler düşünülmelidir. Orta derece prematüre bebeklerde yapılan

bir çalışmada apne sıklığı 33-34 haftalarında %50 olarak saptanmıştır (29). İleri derece prematüre bebeklerin hemen hemen hepsinde apne görülür (30, 31). 24-28 gebelik hafta larında doğan prematüre bebeklerde postkonspsiyonel 38. haftaya kadar apne görülebilir.

Apne spontan soluyan veya sürekli pozitif havayolu basıncı ile desteklenen prematürelerde doğumdan sonra 2 - 3. günde belirgin hale gelir. Apneye sıklıkla bradikardi ve hipoksemi eşlik eder (32). Prematüre apnesi 28. gebelik haftasından sonra doğan prematürelerde tipik olarak postmenstrüel 37. haftada düzelir. Buna karşın 28. gebelik haftasından önce doğan prematürelerde terme kadar devam eder; fakat postmenstrüel 43. haftadan sonra apne tipik olarak devam etmez (31, 33). Apne atakları aralıklı ve hafif ise derinin (topuklar) yumuşak fiskelerle uyarılması çok defa yeterli olur. Gerekirse balon maske ile oksijenlenme sağlanmalıdır.

Prematüre apnesinde en sık kullanılan ilaçlar metilksantin grubundan kafein ve teofilindir. Bu ilaçlar solunum merkezinin aktivitesini, kemoreseptörlerin karbondioksit duyarlılığını ve diyafragma kasının impulslara duyarlılığını arttırır(4).

3-Bronkopulmoner displazi:

Bronkopulmoner displazi prematürelikle ilişkili en önemli kronik pulmoner morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir (34). Bronkopulmoner displazi için günümüzde yaygın kabul gören tanımlama ve sınıflandırma sistemi Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri “National Institue of Health” tarafından geliştirilen ve 2001 yılında yayınlanan ölçütlere dayanmaktadır (Tablo 3) (35, 36).

Tablo 3. Bronkopulmoner Displazi Tanı Ölçütleri (35, 36)

En az 28 gün >%21 O2 tedavisi		
	<32. GH	**≥32.GH**
Değerlendirme zamanı	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken	Postnatal 56. Günde veya taburculukta
Hafif BPD	Oda havası	Oda havası
Orta BPD	<%30 O2	<%30 O2
Ağır BPD	≥%30 O2 ve/veya nCPAP/PBV	≥%30 O2 ve/veya nCPAP/PBV

BPD: Bronkopulmoner displazi**, NCPAP:** Nazal CPAP "Continuous Positive Airway Pressure"**,** **PPV:** Positive pressure ventilation.

Bronkopulmoner displazi sıklığı gestasyon yaşı ile ters orantılıdır. Gestasyon yaşının yanı sıra hastalığın sıklığı altta yatan hastalık, ventilasyon süresi ve kullanılan basınçlara göre değişir (37).

Bronkopulmoner displazi, en sık RDS sonrası görülmekle birlikte konjenital kalp hastalığı, mekonyum aspirasyon sendromu, konjenital kalp hastalığı ve apne sonrası da görülebilmektedir. Etyolojide rol oynayan en önemli faktörler prematürite ve barovolutravmadır. Bunların dışında genetik yatkınlık, akciğerlerin immatüritesi, oksijen toksisitesi, aşırı sıvı yüklenmesi, malnütrisyon, infeksiyon, inflamasyon, PDA, A vitamini eksikliği ve selenyum eksikliği gibi birçok faktör rol oynamaktadır (38-40).

Semptomatik PDA da artmış BPD riski ile ilişkili bulunmuştur. Bu ilişki sıvı yüklenmesi ile açıklanmaktadır. Sol sağ şant konjestif kalp yetmezliğine, pulmoner konjesyon ve akciğer fonksiyonlarında bozulmaya yol açmaktadır. Koriyoamniyonit BPD için predispozisyon yaratır (41). Nutrisyonel yetersizlik, özellikle yetersiz protein alımının BPD oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir Postnatal enfeksiyon, genetik yatkınlık, surfaktan proteinlerinde patolojiler BPD ile ilişkilidir (35).

Klinikte obstrüktif akciğer hastalığı bulguları vardır, bronkospazm atakları olabilir. Hipoksemi, hiperkarbi ve kompanse solunumsal asidozla seyreder. Ağır olgularda pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetersizliği gelişebilir. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları olur ve büyüme geriliği artar (42, 43).

BPD tanısı öykü, klinik ve radyolojik bulgulara göre konulur. Tedavide ise, immatür akciğeri mekanik ventilasyona bağlı yüksek tidal volümlerden ve oksijen maruziyetinden koruyarak akciğer hasarını azaltmak çok önemlidir. Mekanik ventilasyonda yeterli gaz değişimini sağlayan minimum basınçlar ve volümler kullanmaya özen gösterilmelidir. (44). Güncel kanıtlara göre eğilim prematürelerde oksijen satürasyonunu %90-95 arasında tutacak şekilde oksijen desteği sağlanması yönündedir. BPD'li infant terme ulaştığında ve olgun retinal vaskülarizasyon tamamlandığında hedef oksijen satürasyonunun >%95 tutulması önerilmektedir (45).

Beslenme BPD tanılı infantların artmış enerji ihtiyacını karşılamalı ve uygun büyümeyi sağlamalıdır. Toplam enerji ihtiyacı bazı bebeklerde 150 kcal/kg/gün'e ve protein desteği de 3,5-4 gr/kg/gün'e kadar artırılabilir (46).

2.5.1.3. Prematüre Retinopatisi

Prematüre retinopatisi (ROP) retinal vaskülarizasyonu tamamlanmamış preterm infantların retinasında görülen gelişimsel proliferatif vasküler bir bozukluktur; ROP insidansı ve ağırlığı gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır. (47). Temel neden retinanın tamamlanmamış vaskülarizasyonudur. (48).

Prematüre retinopatisinin gelişiminde en önemli risk faktörü prematüritedir. Multivaryant analizlerde düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyon yaşı, 1 haftadan uzun süren MV, surfaktan tedavisi, yüksek kan transfüzyon volümü, hiperglisemi ve insülin tedavisi bağımsız olarak daha yüksek prematüre retinopatisi ile ilişkili bulunmuştur (49, 50). Yapılan çalışmalar uzun süre yüksek oksijen kullanımının ROP ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Diğer olası risk faktörleri; sepsis, asidoz, İVK, BPD, PDA, sistemik mantar enfeksiyonları ve prematüre anemisi için erken eritropoetin tedavisidir (51, 52)

Prematüre Retinaopatisi İçin Uluslarası Sınıflama (The International Classification for Retinopathy of Prematurity: ICROP)'da 4 bulgu değerlendirilmektedir: zon, evre, uzanım ve plus (53)

Hastalığın Yerleşimi (zon)

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

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

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

Hastalığın evresi

Evre 1: Erken periferik vazoproliferasyon oluşur; vasküler ve avasküler retina arasında demarkasyon hattı meydana gelir.

Evre 2: Demarkasyon hattı daha belirgin olur. Sekonder dilatasyon, arka kutupta damarların kıvrımlandığı görülür.

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

Evre 4: Subtotal retina dekolmanı (A: Makulayı içermeyen, B: Makulayı İçeren)

Evre 5: Total retina dekolmanı vardır.

Uzanım

Hastalığın uzanımı retina yüzeyinin saat kadranındakine benzer şekilde 30º'lik açılara bölünmesi ile tanımlanır.

Plus

Plus hastalığı retinanın arka polündeki retinal venüllerin ve arteriollerin kıvrımlanması ve dilatasyonu ile karakterizedir. Plus hastalığının gelişimi kaygı verici bir klinik bulgudur ve sıklıkla hızlı retina dekolmanına gidişi gösterir.

Evre 1 ve 2 ROP tanılı pretermlerin çoğunda spontan regresyon görülür. Evre 3'te regresyon olabilir veya Evre 4-5'e ilerleyebilir. Retina dekolmanı olduktan sonra cerrahiden sonra bile prognoz kötüdür fakat bir miktar görme korunabilir (48).

Prematüre retinopatisinin gidişatı postnatal yaştan çok postmenstrüel yaş ile koreledir. Prematüre retinopatisi tipik olarak yaklaşık 34. postmenstrüel yaşta başlar, fakat 30-32 hafta kadar daha erken de görülebilir (54). 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) 2013 yılı klavuzunda ≤1500 gr veya gestasyon yaşı 30 haftanın altında olan tüm prematürelerin retinopati açısından değerlendirilmesi zorunludur. 1500-2000 gr arasında olan veya gestasyon yaşı >30 hafta olan preterm bebeklerin klinisyenler tarafından ROP riskini artıran durumların varlığında retinopati muayenesinin yapılmasını önermektedir (53).

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 (53, 55).

En önemli korunma prematüritenin önlenmesidir. Hedef oksijen saturasyonlarının ayarlanması ile mortalite, BPD ve nörolojik sekel riskini artırmadan ağır ROP sıklığının azaltılabileceği öne sürülmüştür (48). 28. gestasyonel haftadan önce doğan preterm bebeklerde, oksijen saturasyon hedefleri %87-97 yerine %85-93 olarak alındığında ağır retinopati sıklığının azaldığı gösterilmiştir (17). Ancak tek başına oksijen düzeylerinin sıkı monitorizasyonu ROP'un kontrol altına alınmasında yeterli değildir (56).

Lazer fotokoagulasyon tercih edilen tedavi yöntemidir (75). Son yıllarda anti VEGF monoklonal antikor tedavisiyle olumlu sonuçlar alınmıştır. (53).

2.5.1.4. Germinal Matriks Kanaması/Intraventriküler Kanama

Subependimal veya germinal matriks kanaması olarak ta bilinen intraventriküler kanama (İVK) preterm bebeklerde beyin hasarının önemli bir nedenidir. İVK, komplikasyonları (periventriküler hemorajik infarkt, posthemorajik hidrosefali) ve sıklıkla eşlik eden sorunlar (periventriküler lökomalazi (PVL), serebellar kanama), preterm bebeklerde mortalite, morbidite ve uzun dönem nörogelişimsel sorunların önemli belirleyicileridir. Prematüre bebeklerde, kanamanın başlangıç yeri subependimal germinal matrikstir.

İntraventriküler kanama USG incelemesine göre; kanamanın ağırlığı, kanamanın germinal matriks bölgesine sınırlı olup olmamasına ve bitişikteki ventriküler sisteme veya beyaz cevhere uzanım gösterip göstermemesine göre derecelendirilir (57):

Grade 1: Germinal matriks bölgesine sınırlı kanama

Grade 2: İVK lateral ventrikül volümünün %50 veya daha azını doldurur.

Grade 3: İVK lateral ventrikül volümünün %50'sinden fazlasını doldurur.

Grade 4: Geniş İVK ile aynı tarafta periventriküler beyaz cevherde hemorajik enfarkt vardır.

Grade 1 hafif, grade 2 orta ve grade 3-4 ağır İVK'ye karşılık gelir; İVK, unilateral-bilateral ve simetrik-asimetrik olarak görülebilir.

İntraventriküler kanama görülme sıklığı doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş azaldıkça artar. En sık; gestasyon yaşı <32 hafta veya doğum ağırlığı <1500 gr preterm bebeklerde görülür. 500-750 gr olarak doğanlarda %60-70, 1000-1500 gr doğan prematür yenidoğanlarda %10-20 oranında İVK görülür(58). İVK için risk faktörleri:

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

2. Neonatal ve postnatal: Prematürite, koagülasyon anormallikleri, respiratuar distres, hipotansiyon, hipoksi, hiperkarbi
3. Doğum eylemi ve travay: Doğum şekli, makat geliş ve intrapartum asfiksi olarak sayılabilir (59, 60).

Preterm bebeklerde İVK'ların hemen hemen tümü postnatal ilk 5 günde oluşur. (61). Bir seride doğumdan kısa bir süre sonra ard arda USG ile takip edilen doğum ağırlığı <1750 gr olan pretermlerde İVK vakalarının %20'sinin postnatal ilk 1 saatte gerçekleştiği tespit edilmiştir (62).

İntraventriküler hemoraji tanısında kraniyal ultrasonografi (USG) kullanılmaktadır. Manyetik rezonans incelemenin beyaz cevher hasarını ve peteşiyal kanamaları göstermede üstün olduğu bilinmektedir. Fakat kullanım ve ulaşım zorluğu nedeniyle bebekler terme ulaştıklarında veya daha sonra kontrol amaçlı çekilmesi önerilmektedir. Taşınabilir, ucuz, noninvaziv bir yöntem olması nedeniyle ultrasonografi ilk tercihtir (57). İVK vakalarının 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 önerilerine göre rutin USG görüntülemesi <30 gestasyon haftası olan tüm prematüre bebeklere yapılmalıdır. Bu görüntüleme yaşamın 7 ile 14. günü arasında yapılmalı ve postmenstrüel 36-40. haftada ise tekrarlanmalıdır. Ayrıca USG görüntülemesi anormal klinik bulguları, ağır hastalığı ve diğer majör risk faktörleri olan bebeklerde de yapılmalıdır (63). İVK 30-34 gebelik haftalarındaki prematürelerde de görülebilir (64).

İntraventriküler kanama tedavisi destek tedavisidir; birincil amaç preterm bebeği İVK gelişiminden korumak olmalıdır. İVK'yi önlemede en etkili yöntem preterm doğumların önlenmesidir. Preterm doğum kaçınılmaz ise prenatal ve doğum odasındaki müdahaleler intraventriküler hemoraji riskini azaltabilir. Bebeklerin uygun merkezlerde doğumunun gerçekleşmesi için anne karnında transfer edilmeleri (maternal transport) intraventriküler hemorajinin önlenmesinde önemlidir. Bunun dışında antenatal steroid tedavisi genel mortaliteyi ve İVK sıklığını azalttığı bir metaanalizde gösterilmiş tek yöntemdir. (65).

Doğum şeklinin ağır İVK riski üzerine etkisi gözükmemektedir. Yapılan bir çalışmada vajinal doğum ile sezaryen doğum arasında İVH insidansı açısından bir fark görülmemiştir (66).

2.5.1.5. Nekrotizan Enterokolit

Nekrotizan enterokolit, özefagustan rektuma kadar gastrointestinal sistemin (GİS) herhangi bir bölümünü ama primer olarak terminal ileum ve kolonu, barsak duvarının tüm katlarını tutabilen, fokal ülserasyon ve nekrozla giden en sık preterm bebekler olmak üzere tüm yenidoğanları etkileyebilen, nedeni, risk faktörleri, tedavisi hala tartışmalı olan en sık görülen gastrointestinal sistem acilidir (67). Prematürite en önemli risk faktörüdür. Gestasyonel yaş azaldıkça NEK insidansı artmaktadır. Nekrotizan enterokolit 1000 canlı doğumda %1-3 oranında görülür ve <1500gr prematüre bebeklerde insidansı % 6-7 'dir.(68)

Nekrotizan enterokolit patogenezi net olarak bilinmemektedir (69). Patogenezde suçlanan faktörler: prematürite, barsak bakterilerinin aşırı çoğalması, süt ile beslenme, bozulmuş mukozal savunma, intestinal mukozal hasara neden olan ilaçların kullanımıdır (70).

Nekrotizan enterokolit'li infantların çoğunda aşikar bir hipoksik-iskemik durum olmasa da gastrointestinal yolun iskemisinin NEK gelişimine major bir katkısı olduğu düşünülmektedir. Dolaşım bozukluğu yaparak; perinatal asfiksi (71), rekürren apne, ağır RDS'ye bağlı hipoksi, hipotansiyon, konjenital kalp hastalığı (72), patent duktus arteriyozus, kalp yetmezliği, umbilikal arteriyal kateterizasyon, anemi, polisitemi (73), eritrosit transfüzyonu (74), ve kan değişimi (75) NEK patogenezinde suçlanan diğer faktörlerdir. Term bebeklerde NEK genellikle konjenital kalp hastalığı, perinatal asfiksi, polisitemi, sepsis ve solunum problemleri gibi predispozisyon yaratan durumların varlığında görülebilir.

Nekrotizan enterokolit gelişen olguların %90'nından fazlası enteral beslenen bebekler olmakla birlikte hiç beslenmemiş bebeklerde de görülebilmektedir (76).

2013'te yapılan bir metaanalizde enteral beslenmenin başlanmasının geciktirilmesiyle NEK riskinde azalma olmadığı ve tam enteral beslenmeye geçişte

gecikme olduğu gösterilmiştir (77). Aynı zamanda minimal enteral beslenme / trofik beslenmenin NEK insidansında artışa neden olmadığı da gösterilmiştir (70).

Anne sütü formül mama ile karşılaştırıldığında preterm bebeklerde NEK'ten korumada daha etkilidir.

Bununla birlikte uzun süre yoğun bakımda kalan ve sayısız antibiyotiklere maruz kalan bu prematüre bebeklerde patojen bakterilerin kolonizasyonu kaçınılmazdır. Ancak NEK ile herhangibir mikroorganizma arasında nedensel ilişki gösterilememiştir (14, 78).

Nekrotizan enterokolit gelişen preterm bebeklerin çoğu sağlıklı, iyi beslenen ve büyümekte olan bebeklerdir. Gastrik retansiyon ile birlikte beslenme intoleransı olması sıklıkla ilk belirtidir. Semptomların başlangıç zamanları değişiklik gösterir ve gestasyon yaşı ile ters orantılıdır (79, 80). Vakaların %25'i doğumdan sonraki 30 günde görülmektedir. Bu süre üç aya kadar uzayabilir. Gestasyon yaşı 26 haftadan küçük bebeklerde başlangıç zamanı ortalama 23 gün iken gestasyon yaşı 31 haftadan büyük preterm bebeklerde ise ortalama 11 gündür.

Nekrotizan enterokolit klinikte sistemik ve gastrointestinal sisteme ait bulgularla ortaya çıkar. Gastrointestinal sisteme özgü bulgular beslenme intoleransı, safralı kusma, abdominal distansiyon ve kanlı defekasyondur. Sistemik bulgular ısı düzensizliği, apne ve hiperbilirubinemiden letarji, dolaşım bozukluğu, septik şok ve ölüme kadar değişiklik gösterebilir. Fizik muayenede batında hassasiyet, bağırsak seslerinde azalma, karın duvarında renk değişikliği görülebilir. Laboratuar bulguları sepsisle benzerdir. Direkt batın grafisinde bağırsak duvarında gaz varlığını gösteren pnömatozis intestinalis NEK'in patognomonik bulgusudur (81). Klinik pratikte modifiye Bell evreleme kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 4) (82).

Tablo 4. Nekrotizan Enterokolitte Modifiye Bell Kriterlerine Göre Sınıflama (82)

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

Nekrotizan enterokolitten şüphelenildiği zaman medikal tedavi geciktirilmeden başlanmalıdır. Medikal tedavi destek tedavisi, antibiotik tedavisi, yakın laboratuar ve radyolojik takipten oluşur.

Destek tedavisinde infantın beslenmesi kesilmeli, nazogastrik drenaja alınmalı, üçüncü boşluk kayıpları sıvı replasmanıyla 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 kültür için örnekler alındıktan sonra geniş spektrumlu antibiyoterapi hemen başlanmalıdır. NEK'li bebeklerin %20 - 30'unda eş zamanlı bakteriyemi de olduğundan dolayı, geç neonatal sepsise yönelik geniş spektrumlu antibiyoterapi başlanmalıdır. (83).

Barsak duvarına doğru uzanan nekroz ve perforasyon olan infantlarda cerrahi müdahale gerekir; cerrahi müdahale ayrıca ağır peritoniti olanlarda da gerekebilir.

Peritoniti olan infantlarda tipik olarak abdominal hassasiyet ve rijidite; ve barsak duvarında ilerleyici eritematöz renk değişikliği görülür. Tekrarlanan grafilerde sabit dilate bir ansın (sentinel loop) görülmesi nekroza ve perforasyona işaret olabilir, perforasyon %20-30 oranında NEK başlangıcından itibaren ilk 48 saatte görülür (84). Cerrahi tedavi nekrotik bağırsağın rezeksiyonu ve eksternal ostomidir; rezeksiyon ve ardından primer anastomoz da yapılabilir. NEK'in mortalitesi %15-30 arasında değişmektedir; cerrahi gerektirenlerde ise %50'ye ulaşır (17).

Nekrotizan enterokolite bağlı akut ve kronik komplikasyonlar görülebilir. Akut komplikasyonlar enfeksiyöz (sepsis, menenjit, peritonit, abse oluşumu), DİC (İntestinal ve ekstraintestinal kanamaya yol açar), solunumsal ve kardiovasküler komplikasyonlar (hipotansiyon, şok ve solunum yetmezliği), metabolik komplikasyonlar (hipoglisemi ve metabolik asidoz) dır. Uzun süre TPN kullanımına bağlı sepsis, tromboz, kolestatik sarılık, metabolik kemik hastalığı, yetersiz tartı alımı görülebilir. Kronik komplikasyonlar ise striktür oluşumu, kısa barsak sendromu, enterokolik fistül, intraabdominal abse,kronik ishal ve malabsorbsiyondur (84).

2.6. Patent Duktus Arteriyozus

2.6.1. Tanım

Duktus arteriyozus desendan aortanın başlangıç kısmı ile sol pulmoner arterin proksimal kısmı arasında bulunan vasküler anatomik yapıdır. Fetal yaşamda normalde açık olan duktus arteriyozus'un postnatal yaşamda da açık kalmaya devam etmesine patent duktus arteriyozus (PDA) denir. Fetal hayat boyunca pulmoner damar direnci (PDD) yüksek olduğundan, sağ ventrikülden çıkan kanın yaklaşık %90'ı akciğerlere gitmeden DA yoluyla inen aortaya (ve plasentaya) iletilir (85, 86). Bu arteriyel yapı normalde doğumdan sonra kapanır ve bir fibröz kalıntıya dönüşerek ligamentum arteriyozus adını alır. Eğer doğum sonrası 3 ay içinde bu kapanma gerçekleşmezse PDA'dan bahsedilir.

2.6.2. İnsidans

Patent duktus arteriyozus çocuklarda konjenital kalp hastalıkları içinde ikinci en sık anomali olarak bildirilmiştir (%10-15) (81). Normal doğumlarda görülme sıklığı % 0,05 (1/2000) iken, tüm canlı doğan pretermlerde bu oran %0,8'e kadar yükselir (87). Deniz seviyesinden 4500-5000 metre yükseklikte PDA insidansının deniz seviyesine göre 30 kat daha fazla olduğu bilinmektedir (90).

2.6.3. Cinsiyet

Kızlarda erkeklere göre 2-3 kat daha fazla görülür (88).

2.6.4. Gestasyonel Yaş ve Doğum Ağırlığı

Patent duktus arteriyozus görülme sıklığı gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır. Term bebeklerde PDA'nın insidansı 100,000 canlı doğumda 57 iken, ÇDDA bebeklerdeki oran pratik olarak üçte birdir (89). PDA sıklığı; <28 hafta pretermlerde %60-70, >32 hafta pretermlerde %20, <1000 gr ADDA bebeklerde %40-55, <1500 gr bebeklerde %30 olarak belirtilmektedir. DA < 28 hafta prematürelerin %10–15'inde 1-3 gün içinde, %30'unda ise 7. günde kapanır (90).

2.6.5. PDA Genetiği

Zhu ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, torasik aort anevrizması ve PDA ile düz kas myozin ağır zincirini kodlayan MYH11 geni arasında ilişki olduğu saptanmıştır (91). 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 olduğu saptanmıştır (92, 93). Dagle ve arkadaşları ise, inflamatuar ve apoptotik yolaklarda rolü olan TRAF 1 (tumor necrosis factor receptor-associated factor) geniyle PDA arasında bağlantı olduğunu göstermiştir (86, 94, 95). PGIS (PG I_2 synthase) geninin de PDA ile ilişkili olduğu saptanmıştır (96).

2.6.6. Etyoloji

Prematüre bebeklerde duktus düz kaslarında matürasyonun tamamlanamaması, term bebeklerde matürasyona bağlı olmayan elastik doku eksikliği gibi etkenler suçlanmaktadır. Yüksek rakımdaki düşük oksijen basıncı arteriyel hipoksiye ve PDA kapanmasında gecikmeye neden olabilir (88). Patent duktus arteriyozus görülme sıklığı hamileliğinin ilk 3 ayında rubella geçiren annelerin bebeklerinde artar.

2.6.7. Embriyoloji, Anatomi ve Histoloji

Embriyolojik olarak DA altıncı sol aortik arkın distal kısmından gelişerek sol pulmoner arterin ana pulmoner arter ile birleşim yeri hizasında pulmoner artere açılır. Anatomik olarak DA pulmoner arterin sola ayrıldığı yer ile sol subklaviyen arterin birleşim yerinin hemen distalini birbirine bağlar. Tipik DA konik biçimdedir, aorta ile ilişkili kısmı geniş iken, pulmoner artere doğru olan kısmı dardır. Pulmoner arter ile kesiştigi nokta en dar yeridir. Kısa-geniş; uzun-dar; simetrik-asimetrik, düz-kıvrımlı olabilir. Çapı milimetreden santimetrelere ulaşabilir; fetal dönemde çapı desendan aortaya eşittir ve doğumdan hemen sonra genişliği yaklaşık 10 mm kadardır (97).

Histolojik olarak, DA komşu olduğu desendan aorta ve pulmoner arterden önemli ölçüde farklıdır. Her iki arteriyel yapının media tabakası dairesel dizilmiş elastik liflerden oluşmuşken, duktusun media tabakası elastik liflerden fakirdir; ağırlıklı olarak, disorganize (sirküler veya uzunlamasına dizilmeyen), sağa sola yönelmiş, yüksek hiyaluronik asit içerikli spiral şekilli düz kas hücreleri bulunur. Müsküler yapılar DA'un pulmoner arter tarafında elastik lifler aort tarafına göre daha fazladır. Bu da ilk önce pulmoner arter tarafının kapanmasının sebebi olarak görülmektedir (88). 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; bol mukoid materyal içerir, kalın ve düzensiz bir yapıya sahiptir (95). Subendotelyal tabakada küçük, ince duvarlı damarlar bulunur (88). Prematürelerde histolojik olarak yapı bozukluğu olmamakla

birlikte duktus dokusu tam olarak gelişmemiştir. Prostoglandinlere çok duyarlıyken, oksijene daha az duyarlıdır.

2.6.8. Doğum Sonrasında PDA'nın Kapanması

2.6.8.1. Fonksiyonel Kapanma

Düşük doğum ağırlığı bulunmayan term bebeklerde, doğum sonrası 12- 29. saatler arasında (ortalama 15 saat içerisinde), damar düz kaslarının kasılmaya başlaması sonucunda fonksiyonel kapanma meydana gelir. Ekokardiyografik değerlendirmeler göstermiştir ki, bu bebeklerde fonksiyonel kapanma; ilk 24 saatte %50, 48 saatte %90, ve 72 saatte %100'e yakın oranda tamamlanmaktadır. Preterm bebeklerde ise fonksiyonel kapanma gecikmekte, neredeyse tüm 30 hafta ve üstü bebeklerde 4 günü bulmaktadır.

Vazodilatör prostaglandinler (PG), fetal ve neonatal dönemde duktusun açıklığının sağlanması için önemli bir görev üstlenirler (98). Duktusun PG E_2'nin vazodilatatör etkisine duyarlılığı, diğer damarlara göre belirgin olarak daha fazladır. DA kası, kendi içinde (intramural) üretilen ve plasentadan salınarak dolaşıma verilen PG E_2 ve prostasiklin (PG I_2)'den etkilenir (97, 98). Prostoglandin E_2 bu konuda PG'lerden en önemli olanıdır ve duktal kapanmayı birçok reseptöre (EP2, EP3, EP4) etki ederek gösterir (99). 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 organlardır ve doğumla birlikte akciğerlerin havalanmasıyla PG yıkımı ciddi şekilde artar. Doğum sonrasında arterlere yüksek oksijen saturasyonlu kan pompalandığından duktusta lokal PG sentezi durur. Arteriyel oksijen satürasyonu düşük siyanotik konjenital kalp hastalıklı bebeklerde PG sentezinin devam etmesi sebebiyle duktus açıklığı uzun süre devam eder; yine yüksek rakımlarda yasayanlarda da, oksijen saturasyonu düşük olup, PDA görülme oranı yüksektir. Sonuç olarak PG düzeyi çok düşük düzeylere iner ve PG'lerin sağladığı vazodilatör etki ortadan kalkar (100, 101). Ayrıca doğum sonrasında duktus duvarındaki PGE reseptör sayısı da hızla azalır.

Doğum sonrası dönemde PDA kapanmasında diğer bir etken, doğumla beraber arteriyel Pa02'nin artmasıdır ve PaO2'deki yükselmeyle, PG'lerin düzeyindeki düşme sinerjistik etkileşir. Fetal 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) DA'tan geçmeye başlar. Bu da duktusun ciddi konstrüksiyonuna neden olur (102, 103). DA düz kas hücrelerindeki oksijene duyarlı mekanizmalar, parsiyel oksijen basıncı (paO2)'ndaki artışı algılar. Oksijendeki artışla uyarılan hücre içi mekanizmalar, hücre zarında depolarizasyona, kalsiyumun hücre içine girişine ve kontraksiyona neden olur. Gelişimsel olarak kontrol edilen potasyum kanalları, kalsiyum kanallarının açılmasını kolaylaştırır. Oksijen aynı zamanda güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1'in de salınımını indükler. Kalsiyum ve endotelin-1 fetal DA'un basal tonusunu sağlamada majör rol oynar (104, 105). Endotelin-1 de G-proteinleri yolu ile hücre içi kalsiyum düzeylerini yükseltir. Pulmoner vasküler direncin düşmesi sebebiyle duktus lümeninde kan basıncının düşmesi ve salınan kimi vazokonstrüktif ajanlar da (asetilkolin, bradikinin, endojen katekolaminler,vb) bu işlemi hızlandırır (106).

Duktus dokusunun PG'lere (vazodilatasyon) ve oksijene (konstrüksiyon) duyarlılığı gestasyonel yaşla yakından ilgilidir. Preterm bebekler PG'lerin vazodilatör etkisine çok düşük konsantrasyonlarda bile duyarlı iken, term bebekler oksijenin vazokonstrüktör etkisine hassastır. Oysa pretermlerde ancak yüksek oksijen konsantrasyonları etkili olabilmektedir.

Duktus arteriyozus ayrıca vazodilatatör etkili nitrik oksit (NO) salgılar. Hem invivo hem de invitro çalışmalarda; NO sentetaz enzimi inhibitörlerinin yenidoğanda duktusu kapatmakta olduğu gösterilmiştir (107-109).

Fetusta endojen kortizolün artmasının, DA'un PG E_2'ye duyarlılığını azalttığı rapor edilmiştir (110). Prenatal glukokortikoid uygulanmasının preterm insan ve hayvanlarda PDA sıklığını azalttığı gösterilmiştir (111). Postnatal dönemde glukokortikoid verilmesinin de PDA sıklığını azalttığı gösterilmiş olsa da glukokortikoidlerin çok fazla yan etkisinin olması sebebiyle PDA tedavisi için tercih edilmemektedir (112).

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

2.6.8.2. Anatomik Kapanma

Fonksiyonel kapanmayı 2-3 hafta içinde gerçekleşen anatomik kapanma izler. Aslında duktus arteriyozusun vazomotor regülasyonu ve kalıcı kapanışına yol açan olaylar dizisi başlangıçtaki kapanmanın kuvvetiyle ilişkilidir. DA'un anatomik kapanması önceden programlanmış bir yeniden şekillenme (remodeling) olayıdır (113).

Doğumu takiben fizyolojik kapanmanın gerçekleşmesiyle, medial tabakada oluşan hipoksiyle inflamatuar medyatörler salgılanır. Bu medyatörler duktus duvarında dejenerasyon ve fıbrozisi tetikleyerek kalıcı olacak bir yapılanmayı başlatır. Anatomik kapanma en geç 2-3 hafta içerisinde gerçekleşir ve sonuçta oluşan yapıya "ligamentum arteriosum" adı verilir (114). Eğer spontan kapanma ilk 3 ay içerisinde olursa fizyolojik PDA'dan bahsedilir. İlk 3 ay içinde kapanmayan PDA'ların daha ileride kendiliğinden kapanma oranı %0,6 hasta yılı olarak bulunmuştur. Duktus arteriyozus doğumdan sonraki ilk 8 haftada %88 spontan kapanır.

Doğum ağırlığı >1000 gr bebeklerin neredeyse tamamında (%94) PDA taburculuk dönemine kadar spontan kapanır. Spontan kapanma oranları doğum ağırlığı <1000 gr olanlarda %34, < 27 hafta bebeklerde ise %40'lardadır (113).

2.6.9. Prematüre Bebeklerdeki Farklılıklar

Prematüre bebeklerde DA'nın açık kalmasından sorumlu olduğu düşünülen etkenlerden bir tanesi; duktal kapanma için gereken hyalüronik asitin normalde son trimesterde duktal duvarda birikmesi; prematüre duktal duvardaki yetersiz hyalüronik asit düzeyinin doğumu takiben intimal yastık formasyonunda yetersizliğe yol açıp duktusun kapanmasını güçleştirmesidir.

Duktusun musküler düz kas hücrelerinin oksijenle artan kalsiyum duyarlılığı pretermlerde göreceli olarak azdır. DA yapısındaki poatasyum ve kalsiyum kanallarının immatüritesi O2'ye bağlı duktal konstrüksiyonun etkisini azaltır.

DA dokusundaki PG'lere; özellikle de PGE2'ye duyarlılık pretermlerde daha fazladır. Akciğerdeki immatüriteye bağlı olarak PG metabolizması da yavaştır. Term bebekte doğum sonrası dolaşımdaki PG düzeyleri hızlı düşerken, prematürelerde bu düşüş yavaş olur.

Pretermlerde nitrik oksit(NO) ve Endotelin-1'e artmış duyarlılık mevcuttur.

Genetik faktörler: İlerleyen gebelik haftalarıyla birlikte, O2'e bağlı konstriksiyonu düzenleyen (kalsiyum ve potasyum kanalları ve endotelin sinyal yolakları), kontraktil proteinlerin maturasyonunu sağlayan, PG ve NO sinyal yolaklarını kontrol eden genlerin ekspresyonu artar; dolayısıyla prematürelerde bu yolaklar yetersizdir. Bu durum, PG sentaz inhibitörlerine yanıtı ve DA'nın spontan kapanıp kapanmamasını da etkiler. Her ne kadar DA'nın kapanmaması prematürelikle ilişkili olsa da, her prematüre bebekte duktus açık kalmaz. Bu durum, genetik faktörlerin duktusun kapanmasındaki etkisini gösterir. Bu konudaki hedef genetik etkiler, DA düz kas hücresi, düz kas hücresi kontraktilitesi, PG sentezi, PG reseptörleri ya da hücre içi sinyalleri etkileyen genlerdeki polimorfizmlerden kaynaklanabilir (113).

Ayrıca prematürelerdeki ince duvarlı DA, 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 pretermlerde 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 (113). Ekokardiyografi ile duktusun kapanmış olmasının tespit edilmesine rağmen, 26 gestasyon haftasının altında doğan pretermlerde tekrar açılma sıklığı %23, 26-27 gebelik haftası arasında doğanlarda %9 olarak saptanmıştır (114).

2.6.10. Prematüre Bebeklerde PDA Için Risk Faktörleri

Patent duktus arteriosus için bilinen en önemli iki risk faktörü erken gebelik haftası ve düşük doğum ağırlığıdır. Perinatal asfiksi ve yüksek rakım da PDA ile ilişkilendirilmiştir. Prematürelerde PDA riskini arttırdığı bilinen ya da düşünülen diğer faktörler şunlardır:

Bebeğin klinik durumu: Otuz haftadan küçük doğup, RDS nedeniyle tedavi alan pretermlerde yaşamın 4. gününde PDA sıklığı %65'dir.

Antenatal kortikosteroidlere maruz kalamama: Glukokortikoidler DA dokusunda özellikle O2'ye duyarlılığının gelişmesinde rol oynar. Antenatal kortikosteroidlere maruz kalmamış ve/veya RDS nedeniyle surfaktan tedavisi almış prematürelerde kendiliğinden kapanma daha azdır (109).

Koryoamnionit: Koryoamnionitle PDA ilişkini inceleyen, 17,000'den fazla bebeği kapsayan 23 çalışmanın meta-analizinde, koryoamninitin PDA riskini 1.43 kat arttırdığı gösterilmiştir. Antenatal steroid kullanımı, koryoamnionitli bebeklerde PDA riskini azaltmaktadır (115). Koryoamnionit varlığı, siklooksijenaz(COX) inhibitörleri ile PDA tedavisine verilen yanıtı da azaltır (116).

Fototerapi: PDA'yı engellemek için ÇDDA bebekler fototerapş alırken, göğüs kafesine alüminyum folyo gibi "kalkan" görevi yapan koruyucuların yerleştirilmesi konusunda çalışmalar yapılmıştır (117). 2015 Cochrane meta-analizi, fototerapi sırasında göğüs korumasının, PDA gelişimini engellemede etkinliğinin ya da yararının, eldeki çalışmaların yetersizliği nedeniyle belirlenemeyeceğini belirtmektedir (118).

Doğum sonrası sıvı yönetimi: Yeni çalışmalar 170 ml/kg'dan fazla sıvı verilmesinin PDA açısından riskli olduğunu belirtmektedir (119). PDA'yı engellemek için bebeğe verilen sıvı miktarının ayarlanması konusunda her bebekte sıvı kısıtlaması önerilemez; total günlük aldığı miktar 170 ml/kg'ı aşmamalıdır.

Sepsis: Sepsisin hem PDA'nın kapanmasını geciktirme, hem farmakolojik tedaviye yanıtı azaltma, hem de kapanmış PDA'nın tekrar açılmasına sebep olma etkileri vardır.

İntrauterin büyüme geriliği: Plasental yetmezliğe bağlı gelişen artmış pulmoner kan akımı ve duktal çalma belirleyicileri SGA bebeklerde daha erken ortaya çıkmaktadır (120). Bu da, SGA prematürelerin PDA açısından daha riskli olduğunu ve ekokardiyografik değerlendirmenin erken yapılması gerektiğini göstermektedir.

Genetik faktörler: Son yıllarda yapılan çalışmalar, duktus dokusunda 4000'den fazla genin eksprese edildiğini göstermiştir. İkiz çalışmaları, tek başına genetik faktörlerin PDA gelişiminde % 12.6 oranında rol oynadığını göstermiştir (121).

İlaçlar: Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kullanılan birçok ilaç PG sentezini etkileyerek duktusun açık kalmasında etkili olabilir (122). En sık kullanılanlardan biri furosemiddir. Nitrik oksit ise, duktus dokusunda direkt vazodilatör etki gösterir; nitrogliserin ve nitroprussid NO donörü olarak DA'da vazodilatör etki yapabilir. Pulmoner HT tedavisinde kullanılan NO'nun, potansiyel olarak PDA riskini arttırma riski olsa da, klinikte NO tedavisi alan yenidoğanlarda artmış PDA oranı bildirilmemektedir. (122).

2.6.11. PDA Patofizyolojisi

Açık kalan DA'nın 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 ise azaltmaktadır. Doğumdan hemen sonra pulmoner ve sistemik vasküler dirençler birbirine yakın olduğundan PDA'nın büyüklüğünden

bağımsız olarak şant kan akım miktarı 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 ve şant sadece PDA yapısına bağlı hale gelir. İlerde pulmoner hipertansiyon gelişirse artan pulmoner vasküler direnç sebebiyle şant azalır, tersine dönebilir (Eisenmenger sendromu).

Küçük PDA'larda duktusun çapındaki darlık nedeniyle akıma yüksek direnç olur. Bu nedenle sistemik ve pulmoner dolaşım arasındaki basınç farkı yüksek olsa da, soldan-sağa şantın miktarı az olur. Orta genişlikteki PDA'larda pulmoner kan akımı normale göre 2-3 kat artar. Sol-sağ şant miktarı hem duktusun çapına, hem de vasküler dirençler arasındaki farka bağlıdır. Geniş PDA'larda ise pulmoner kan akımı çok artar ve pulmoner arter basıncı ile aort basıncı eşitlenir. Dolayısıyla kan akımının yönü ve büyüklüğü pulmoner ve sistemik vasküler dirençler arasındaki farka bağlı hale gelir. Bu nedenle PDA'daki şant "bağımlı" bir şanttır (113).

Nükleer tıp çalışmalarıyla PDA yoluyla akciğerlere giden kanın, sistemik kan akımının üç katına ulaşabileceği gösterilmiştir(123) .

2.6.11.1. Hemodinami

Artan pulmoner kan akımı sol kalbe dönen kan miktarının artmasına sebep olur. Küçük veya orta büyüklükteki PDA'larda artan bu kan akımı önemli hemodinamik değişikliklere yol açmazken, geniş PDA varlığında sol atriyum ve sol ventriküle dönen kan miktarının aşırı artması sonucu sol atriyum ve sol ventrikül basınçlarında artış meydana gelir. Zaman içerisinde sol ventrikül diyastol sonu basıncı artışına sekonder olarak sol ventrikül dilatasyonu ve ciddi sol ventrikül yetmezliği gelişir. Sol ventrikül yetmezliği geriye doğru yansıyarak pulmoner hipertansiyon ve pulmoner interstisyel ödem gelişmesine neden olduğunda sağ kalp yetmezliği de tabloya eklenebilir. Pulmoner ödem, pulmoner diffüzyon kapasitesini ve gaz alış verişini bozar, akciğer kompliansı azalır , mekanik ventilatör ve oksijen gereksiniminde artış olur (85, 124). Pulmoner vasküler dirençte de artış görülebilir. Pulmoner vasküler direncin uzun süre değişmeden kalabilmesi için çeşitli

kompansasyon mekanizmaları devreye girer, endojen katekolaminlerin artması bunların başında gelmektedir. Artan sempatik stimulasyon kalp hızını ve kontraksiyonunu artırarak miyokardiyal hipertrofi gelişimini uyarır. Kompansasyon mekanizmaları çocuklarda ve erişkinlerde etkin olarak fonksiyon görürken, yenidoğanlarda etkileri sınırlı kalabilir. Özellikle prematürelerde bu kompansasyon mekanizmaları etkin değildir. Çünkü preterm 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. Azalan sistemik kan akımına bağlı olarak distal organların perfüzyonu (renal, intestinal, hepatik) bozulur. Bu organlar, özellikle PDA genişliği arttıkça, henüz sol ventriküler fonksiyonlarında bozulma olmadan da hipoperfüzyona maruz kalabilirler.

Diğer bir etken koroner perfüzyonun devamlılığıdır. Bilindiği gibi, sol ventrikülün koroner perfüzyonu diyastol süresince meydana gelir ve aort ile intramiyokardiyal koroner arterlerin diyastol basınçları arasındaki farka bağımlıdır. Geniş PDA nedeniyle 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 kısaltıp 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 nedenini oluşturmaktadır (125).

Otuz haftadan küçük doğmuş 126 prematüre bebekte yapılan bir çalışmada, pulmoner kanaması olan bebeklerle olmayanlar karşılaştırılmış; pulmoner kanaması olanlarda PDA ortalama çapının daha büyük (2 vs 0.5 mm) ve pulmoner kan akımının daha fazla (326 vs 237 ml/kg/dakika) olduğu gösterilmiştir (126).

PDA’daki sürekli soldan-sağa şant, akciğer interstisyumunda sıvı infiltrasyonuna neden olur, bu da pulmoner mekanikleri ve alveol gelişimini bozar, MV’de kalma süresini uzatır. Preklinik çalısmalarda PDA’nın farmakolojik olarak kapatılmasının, BPD’nin ana bulgusu olan alveolarizasyonda gecikmeyi düzelttiği gösterilmiştir. (127). Son yapılan çalışmalarda profilaktik PDA ligasyonuyla PDA semptomatik olduğunda yapılan ligasyonun etkilerini karşılaştıran tek randomize kontrollü çalışmadan çıkan sonuç, erken proflaktik PDA ligasyonunun BPD gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğudur (128).

Sağlıklı, term bir bebekte beslenme sonrasında tüm ince barsak ve sağ kolonun kanlanmasını sağlayan superior mezenterik arter (SMA) kan akımında artış olur. Bu artışın amacı, bağırsağın emilim ve sindirim sırasındaki artmış metabolik gereksinimlerini karşılayabilmektir. Preterm bebeklerde mezenterik rezerv az olduğu için mezenterik kan akımı, postprandial dönemde maksimum düzeye ulaşır, PDA’daki duktal çalma SMA’daki kan akımını azaltarak, bağırsaklarda iskemi riskini arttırır. Bu da, beslenme intoleransından, NEK’e varabilen değişik kliniklerde karşımıza çıkabilir(85, 129).

Orta büyüklükte veya geniş PDA’sı olan prematüre bebeklerde mortalitenin PDA’sı olmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (85, 130).

2.6.12. 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 ekokardiyografidir (EKO).

2.6.12.1. Fizik Muayene

Hastanın klinik bulguları, soldan sağa şantın miktarına, kardiyak ve pulmoner cevaba bağlıdır. PDA prematüre bebeklerin yaklaşık üçte birinde ciddi sol-sağ şanta ve/veya kardiyak dekompansasyona neden olabilmektedir. Bu nedenle prematürelerde PDA klinik bulguları daha büyük bebeklere göre farklılıklar gösterir. PDA'nın belirtileri genellikle RDS’nin iyileşme dönemi başladığında, pulmoner damar direncinin düşmesiyle ortaya çıkar. En erken belirtiler sıklıkla solunum

desteğinde artış ve alveolar ödem sonrasında gelişen paCO2 düzeylerindeki yükselmedir (85). İnspeksiyon ve palpasyon sırasında hiperaktif prekordiyum, apikal vuruda sola doğru yer değiştirme, 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. Sol ventikül yetmezliği bulguları şant çok büyükse ortaya çıkar. Sistolik-diyastolik hipotansiyon (diastolik kan basıncının <20 mm Hg olması) görülür, taşikardi, takipne, akciğerde raller, ilerleyen vakalarda apne ve ağır bradikardi izlenir. Hepatomegali ve juguler venöz dolgunluk sol kalp yetmezliğine bağlı olarak gelişen sağ kalp yetmezliğinin bulgularıdır.

Oskültasyonda soldan-sağa şantın miktarı arttıkça şiddeti ve süresi artan üfürüm duyulur. İlk olarak 24- 72 saatleri arasında duyulur ve ikinci kalp sesinin sonunda, diyastole kadar da uzayabilen, sistolik, yüksek frekanslı bir üfürümdür. Genellikle sol sternal kenar boyunca, 2-3. interkostal aralıkta duyulur. Daha büyük çocuklarda tariflenen klasik devamlı üfürüm prematüre bebeklerde sık görülmez. Eğer şant çok büyük ise diyastol sırasında ventriküllerin hızlı dolumuna bağlı olarak, apekste 3. kalp sesi duyulabilir. Geniş ve non-restriktif PDA'lardaysa bazen üfürüm duyulmayabilir. Büyük PDA'larda üfürümün azalması veya kesintiye uğraması ise Eisenmenger sendromu lehine yorumlanmalı ve hasta çok yakın takip altına alınmalıdır.

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.

İlk gün görülen daha düşük kan basıncı değerlerinin geniş PDA gelişimiyle ilgili olduğu belirlenmiştir (131). Klinik bulgular arasında üfürümün varlığı PDA'yı göstermede özgüllüğü en yüksek fakat duyarlılığı düşük kriterdir. Skelton ve ark. kapanmış duktusu olan bebeklerin %11'inde, küçük PDA'sı olanların ise %24'ünde üfürüm duyulduğunu belirtmişlerdir (132).

2.6.12.2. PDA Kliniğinde Terminoloji

Klinik belirgin PDA: Mümkünse ekokardiyografiyle kanıtlanmış, PDA ile uyumlu üfürüm, prekordiyal vuruda / periferik nabızlarda belirginleşme gibi fizik muayene bulguları vardır. Klinik belirgin PDA tanısı, klinik şüphe ve belirtilerden en az birinin varlığıyla koyulur(132).

Semptomatik PDA: PDA preterm bebeğin klinik durumunda bozulmaya yol açmıştır. Hipotansiyon gibi belirtiler ortaya çıktığında PDA semptomatik hale gelmiş; pulmoner hiperperfüzyon ve/veya sistemik hipoperfüzyon gelişmiştir. Semptomatik PDA'da MV'de kalma süresinde uzama, solunum sıkıntısında artma ve MV ayarlarında kötüleşme, inatçı apne atakları, pulmoner kanama, hipotansiyon izlenir (126).

Hemodinamik açıdan anlamlı PDA (HAPDA): Hemodinamik açıdan anlamlı PDA tanısı, ekokardiyografik değerlendirme ile PDA'daki yüksek hacimli akımın gösterilmesiyle koyulur. Hemodinamik açıdan anlamlı PDA'yı tanılamanın amacı, büyük PDA'ların 28 haftadan küçük preterm bebeklerde pulmoner kanama, İVK, ölüm ya da ciddi morbiditeyle ilişkilendiren yayınlar olması ve klinisyenlerin bu komplikasyonları önlemek için PDA'yı kapatmayı düşünmeleridir (85, 126, 133)

2.6.12.3. Elektrokardiyografi

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

2.6.12.4. Göğüs Radyografisi

Akciğer grafisi 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 konjesyona bağlı akciğer sahalarında flulaşma izlenir.

2.6.12.5. Ekokardiyografi ve Doppler Çalışmaları

Patent duktus arteriosus süphesi olan bir bebeğe ekokardiyografik inceleme yapılarak, yapısal konjenital kalp hastalıkları dışlanmalıdır. PDA tanısında en sık kullanılan non-invaziv ve ucuz tanı yöntemidir. 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 (134). Ekokardiyografi, duktal şantın büyüklüğünü ve bu durumun bebek için klinik önemini gösteren altın standarttır. Pulmoner arter, DA ve inen aortaya doppler çalışması yapılır. Renkli doppler çalışmaları ile şant hakkında daha ayrıntılı fikir sahibi olunabilir. Pulsed Doppler ile şanttaki akımın yönü ve hızına ek olarak duktus paternindeki farklılıklar da gösterilebilir. Sol kalpte yüklenme bulguları saptanabilir (113).

Ekokardiyografi ile belirlenen duktus çapına göre PDA üç gruba ayrılır (131):

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

Skelton ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, ekokardiyografi ile HAPDA tanısı, klinik bulgulardan yaklaşık 1,8 gün önce koyulabileceğini belirtmiştir (132). Hatta yaşamın altıncı saatinde bile duktusdaki akımın soldan sağa döndüğünü ve akımın arttığını gösteren çalışmalar vardır (135). Tablo 4'de hemodinamik anlamlı PDA'yı değerlendirmede kullanılan farklı ekokardiyografik parametreler ve yorumları görülmektedir (125).

Tablo 5. Hemodinamik Anlamlı PDA'yı Değerlendirmede Kullanılan Ekokardiyografik Parametreler

Parametre	Değişken	HAPDA'nın Etkisi	Eşik Değer
PDA' nın direkt değerlendirilmesi			
Büyüklük	PDA'nın çapı, mm	Artar	Küçük: < 1.5 mm Orta: 1.5 - 2 mm Büyük: ≥ 2 mm
Akım paterni	PDA'daki şantta end diastolik: Tepe sistolik akım hızı oranı	Azalır	<0.5
Şant hacminin indirekt göstergeleri			
Artmış pulmoner kan akımı	Sol atrium: Aort kökü oranı (M mod)	Artar	>1.5
	Sol ventrikül diastol sonu çapı: Aort kökü oranı (M mod)	Artar	>2.1

2.6.13. Komplikasyonlar

Prematürelerde IVK, NEK, BPD, enteral beslenme intoleransı, konjestif kalp yetmezliği, uzamış ventilatör bağımlılığı, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, pulmoner hipertansiyon ve Eisenmenger sendromu, enfektif endokardit gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (136). PDA'nın tedavi edilmeden kaldığı süre ne kadar uzarsa, komplikasyonların gelişme olasılığı da o kadar artar.

2.6.14. PDA Taraması

Geniş PDA'lar bile ADDA bebeklerde yaşamın ilk haftasında klinik bulgu vermeyebileceğinden, bebekte klinik bulgu ve/veya üfürüm olması şartı aranmadan, ekokardiyografiyle yaşamın ilk günlerinde PDA taraması önerilmektedir(137). Prematüre bebeklerde PDA'nın ekokardiyografik tarama önerisi (113):

28 hafta altı ve/veya 1000 gramın altındaki bebeklerde ilk 72 saatte ekokardiyografik inceleme önerilir.

28 hafta altı ve/veya 1000 gramın altında, RDS nedeniyle ventilatörde olan yüksek riskli bebeklerde PDA'nın erken tanı ve tedavisinin özellikle pulmoner

kanama ve mortalite üzerinde olumlu etkisi olabilir. Bu nedenle, RDS nedeniyle ventilatörde olan yüksek riske sahip bebeklerde ilk 24-72 saatte ekokardiyografik incelemenin yapılması HAPDA ‘nın erken tedavisi açısından bir seçenektir.

28 hafta ve/veya 1000 gr üstünde olan ventilatördeki pretermlerde klinik ve respiratuar bulgular duktal şantı düşündürdüğünde ekokardiyografik inceleme önerilir.

2.6.14. Tedavi

Doğum sonrası patolojik bir yapı haline dönüşen PDA'nın tedavisi, preterm bebeğin içinde bulunduğu hemodinamik duruma ve ek kardiyovasküler patolojilere göre belirlenir. Ciddi şant yok ise ve infant asemptomatik ise sadece izlem yeterlidir. Çünkü bu PDA’ların önemli bir kısmı 3 ay içerisinde spontan kapanır. Ancak duktus büyükse 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 Sendromuna sebep olabilir.

Hemodinamik anlamlı PDA’ya yaklaşım yıllar içinde konservatif tedaviden agresif medikal ve cerrahi tedaviye kayarken, günümüzde tekrar konservatif tedaviye doğru eğilim artmaya başlamıştır. Konservatif tedaviye eğilimin artmasında:

1. >1000 g bebeklerin %67’sinde PDA’nın spontan olarak 7 günde ve >94 % taburculuktan önce kapanması,
2. <1000 g bebeklerde %40 oranında spontan kapanma olması,
3. Erken agresif tedaviye bağlı komplikasyonların (oligüri, GIS kanama, NEK ve bağırsak perforasyonu) olması,
4. Erken agresif tedavi ile BPD, NEK ve nörogelişimsel morbiditelerde azalmanın olmaması rol oynamaktadır (119).

Günümüzde prematürelerde PDA tedavisi konservatif tedavi, siklooksijenaz (COX) inhibitörleri ve cerrahi tedavi olmak üzere 3 farklı yaklaşımı içerir.

2.6.14.1. Konservatif Tedavi

Genel destek tedavi;

Nötral termal çevre ve yeterli oksijenizasyon (sol ventrikül yükünü azaltır)

Artmış pozitif ekspiryum sonu basıncı (PEEP>5 mbar) (gaz değişimini düzeltir, sol-sağ şantı azaltır, sistemik kan akımını arttırır) ve kısa inspirasyon zamanı (0.35 sn)

Hematokrit düzeyini %35-40 arasında tutmak (113).

Diüretik tedavisi;

Pulmoner ödem ve ventilatör desteğinin arttığı durumlarda tiazid diüretikleri kullanılabilir (138).

Sıvı kısıtlaması;

Pulmoner ödemi ve ciddi respiratuar distresi olan HAPDA'lı hastalarda sıvı miktarı 110-130 ml/kg/g olacak şekilde kısıtlı tutulmalıdır. Prematüre bebeklerde >170 ml/kg/g sıvı verilmesinin PDA insidansını arttırdığı gösterilmiştir (139).

Beslenme;

Son çalışmalarda semptomatik PDA tedavisi esnasında beslemenin herhangi olumsuz bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (140).

Konservatif tedavi yaklaşımının, farmakolojik tedavi veya cerrahi ligasyonun olası komplikasyonlarından kaçınmak için avantajlı olduğu aşikardır. Dolayısıyla günümüzde pek çok merkez, ilk 7-10 gün konservatif yaklaşımı ve 7. günden sonra farmakolojik tedaviyi tercih etmeye başlamıştır. Ancak 23-25 gebelik haftasındaki preterm bebeklerde PDA'nın spontan kapanma olasılığı çok düşük olduğundan, bu gruptaki hastaların bir COX inhibitörü ile ilk 48-72 saatten sonra tedavi edilmesi uygulaması halen devam etmektedir (113).Türk Neonatoloji Derneği'nin(TND) tedavi önerilerine göre 28 hafta veya 1000 gramın altında olan bebeklerde herhangi

bir endikasyon ile daha erken gerekmediği takdirde ilk 72 saatte yapılan ekokardiyografi ile saptanmış HAPDA var ise tedavi başlanır (113).

2.6.14.2. Medikal Farmakolojik Kapatma

Prostaglandin E2 duktal açıklığı sağlar. COX inhibitörleri (indometazin, ibuprofen) COX 1 ve 2' yi inhibe ederek araşidonik asitin PG 'lere dönüşümünü inhibe ederek, duktusun konstrüksiyonunu ve kapanmasını uyarırlar (136, 141). Yapılan bir araştırmada prematüre bebeklerde PDA'nın farmakolojik veya cerrahi yolla kapatılması arasında 1 yıllık sonuçlarda önemli bir fark olmadığı ortaya konulmuştur (142). Bu sebeple PDA kapatma tedavisinde öncelik farmakolojik tedavidir. Siklooksijenazların COX-l ve COX-2 olmak üzere iki izoformu bulunmaktadır (143). Her iki izotip duktus üzerine etkilidir. Tedavide kullanılan indometazin ve ibuprofenin kimyasal yapıları; COX 1 ve 2 izoformlarına olan etkileri farklıdır (144).

İntravenöz indometazin ve ibuprofen uygulamaları sonrasında PDA'nın kapanma oranları benzerdir, fakat her iki ajanın potansiyel yan etkileri mevcuttur. İndometazin İKK riskini azaltır; ibuprofenin NEK ve geçici renal yetmezlik riski daha düşüktür (145). Her iki ajanın prematüre retinopatisi (ROP), sepsis, cerrahi ligasyon oranı, hastanede kalış süresi veya mortalite açısından etkileri ise benzerdir (146, 147).

2.6.14.2.1. İndometazin

Nonselektif COX inhibitörüdür. İndometazinin COX-1'e olan etkinliği ve bu sebeple vazokonstrüksiyon sonrasında oluşan yan etkileri daha fazladır.Yapılan çok merkezli bir çalışmada, HAPDA tanılı bebeklerde indometazin ve plasebo tedavisi karşılaştırılmış; ilk 48 saat içinde indometazin grubunda %79, kontrol grubunda %28 oranında fonksiyonel olarak PDA'nın kapandığı gözlenmiştir (148).

İndometazinin, NEK, BPD, enteral beslenme intoleransı gibi PDA'ya bağlı komplikasyonları önlemede etkili olduğu belirlenmiştir (112). İndometazin PG bağımlı renal, mezenterik ve serebral kan akımını, serebral oksijenizasyonu azaltır, trombosit adezyonunu bozar; bunun sonucunda, ilk doz indometazin sonrasında

kreatin klirensinde azalma ve oligüri meydana gelir. Bunlar ilacın kesilmesiyle düzelen reversible sorunlardır. İndometazin ile postnatal steroidin beraber uygulanması sonrasında gastrointestinal perforasyon ve NEK insidansında artış olduğu belirlenmiştir (149, 150).

İndometazinin yapılan Cochrane meta analizinde serebral vazokonstriktif etkisi nedeniyle profilaktik uygulamasından vazgeçilmesine rağmen, periventriküler lökomalazi (PVL) insidansını bilinenin aksine azalttığı rapor edilmiştir (151).

İlk 3 gün içindeki erken tedavinin, 7-10. günlerdeki geç tedaviye göre pulmoner morbiditeyi, cerrahi ligasyon ihtiyacını ve NEK sıklığını azalttığı bildirilmiştir (152).

Prematürelerin üçte birinde indometazin uygulaması ile duktus kapanmamaktadır. Yapılan retrospektif bir çalışmada, duktal kapanma oranları ikinci kür indometazin ile %42, üçüncü kür ile %43'dir. Üç kür ile kümülatif kapanma oranının %90'a ulaştığı raporlanmıştır. Aynı çalışmada üç kür alan prematürelerde PVL insidansında artış dikkati çekmektedir (153). Sonuç olarak ikinci kür indometazin tedavisinden sonra duktusu kapanmayan vakaların cerrahi ligasyonu düşünülmelidir.

2.6.14.2.2. İbuprofen

İbuprofen, PDA tedavisinde en sık kulanılan ikinci COX inhibitörüdür. Türk Neonatoloji Derneği konsensus önerilerine göre ülkemizde ilk tedavi seçeneği ibuprofendir. Cochrane meta analizinde, ibuprofenin PDA'yı kapatmada en az indometazin kadar etkin olduğu rapor edilmiştir (113). İbuprofen kullanımının NEK gelişme riskini azalttığı, renal yan etkilerin daha az olduğu, mekanik ventilatör süresinin daha kısa olduğu, Pulmoner kanama insidansının indometazin ile benzer olduğu bildirilmiştir (154, 155).

Karşılaştırmalı ve çift kör çalışmalarda ibuprofen ve indometazinin etkinliğinin benzer oranlarda olduğu, bununla beraber ibuprofenin COX 1'e olan etkisinin, dolayısıyla da vazokonstrüksiyona bağlı yan etkilerinin daha az olduğu

saptanmıştır (156). İbuprofenin indometazine göre albümine bağlanması ve pulmoner hipertansiyon gibi istenmeyen etkileri de mevcuttur (157).

Gelişmiş ülkelerde ibuprofen iv olarak uygulanır. Ancak iv ibuprofen preparatının pahalı olması nedeniyle gelişmekte olan ülkelerin çoğunda PDA kapatılmasında oral ibuprofen tercih edilmektedir. Patent DA kapatma tedavisinde ibuprofenin başlangıç dozu 10 mg/kg/gün, ardından 5 mg/kg/gün, 24 saat ara ile 2 doz olarak verilir (113). İbuprofen ilk 48 saatte iv olarak kullanılır; eğer semptomatik PDA'yı 48 saatten sonra tedavi etmek gerekirse ve bebek beslenmeyi tolere ediyorsa oral olarak kullanılmalıdır. Ülkemizden iki önemli çalışmayı da kapsayan son metaanalizde, oral ve iv ibuprofenin etkinliği karşılaştırılmış ve oral ibuprofen ile duktal kapanma başarısının en az iv ibuprofen kadar olduğu rapor edilmiştir (158-160).

2.6.14.2.3. Siklooksijenaz Inhibitörlerinin Kontrendikasyonları (113)

1. Kanıtlanmış ya da şüpheli sepsis
2. Aktif kanama (özellikle intrakranial ya da gastrointestinal)
3. Trombositopeni (<50.000/mm3) ve /veya koagülasyon bozukluğu
4. Şüpheli ya da kesin NEK
5. Renal yetmezlik
   - İdrar çıkışı: <0,6 ml/kg/saat
   - Kreatinin: >1,6 mg/dl
6. Duktus bağımlı konjenital kalp hastalığı (pulmoner atrezi, Fallot tetralojisi, şiddetli aort koarktasyonu)
7. Gastrointestinal / renal anomali

2.6.14.2.4. Farmakolojik Tedavinin Yan Etkileri

İbuprofen ve indometazin albümine bağlanmada bilirubin ile yarıştıkları için kernikterus riskini arttırırlar. Bu risk özellikle ibuprofende daha belirgindir. Retrospektif bir çalışmada ortalama pik bilirubin düzeylerinin ve fototerapi süresinin ibuprofenle tedavi edilen hastalarda indometazin ile tedavi edilenlere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir (161). Hem indometazinin hem de ibuprofenin trombosit

fonksiyonlarını bozabildikleri bilinmektedir (162). Her iki ilacın NEK, BPD ve nöromotor gelişim üzerindeki etkileri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (163, 164).

2.6.14.2.5. Parasetamol

Parasetamol, bir non selektif COX inhibitörüdür ve PG sentezinde peroksidazı inhibe eder. İlk olarak, tedaviye rağmen kapanmayan veya COX inhibitörlerinin kontrendike olduğu bebeklerde kullanılmış, %90'nın üzerinde duktal kapanma olduğu gözlenmiştir (165, 166). Ardından yapılan iki gözlemsel çalışmada 60 mg/kg/gün, 2-7 gün iv parasetamol ile %100 duktal kapanma oranı bildirilmiştir (166, 167). Ülkemizde oral parasetamol ve oral ibuprofenin karşılaştırıldığı bir çalışmada duktal kapanma, yeniden açılma (reopening), cerrahi ligasyon oranlarının her iki ajan için benzer olduğu, yan etkileri açısından fark olmadığı raporlanmıştır (168). Parasetamol; 15mg/kg, 6 saatte bir; 2 -7 gün süre ile oral veya iv olarak verilebilir. Gastrointestinal kanama, intestinal perforasyon, trombositopeni, akut böbrek yetmezliği, NEK, hiperbilirübinemi gibi COX inhibitörlerinin kullanımının kontrendike olduğu veya oral alamayan PDA vakalarında oral/iv parasetamol bir alternatif olabilir.

2.6.14.3. Cerrahi Tedavi

Cerrahi ligasyon medikal tedaviye yanıtsızlık veya COX inhibitörlerinin kullanımının kontrendike olduğu durumlarda tercih edilebilir. Prematüre bebeklerde HAPDA'da cerrahi ligasyonun PDA kapatma başarısı %98-100'dür (169). Semptomatik PDA'nın cerrahi ligasyonu, akciğer kompliansını ve hemodinamiğini düzeltir, MV'de kalma süresi kısalır. Profilaktik olarak uygulandığında ise, NEK'i önleyebilir fakat mortalite, ağır İKK, BPD ve ROP sıklığını azaltmaz (170).

Cerrahi ligasyonun komplikasyonları ciddi hipotansiyon (%25), tek taraflı vokal kord paralizisi ve skolyozdur (171, 172).

PDA medikal tedavi ile kapatılamamışsa, küçük bile olsa, infektif endokardit riski nedeniyle tercihen ilk 1 yaş içinde, en geç okul çağından önce ligasyon

yapılmalıdır. Ancak artık çoğu vaka PDA'ya transkateter metodlar ile cihaz konularak kapatılabilmektedir (162).

2.6.14.4. PDA kapatılmasında medikal ve cerrahi tedavinin karşılaştırılması

Gersony ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada cerrahi ligasyon ve medikal tedavi uygulanan semptomatik PDA'lı hastaların klinik sonuçları karşılaştırılmış, her iki tedavi arasında mortalite, BPD, kanama, NEK, sepsis, renal yetmezlik ve İKK açısından fark olmadığı bildirilmiştir (173).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne Ağustos 2013 ve Ekim 2017 tarihleri arasında yatırılarak izlenen ≤32 GH ve ≤1250 gr doğan ADDA prematüre yenidoğanların taburcu oluncaya kadar incelendiği retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya 200 prematüre bebek alındı.

1. ≤ 32 GH ve ≤1250 gr olarak doğmuş olan,
2. Yaşamın 48. saatinde ve 5. gününde ekokardiografik görüntülemesi yapılmış olan,
3. Konjenital malformasyona sahip olmayan,
4. Duktus arteriozus bağımlı konjenital kalp hastalığı ve/veya persistan pulmoner hipertansiyonu olmayan bebekler çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmada bebekler; doğum haftasına göre; 3. grup 23+0/6-26+6/7 hafta; 2. grup 27+0/7-28+6/7 hafta; 1. grup 29+0/6-32+6/7 hafta olmak üzere 3 grup ; doğum ağırlığına göre de 3. grup <750 gr; 2. grup 750-1000 gr; 1. grup 1000-1250 gr olmak üzere 3 grup olarak değerlendirildi.

Hastalara ait perinatal (prenatal, natal, postnatal) bilgiler hasta yatış dosyalarından, izlemleri boyunca kaydedilen çizelgelerden ve hasta yakınlarından elde edilerek kayıt formuna kaydedildi (Ek 1).

Prenatal Özellikler

Anne yaşı, yardımcı üreme tekniği, annede preeklampsi, EMR, koryoamniyonit, antenatal steroid kullanım öyküsü, annenin gebeliği nerede geçirdiği, ile ilgili veriler anneden alınan anamnez ve Kadın Doğum Hastalıkları Servisi'ndeki dosyadan elde edildi.

Natal Özellikler

Doğum şekli, 1. ve 5. dakika Apgar skoru, doğum sonrası canlandırma ihtiyacı, cinsiyetleri, gebelik haftaları, doğum tartıları, doğum boyu ile intrauterin

büyümelerine göre AGA, SGA durumları yenidoğan epikriz veya dosya kayıtlarından elde edildi.

Postnatal Özellikler

Respiratuar Distres Sendromu, sürfaktan kullanımı, mekanik ventilatör ihtiyacı, ve MV 'de kalış süresi (gün), sarılık gelişip gelişmemesi, ortalama ölçülen bilirubin değerleri, fototerapi ihtiyacı, erken sepsis, enteral beslemeye başlanma zamanı (postnatal kaçıncı saatte), ilk 72 saatte aldığı sıvı miktarı (cc/kg/g), total beslenmeye geçiş zamanı (mayinin kesildiği gün), doğum kilosuna ulaşma zamanı (gün), herhangi bir evre İVK, tedavi gereksinimi olan PDA varlığı, herhangi bir evredeki BPD, herhangi bir evre ROP, herhangi bir evre NEK, hastanede kalım süresi (gün) ve ölüm oranları yenidoğan dosyasından kaydedildi.

Hastaların doğum haftası, son adet tarihine göre, bilinmiyorsa ilk trimester ultrasonografi ve New Ballard skorlamasına göre belirlendi.

Doğum şekli normal spontan vajinal doğum (NSVY) ve sezaryen olarak ikiye ayrıldı. Yardımcı üreme tekniği olup olmadığı kaydedildi.

APGAR skorlaması Tablo 6'ya göre yapıldı.

Tablo 6. APGAR Skorlaması (174)

Apgar skorlaması			
Bulgu	**0**	**1**	**2**
Görünüm (Appearence)	Mor veya soluk	Gövde pembe, extremiteler mor	Tamamen pembe
Kalp hızı (Pulse)	Yok	<100/dk	>100/dk
Refleks yanıt (Grimace)	Yok	Yüz buruşturma	Öksürük-hapşırık-güçlü ağlama
Tonus (Activity)	Yok (tüm vücut ekstansiyonda)	Alt ekstremitelerde fleksiyon	Aktif hareketli
Solunum (Respiration)	Yok	Düzensiz/çene atma	Düzenli-ağlıyor

Doğum sonrası canlandırma ihtiyacı, pozitif basınçlı ventilasyon (PBV) ve sonrasındaki basamaklar ile değerlendirildi.

Yatan hastalarda mekanik ventilatör ihtiyacı invaziv ve noninvaziv ventilasyon olarak ikiye ayrıldı. Noninvaziv ventilasyon olarak serbest oksijen ve sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP), invaziv ventilasyon olarak endotrakeal entübasyon kabul edildi.

Sarılık takipleri yapılarak grup uygunsuzlukları ve doğum haftalarına göre risk grupları belirlendi. AAP tarafından fototerapi için belirlenen sınırlara göre hastalar değerlendirildi. AAP'nin önerdiği fototerapi yönetimi Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 7. 35 Hafta Altı Bebeklerde Fototerapi ve Kan Değişimi Sınırları (175)

Doğum ağırlığı (g)	24-48 saat	49-72 saat	72. saatten sonra
< 1000	**4 (10)***	**5 (11)**	**6 (12)**
1000-1499	**5 (12)**	**7 (14)**	**8 (16)**
1500-1999	**7 (15)**	**9 (16)**	**10 (17)**
≥ 2000	**8 (17)**	**12 (18)**	**14 (19)**

* İlk rakam fototerapi sınırını, parantez içindeki rakam kan değişimi sınırını göstermektedir (mg/dl). Risk faktörü varsa bu değerlerin 2 birim altı kabul edilir. Risk faktörleri: İzoimmün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albumin <3 gr/dl (eğer ölçülürse).

3.1. Tanımlar

Preeklampsi: Yeni başlangıçlı hipertansiyon (kan basıncı >140/90 mmHg veya ortalama arter basıncı >105 mmHg), ödemli veya ödem olmaksızın proteinüri varlığı olarak tanımlandı (176).

Erken membran rüptürü: Doğumdan en az 18 saat önce gerçekleşen gebelik membranlarının rüptürü olarak tanımlandı.

Antenatal steroid : Betametazonun 24 saat arayla 12mg, 2 doz olarak yapılması önerilmektedir (31). Antenatal steroid uygulaması hiç yapılmamış, 1 doz yapılmış, 2 doz yapılmış şeklinde tanımlandı.

AGA (Gebelik haftasına uygun doğum ağırlıklı, apropriate for gestational age): Lubchenco eğrisine göre doğum ağırlığı 10-90 persantil olan bebeklerdir (177).

SGA (Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlıklı, small for gestational age): Doğum ağırlığı Lubchenco eğrisine göre 10 persentilin altında olan bebeklerdir (177).

LGA (Gebelik haftasına göre büyük doğum ağırlıklı, large for gestational age): Doğum ağırlığı Lubchenco eğrisine göre 90 persentilin üzerinde olan bebeklerdir (177).

Sepsis: Sepsis risk faktörü olan ancak kan kültüründe üreme olmayan ve laboratuar bulguları ile enfeksiyonu dışlanamayan bebekler klinik sepsis olarak kabul edildi. Kan kültüründe üreme olan bebekler kanıtlanmış sepsis olarak kabul edildi.

Respiratuar Distres Sendromu: Hastalara klinik ve akciğer grafisi bulguları ile tanı konuldu. Grafide retikülogranüler görünüm, hava bronkogramları ve buzlu cam görünümü dikkate alındı ve sürfaktan tedavisi verildi.

Bronkopulmoner displazi: BPD, postnatal 28. günde oksijen bağımlılığı olarak tanımlandı. Gebelik yaşı ≤32 hafta olan bebekler erken dönemde oksijen ihtiyacı olduğu halde postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburculukta oksijen bağımlılığı göstermiyorsa hafif BPD, oksijen ihtiyacı %30'un altındaysa orta şiddetli BPD, oksijen ihtiyacı nazal CPAP veya PBV şeklindeyse ağır BPD olarak, 32 gebelik haftasından sonra doğan bebeklerse postnatal 56. günde veya taburculukta hangisi önce ise oksijen bağımlılığı göstermiyorsa hafif BPD, oksijen ihtiyacı %30'un altındaysa orta şiddetli BPD, oksijen ihtiyacı nazal CPAP veya PBV şeklinde ise ağır BPD olarak tanımlandı (41,42).

İntraventriküler kanama: Papile ve Munsick'in kriterlerine göre transfontanel ultrasonografi ile tanı konuldu (68). İntraventriküler kanama radyolojik olarak dört evrede değerlendirildi. Evre I germinal matriks kanaması , intraventriküler kanama az; Evre II intraventriküler kanama, ventriküler dilatasyon olmaksızın; Evre III intraventriküler kanamanın yanında lateral ventriküllerde genişleme; Evre IV parankim içine kanama olarak tanımlandı. Çalışmamızın istatistik verilerinde radyolojik tanıya göre yenidoğanlar evre I-II ve evre III-IV İVK olarak iki gruba ayrıldı.

Prematüre retinopatisi: Prematüre retinopatisinde lazer fotokoagülasyon kriterleri çok merkezli ETROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity) çalışma grubu tarafından belirlenmiştir. Buna göre tedavi gerektiren durumlar şunlardır: Zon 2'de Evre 2 veya 3 ROP ve artı hastalığı, Zon 1'de Evre 1 veya 2 ROP ve artı hastalığı, Zon 1'de: Evre 3 ROP (55). Girişim gerektiren ROP tanısı alan yenidoğanlar bu kriterlere göre tanımlandı.

Nekrotizan enterokolit: NEK tanısı Walsh ve Kliegman'ın düzenlediği Modifiye Bell kriterlerine göre tespit edildi (110). Bu kritelere göre yenidoğanlar Evre I (şüpheli), Evre II (kesin), Evre III (ilerlemiş) NEK olarak ayrıldı.

Patent Duktus Arteriosus: Bebeklere 48. saatte ve 5. günde ekokardiyografik inceleme yapıldı. Gerektiğinde 3. ve daha sonraki kontrol ekokardiyografik incelemeler yapıldı. Her ekokardiyografik kontrol öncesinde hipotansiyon, oksijen ihtiyacı, beslenme intoleransı olup olmadığı, solunum desteği tipi (O2'siz oda havası, serbest O2, nCPAP, entübasyon-konvansiyonel yöntem) ve idrar çıkışı (cc/kg/g) kayıt edildi. Hasta grupları başlangıçta patent duktus arteriyozus olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı. Duktus arteriyozus açıklığı olan hastalarda klinik izlem ve ekokardiografik inceleme neticesinde hemodinamik anlamlı PDA (HAPDA) olanlar ile olmayanlar (HAOPDA) olarak ayrıldı. Ekokardiyografi bulgularına dayanarak iç duktal çapı ≥1,5 mm ve/veya sol atrium (LA)/aort kökü (AO) oranı ≥1,5 olanlar HAPDA olarak tanımlandı. Sol ventrikül büyüklüğü için de; dilate sol ventrikül PDA'daki büyük şantı gösterdiğinden sol ventrikül end diastolik çap ölçümü yapıldı (SVEDÇ). Hemodinamik anlamlı patent duktus arteriyozusu olan bebeklere oral ibuprofen tedavisi (1 kür: ilk doz 10mg/kg/gün 2. ve 3. doz

5mg/kg/gün); ibuprofen kullanımı kontrendike olan ve/veya oral alımı sağlanamayan hastalarda ise iv parasetamol (3x10 mg/kg/d 3 saatlik infüzyon 3 gün) tedavisi verildi. Tedavi öncesi ve sonrası kontrol ekokardiyografi görüntülemeleri yapılarak, yine tedavi öncesi ve sonrası karaciğer, böbrek fonksiyon testleri ve PLT sayılarına bakılarak yan etki yönüyle takip edildi. Üç kür ibuprofen ya da parasetamol tedavisi aldıktan sonra klinik ve ekokardiografik bulgulara göre düzelme olmayan hastalara cerrahi ligasyon uygulandı.

3.2. İstatistiksel Analiz

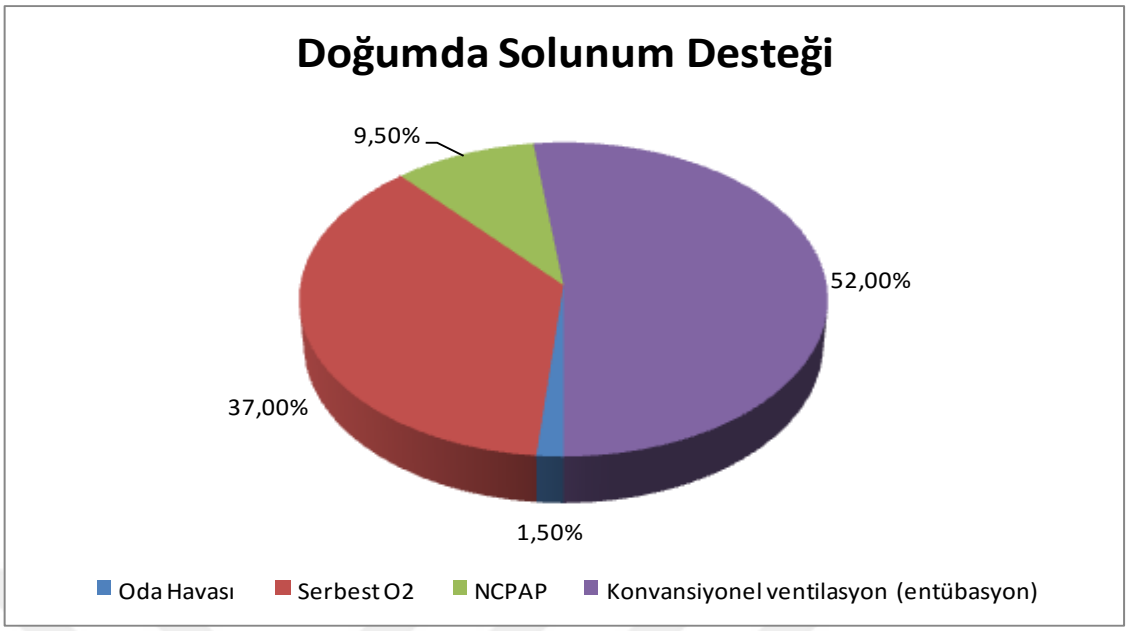
Çalışma 200 hastaya ait veriler üzerinden gerçekleştirilmiştir. Veriler IBM SPSS Statistics 23 programına aktarılarak tamamlandı. Çalışma verileri değerlendirilirken sayısal değişkenler, Büyük Sayılar Yasası'na göre $n \rightarrow \infty$ için, örneklem ortalamasının dağılımı normal dağılıma yaklaşır (178) (İnal ve Günay, 2002: 264) varsayımı üzerine parametrik testlerden yararlanıldı. Sayısal değişkenler için merkezi eğilim ölçülerinden ortalama, standart sapma değerleri, kategorik değişkenler için frekans dağılımları (sayı, yüzde) verildi. İki gruba sahip kategorik değişkenler arasındaki farkın incelenmesinde "iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi" (bağımsız t testi), grup sayısı ikiden fazla ise "tek yönlü varyans analizi" (ANOVA) ile test edildi. Analiz sonucunda öncelikle varyans homojenliği için Levene testine, ardından farklılığın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığı "çoklu karşılaştırma testi"(Bonferonni ya da Tamhane's T2) ile kontrol edildi. Varyans homojenliğini sağlayan değişkenlerde gruplar arasındaki fark incelemesi için Bonferonni, varyans homojenliğini sağlamayan değişkenlerde gruplar arasında fark incelemesi için Tamhane's T2 testine bakıldı ve sonuçlar tablolar halinde verildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Ki-Kare analizinden yararlanıldı. Ayrıca bağımsız değişkenlerin bağımlı değişken üzerindeki etkisinin incelenmesinde lojistik regresyon analizinden yararlanıldı ve sonuçlar tablolar ile sunuldu.

4. BULGULAR

Çalışma grubumuz Ağustos 2013 ve Ekim 2017 tarihleri arasında hastanemizde doğan ve yenidoğan yoğunbakım ünitesinde izlenen 23+0/6 hafta ile 32+6/7 hafta arasında doğan ve doğum ağırlığı 1250 gr olan 200 prematüre bebekten oluşmaktadır. Çalışmaya doğum haftasına göre 29+0/6+32+6/7 hafta, 27+0/7-28+6/7 hafta, 23+0/6-26+6/7 hafta olmak üzere 3 grup , doğum ağırlığına göre de 1000-1250 gr, 750-1000 gr, <750 gr olmak üzere 3 grup dahil edildi. Doğum haftasına göre sırasıyla birinci gruba 63, ikinci gruba 82, üçüncü gruba 55 hasta, doğum ağırlığına göre ise birinci gruba 52, ikinci gruba 118, üçüncü gruba 30 hasta dahil edildi.

Çalışma grubuna ait natal veriler alt gruplara ayrılmadan bir bütün halinde incelendiğinde, bu bebeklerin 107'si (%53,5) kız, 93'ü (%46,5) erkek bebekti. Doğum şekli olguların %11,5'inde NSVY idi. Olgularımızın ortalama gestasyonel yaşları 26,51±1,656 hafta olup dağılım aralığı 23 ile 32 gestasyonel haftalar arasındaydı. Doğum ağırlığı ortalaması 847,8±146,305 gr ve dağılım aralığı 485 gr-1100 gr arasındaydı. SGA, olguların %23,5'inde mevcuttu. Yardımcı üreme tekniği kullanılarak (IVF) oluşan gebeliklerin sayısı 17 (%8,5) idi. Bu 17 hastanın 12'sinde çoğul gebelik varken 5'inde yoktu. Anne yaşı ortalaması 28,4±5,795 idi.

Çalışmamıza katılan ADDA preterm bebeklerin doğumda % 52'sinin (104 bebek) mekanik ventilasyona, % 9,5'inin (19 bebek) NCPAP'a, % 37'sinin (74 bebek) ise serbest O2'ye ihtiyacı oldu (Şekil 1).



Şekil 1. ADDA preterm bebeklerin doğumda solunum desteği ihtiyacı

Bebeklerin mekanik ventilatörde kalma süreleri ortalaması 4,27±10,085 gün, NCPAP'ta kalış süreleri ortalaması 13,29±14,395 gün, toplam O2 alma sürelerinin ortalaması ise 51,4±37,042 gündü. Hastaların hastanede yatış süresi ortalaması 63,32±33,065 gündü.

Annelerin 121'inde (%60,5) tam kür, 39'unda (%19,5) tek doz antenatal steriod kullanımı, 37'sinde (%18,5) EMR, 66'sında (%33) preeklampsi, 2'sinde (%1) koryoamniyonit vardı. Bebeklerin 176'sında (%88) RDS, 110'unda (%55) erken sepsis, 152'sinde (%76) surfaktan kullanımı, 123'ünde (%61,5) MV (konvansiyonel ventilasyon) klinik risk faktörü olarak mevcuttu (Tablo 8, Şekil 2).

Tablo 8. Klinik Risk Faktörlerinin Dağılımı

Klinik Risk Faktörü	**n**	**%**
Antenatal steroid	121	%60,5
Erken membran rüptürü (EMR)	37	%18,5
Preeklampsi	66	%33
Koryoamniyonit	2	%1
RDS	176	%88
Sepsis	110	%55
Surfaktan	152	%76
MV	123	%61,5



Şekil 2. Klinik risk faktörlerinin dağılımı

Gestasyon Haftası ve Doğum Ağırlıkları ile Hastaların Klinik Özellikleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Çalışmaya katılan preterm bebeklerin gestasyon haftaları ve doğum ağırlıkları ile klinik özellikleri arasındaki ilişkinin incelenmesi bakımından risk faktörleri (antenatal steroid alımı, preeklampsi, doğum sonrası canlandırma ihtiyacı, RDS, erken sepsis, surfaktan alımı), klinik bulgular (1.ve 5. dk apgar, sarılık, fototerapi alımı, mekanik ventilatörde kalış süresi, hastanede yatış süresi, ilk 72 saatte aldığı sıvı miktarı, enteral beslenmeye başlama zamanı, total beslenmeye başlama zamanı, doğum kilosuna ulaşma zamanı), mortalite ve morbiditeler (BPD, NEK, İKK,ve ROP) ile olan ilişkisi incelendi.

Gestasyon haftalarına göre apgar 5.dk ortalamaları (p:0,603) ve doğum ağırlıklarına göre apgar 1.dk (p:0,117) ve 5.dk (p:0,212) ortalamaları bakımından 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakta (p>0,05) iken gestasyon haftasına göre 1. grubun apgar 1.dk ortalaması gestasyon haftasına göre 3. gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (p:0,048).

Gestasyon haftalarına ve doğum haftalarına göre sarılık gelişimi ve fototerapi bakımından 3 grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

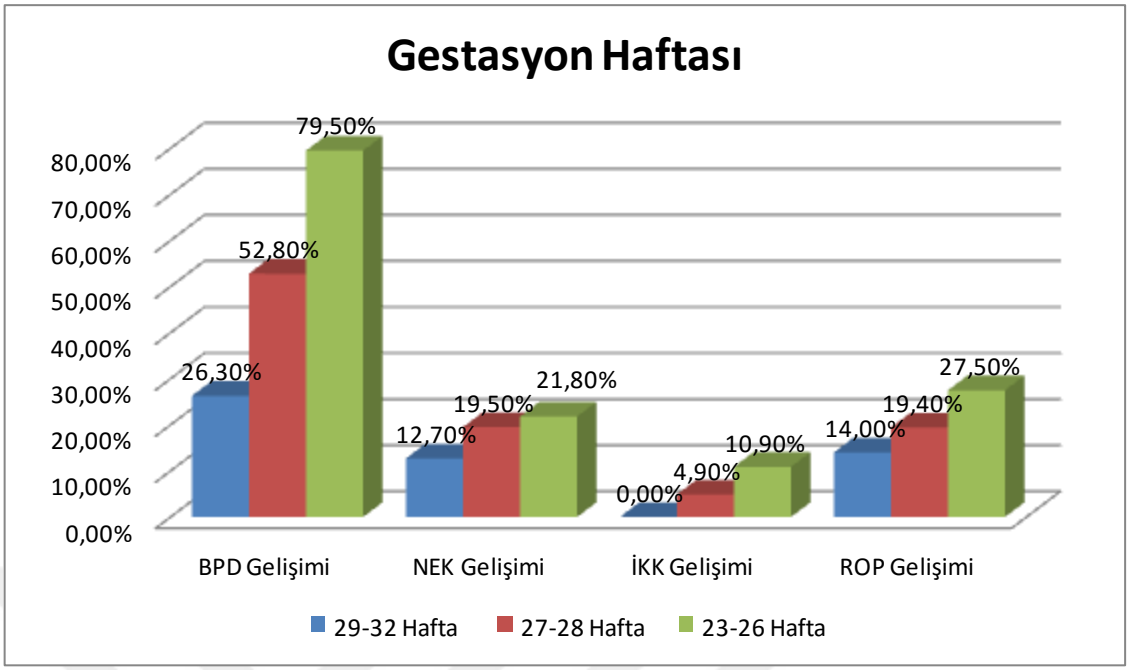
Gestasyon Haftası ile Klinik Bulgular Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Çalışmaya alınan 200 preterm bebeğin % 50'sinde (84 bebek) BPD, %19,5'inde (33 bebek) ROP, %18'inde (36 bebek) NEK ve %5'inde (10 bebek) İKK gelişti; gestasyon haftasına göre gruplarda BPD, NEK, İKK ve ROP gelişimi oranları Tablo 9 ve Şekil 3'te gösterilmiştir.

Tablo 9. Gestasyon Haftası İle Klinik Bulgular Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

	29-32 hafta N:63 (%31,5)	**27-28 hafta N:82 (%41)**	**23-26 hafta N:55 (%27,5)**	**Toplam**	**p**
Antenatal steroid (tam kür)	40(63,50)	53(64,60)	28(50,9)	121(60,5)	0,551
Preeklampsi	19(30,20)	32(39,0)	15(27,3)	66(33,0	0,302
Doğum sonrası canlandırma	35(55,60)	57 (69,50)	43 (78,2)	135(67,5)	**0,029***
RDS	49(77,8)	76(92,7)	51(92,7)	176(88,0)	**0,011***
Erken Sepsis	29 (46,0)	45 (54,9)	36 (65,5)	110(55,0)	0,107
Surfaktan	38(60,3)	90(78,0)	50(90,9)	152(76,0)	**0,000****
BPD	15 (26,3)	38 (52,8)	31 (79,5)	84(50,0)	**0,000****
Hafif BPD	5(42,9)	5(13,2)	3(6,7)	13(15,9)	
Orta BPD	7(50,0)	20(52,6)	17(56,7)	44(53,7)	>0,05
Ağır BPD	3(7,10)	13(34,2)	11(36,7)	27(30,5)	
NEK	8(12,7)	16(19,5)	12(21,8)	36(18,0)	0,393
NEK Evre 1	1(12,5)	1(6,3)	0(0,0)	2(5,6)	
NEK Evre 2	2(25,0)	10(62,5)	7(58,3)	19(52,8)	>0,05
NEK Evre 3	5(62,5)	5(31,3)	5(41,7)	15(41,7)	
İKK	0(0,0)	4(4,90)	6(10,9)	10(5,0)	>0,05
İKK Evre 1	0(0,0)	1 (25,0)	2(33,3)	3(30,0)	
İKK Evre 2	0(0,0)	2(50,0)	2(33,3)	4(40,0)	
İKK Evre 3	0(0,0)	1(25,0)	0(00,0)	1 (10,0)	>0,05
İKK Evre 4	0(0,0)	0(0,0)	2(33,3)	2(20,0)	
ROP	8(14,0)	14(19,4)	11(27,5)	33(19,5)	0,258
ROP Evre 2	3(37,5)	9(64,3)	4(36,4)	16(48,5)	
ROP Evre 3	5(62,5)	5(35,7)	7(63,6)	17 (51,5)	>0,05
Doğum (NSD/Sezaryen)	3/60 (4,8/95,2)	12/70 (14,6/85,4)	8/47 (14,5/85,5)	23/177 (11,5/88,5)	0,129
Mortalite (taburcu/ex)	56/7(88,9/11,1)	65/17(79,3/20,7)	31/24(56,4/43,6)	152/48(76,0/24,0)	**0,000*****

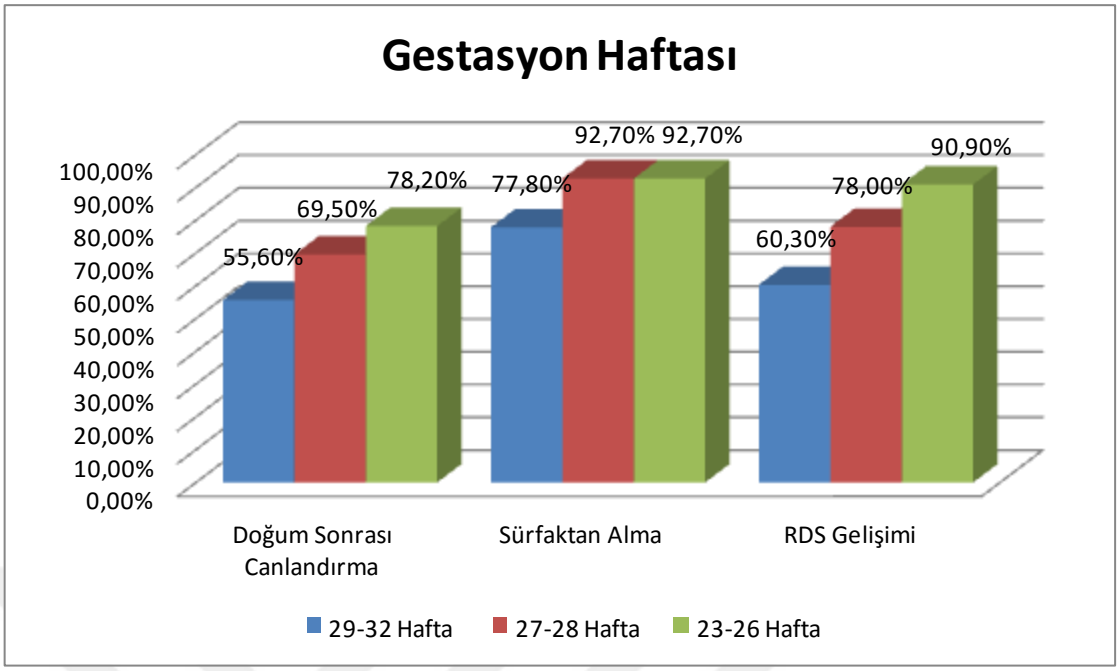
**:p<0,05 **:p<0,01 ***:p<0,001 Ki-Kare testi*



Şekil 3. Gestasyon haftasına göre gruplarda BPD, NEK, İKK ve ROP gelişimi

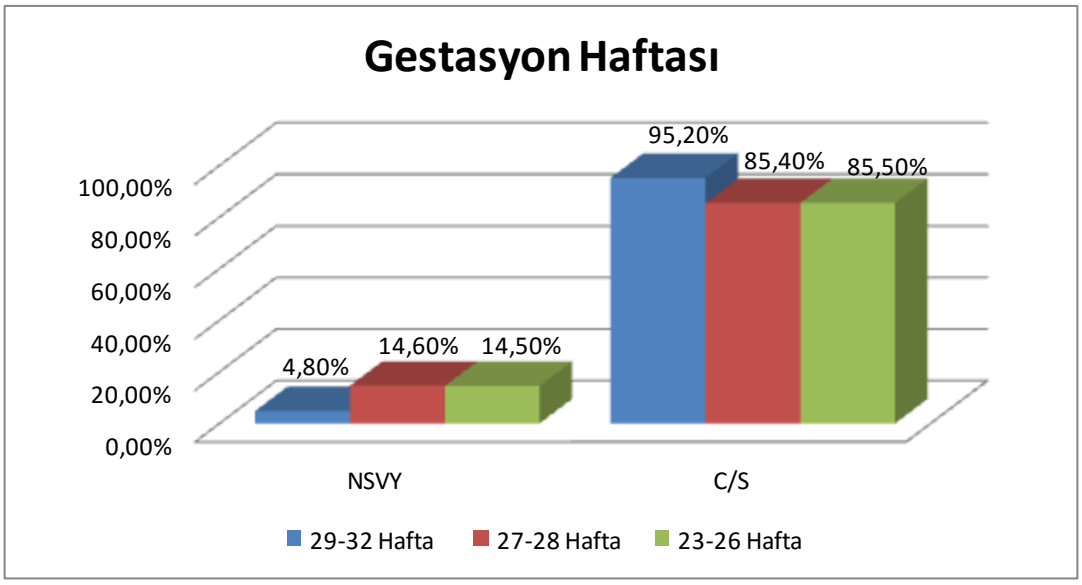
84 BPD'li bebeğin 13'ü (%15,9) hafif ,44'ü (%53,7) orta ve 27'si (%30,5) ağır BPD idi. 36 NEK gelişen bebekten 2 tanesi (%5,2) evre 1, 19 tanesi (%52,8) evre 2 ve 15 tanesi (%41,7) evre 3 NEK idi. Bu bebeklerin 4 tanesi (%11,1) NEK nedeniyle opere oldu, operasyon planlanan 1 bebek (%2,7) ise opere olmadan 9. günde öldü. İntrakraniyal kanama (İKK) gelişen 10 bebeğin 3 tanesi (%30) evre 1, 4 tanesi (%40) evre 2, 1 tanesi (%10) evre 3 ve 2 tanesi (%20) evre 4 idi. 33 ROP gelişen bebekten ise 16 tanesi (%48,5) evre 2, 17 tanesi (%51,5) ise evre 3 idi ve 33 bebeğe (%100) lazer fotokoagülasyon yapıldı.

Gestasyon haftası ile klinik bulgular arasındaki ilişki incelendiğinde; 3. grubun doğum sonrası canlandırma ihtiyacı (%78,20) (p:0,029), surfaktan alma (%90,90) (p:0,000) ve BPD gelişme oranı (%79,50) (p:0,000) 1. gruba göre anlamlı derecede daha yüksekti; 3.grubun (%92,70) ve 2. grubun (%92,70) RDS oranı 1. gruba göre (%77,80) anlamlı derecede daha yüksekti (p:0,011) (Tablo 9) (Şekil 4).



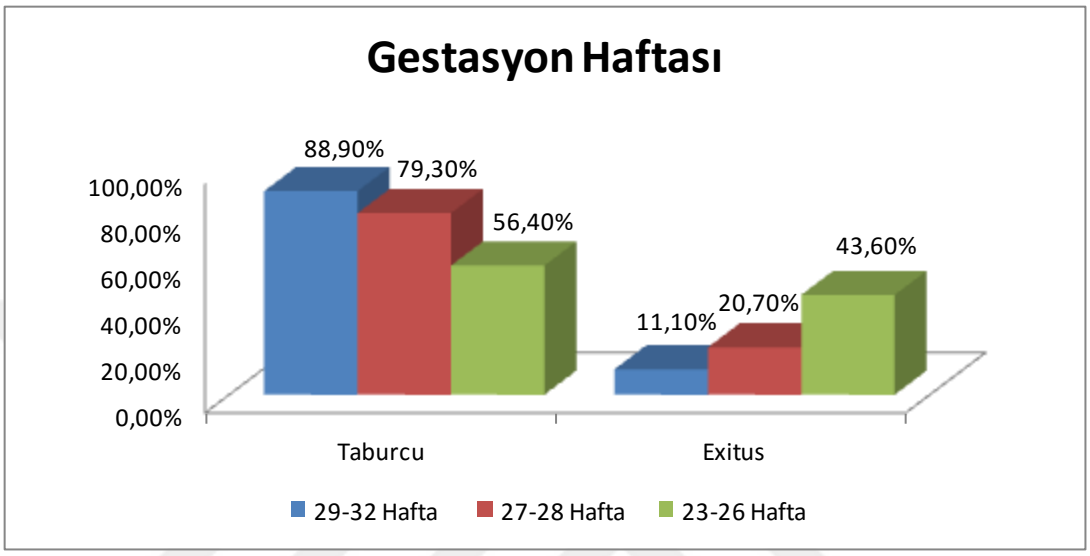
Şekil 4. Gestasyon haftasına göre gruplarda doğum sonrası canlandırma ihtiyacı, surfaktan alma ve RDS gelişimi

Bu klinik özellikler dışında kalan; antenatal steroid, preeklampsi, erken sepsis, NEK, İKK ve ROP gelişimi ve doğum şekli açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 9) (Şekil 5).



Şekil 5. Gestasyon haftasına göre doğum şekli

Mortalite oranları gestasyon haftasına göre 1. grupta % 11,1 (7 /63) , 2. grupta % 20,7 (17 /82) ve 3. grupta ise % 43,6 (24/55) idi. Gestasyon haftası azaldıkça mortalite oranının arttığı görüldü. 3. grubun mortalite oranı 2. grup ve 1. gruba göre anlamlı derecede daha yüksekti (p:0,000) (Tablo 9) (Şekil 6).



Şekil 6. Gestasyon haftasına göre mortalite oranları

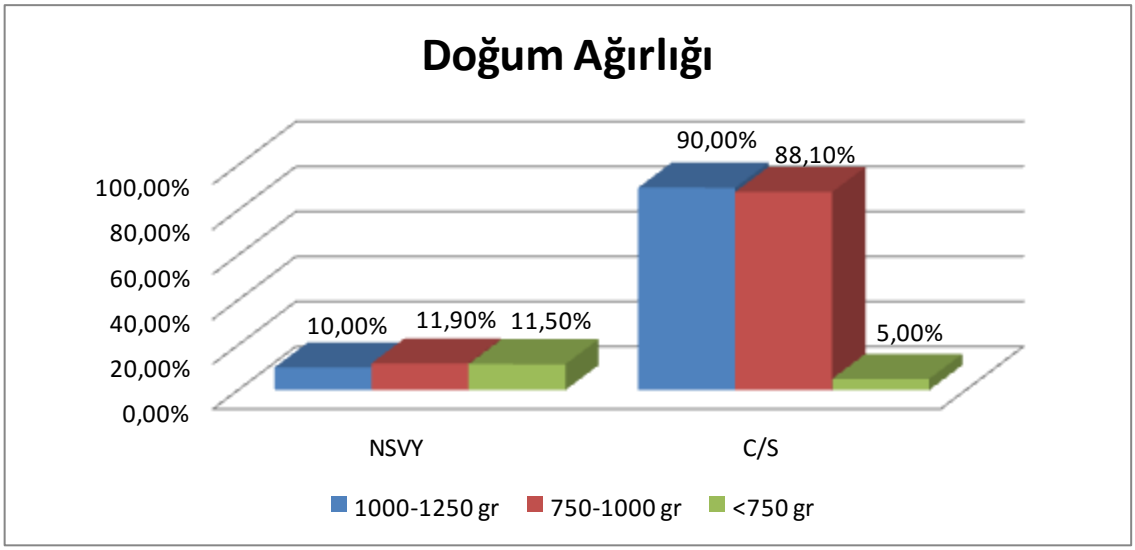
Doğum Ağırlığı ile Klinik Bilgiler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Doğum ağırlığına göre klinik bulgular arasındaki ilişkinin incelenmesinde doğum şekli, antenatal steroid, preeklampsi, doğum sonrası canlandırma ihtiyacı, NEK gelişimi, İKK gelişimi açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 10) (Şekil 7,8,9). Ancak doğum ağırlığına göre 3. grup (%90,4) ve 2. grubun (%90,7) RDS oranları, 1. gruba göre (%73,3) anlamlı derecede daha yüksekti (p:0,027). Yine 3. grubun surfaktan alma oranı (%86,5), 1. gruba göre (%56,7) anlamlı derecede daha yüksekti (p:0,09). Üçüncü grubun erken sepsis oranı (%76,9) (p:0,001), BPD gelişme oranı (%86,1) (p:0,000), ROP gelişme oranı (%35,1) (p:0,001) diğerlerine göre anlamlı derecede daha yüksek olarak bulundu (Tablo 10) (Şekil 8, 9).

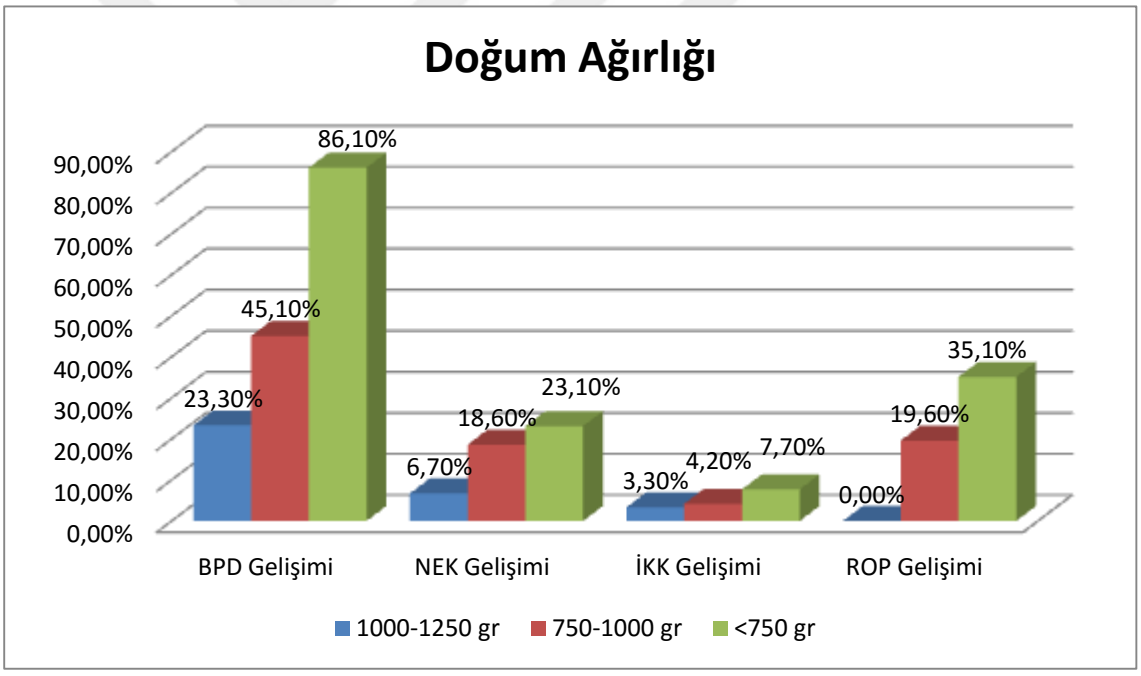
Tablo 10. Doğum Ağırlığı İle Klinik Bilgiler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

	1000-1250 gr N:30 (% 15)	**750-1000 gr N:118 (%59)**	**<750 gr N:52 (%26)**	**Toplam**	**p**
Antenatal steroid (tam kür)	23(76,7)	71(60,2)	27(51,9)	121(60,5)	0,058
Preeklampsi	8(26,7)	35(29,7)	23(44,2)	66(33,0)	0,128
Doğum sonrası canlandırma	16(53,3	78 (66,1)	41 (78,8)	135(67,5)	0,052
RDS	22(73,3)	107(90,7)	47(90,4)	176(88,0)	**0,027***
Erken Sepsis	13 (43,3)	57 (48,3)	40 (76,9)	110(55,0)	**0,001****
Surfaktan	17(56,7)	90(76,3)	45(86,5)	152(76,0)	**0,009****
BPD	7 (23,3)	46 (45,1)	31 (86,1)	84(50,0)	**0,000****
Hafif BPD	1(14,3)	11(25,0)	1(3,2)	13(15,9)	
Orta BPD	4(57,1)	21(47,7)	19(61,3)	44(53,7)	>0,05
Ağır BPD	2(28,6)	14(27,3)	11(35,5)	27(30,5)	
NEK	2(6,7)	22(18,6)	12(23,1)	36(18,0)	0,169
NEK Evre 1	0(0,0)	2(9,1)	0(0,0)	2(5,6)	
NEK Evre 2	2(100,0)	21(45,5)	7(58,3)	19(52,8)	>0,05
NEK Evre 3	0(0,0)	10(45,5)	5(41,7)	15(41,7)	
İKK	1(3,3)	5(4,2)	4(7,7)	10(5,0)	>0,05
İKK Evre 1	0(0,0)	2 (40,0)	1(25,0)	3(30,0)	
İKK Evre 2	1(100,0)	1(20,0)	2(50,0)	4(40,0)	
İKK Evre 3	0(0,0)	1(20,0)	0(00,0)	1 (10,0)	>0,05
İKK Evre 4	0(0,0)	1(20,0))	1(25,0)	2(20,0)	
ROP	0(0,0)	20(19,6)	13(35,1)	33(19,5)	**0,001****
ROP Evre 2	0(0,0)	6(30,0)	10(76,9)	16(48,5)	
ROP Evre 3	0(0,0)	14(70,0)	3(23,1)	17 (51,5)	>0,05
Doğum (NSD/Sezaryen)	3/27(10/90)	14/104(11,9/88,1)	6/46(11,5/99,5)	23/177(11,5/88,5)	0,960
Mortalite (taburcu/ex)	30/0(100/0,0)	91/27(77,1/22,9)	31/21(56,6/40,4)	152/48(76,0/24,0)	**0,000*****

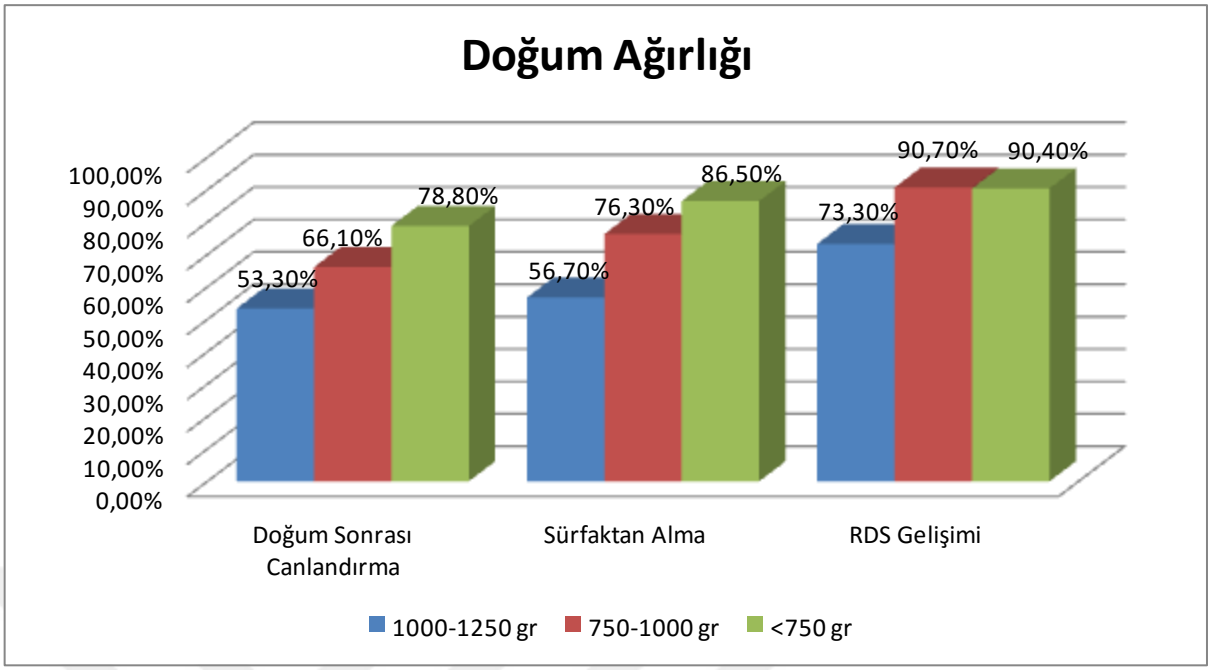
**:p<0,05 **:p<0,01 ***:p<0,001 Ki-Kare testi*



Şekil 7. Doğum ağırlığına göre doğum şekli

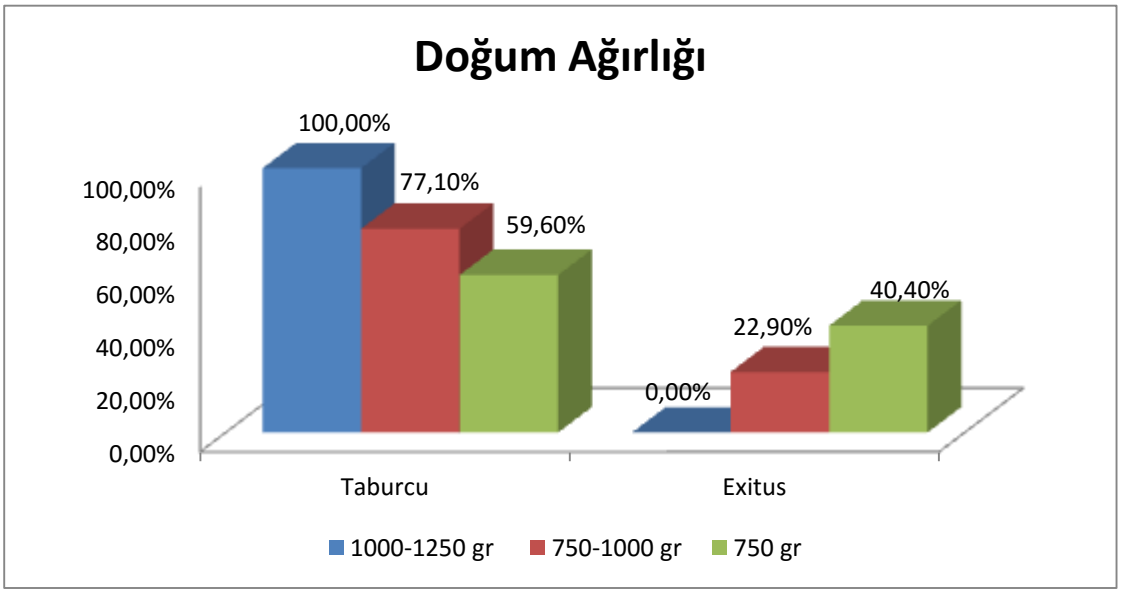


Şekil 8. Doğum ağırlığına göre gruplarda BPD, NEK, İKK ve ROP gelişimi



Şekil 9. Doğum ağırlığına göre gruplarda doğum sonrası canlandırma ihtiyacı, surfaktan alma ve RDS gelişimi

Mortalite oranları 1. grupta % 0,0 (0 /30) , 2. grupta % 22,9 (27 /118) ve 3. grupta ise % 40,4 (21/52) idi. Doğum ağırlığı azaldıkça mortalite oranının arttığı görüldü. Üçüncü grubun ve 2. grubun mortalite oranları 1.gruba göre anlamlı derecede daha yüksekti (p:0,000) (Tablo 10) (Şekil 10).



Şekil 10. Doğum ağırlığına göre mortalite oranları

Gestasyon Haftası ile Solunum Destek İhtiyacı ve Diğer Klinik Özelliklerin Ortalamaları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Bebeklerin mekanik ventilatörde kalma süreleri ortalaması 4,27±10,085 gün, hastanede yatış süresi ortalaması 63,32±33,065 gündü. Gestasyon haftasına göre oluşturulan gruplardaki ortalama hastanede yatış süresi 1. grupta 64,05+40,054 gün, 2. grupta 66,29+29,148 gün ve 3. grupta ise 58,79+31,127 gün olarak saptandı (Tablo 11).

Tablo 11. Gestasyon Haftası ile Solunum Destek İhtiyacı ve Diğer Klinik Özelliklerin Ortalamaları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

		N	Ortalama	Std. Sapma	F	p	Fark
Mekanik ventilatörde kalış süresi (gün)	29-32 Hafta	63	0,87	1,791	13,532	**0,000*** **	1-2,3 2-3
	27-28 Hafta	82	3,22	8,042			
	23-26 Hafta	55	9,71	15,127			
Hastanede yatış süresi (gün)	29-32 Hafta	63	58,79	31,127	0,935	0,394	-
	27-28 Hafta	82	66,29	29,148			
	23-26 Hafta	55	64,05	40,054			
Enteral beslenmeye başlama zamanı (postnatal saat)	29-32 Hafta	63	16,53	14,497	8,346	**0,000*** **	1,2-3
	27-28 Hafta	82	19,96	22,470			
	23-26 Hafta	54	33,17	30,957			
Total beslenmeye geçiş zamanı (gün)	29-32 Hafta	57	22,23	9,727	3,549	**0,031***	1-3
	27-28 Hafta	73	26,36	11,071			
	23-26 Hafta	36	28,33	14,819			
İlk 72 saatte aldığı sıvı miktarı	29-32 Hafta	63	123,81	16,889	0,997	0,371	-
	27-28 Hafta	82	127,68	19,071			
	23-26 Hafta	55	127,09	13,834			
Doğum kilosuna ulaşma zamanı (gün)	29-32 Hafta	63	8,22	3,630	0,303	0,739	-
	27-28 Hafta	80	8,71	4,042			
	23-26 Hafta	53	8,38	3,834			

**:p<0,05 **:p<0,01 ***:p<0,001 One Way ANOVA*

Gestasyon haftasına göre oluşturulan gruplar arasında hastanede yatış süresi (p:0,394), ilk 72 saatte aldığı sıvı miktarı (p:0,371) ve doğum kilosuna ulaşma zamanı (p:0,739) ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakta iken; mekanik ventilatörde kalış süresi (p:0,000), enteral beslenmeye başlama zamanı (p:0,000) ve total beslenmeye geçiş zamanı (p:0,031) ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05) (Tablo 11).

Buna göre, gestasyon haftasına göre 1. grubun mekanik ventilatörde kalış süresi ortalaması 0,87±1,791 gün ile diğerlerine göre anlamlı derecede daha düşük;

2. grubun da mekanik ventilatörde kalış süresi ortalaması 3,22±8,042 gün ile 3. gruba göre (9,71±15,127 gün) anlamlı derecede daha düşüktü. Üçüncü grubun enteral beslenmeye başlama zamanı ortalaması 33,17±30,957 saat ile diğerlerine göre anlamlı derecede daha yüksekti. Yine 3. grubun total beslenmeye geçiş zamanı ortalaması 28,33±14,819 gün ile 1. gruba (22,23±9,727 gün) göre anlamlı derecede daha yüksekti. (Tablo 11).

Doğum Ağırlığı ile Solunum Destek İhtiyacı ve Diğer Klinik Özelliklerin Ortalamaları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Doğum ağırlığına göre oluşturulan gruplardaki ortalama hastanede yatış süresi 1. grupta 57,63+20,167 gün, 2. grupta 62,80+32,432 gün ve 3. grupta ise 67,77+39,773 gün olarak saptandı (Tablo 12).

Tablo 12. Doğum Ağırlığı ile Solunum Destek İhtiyacı ve Diğer Özelliklerin Ortalamaları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

		N	Ortalama	Std. Sapma	F	p	Fark
Mekanik ventilatörde kalış süresi (gün)	1000-1250 gr	30	0,40	0,894	4,011	**0,020***	1-2,3
	750-1000 gr	118	4,12	10,160			
	< 750 gr	52	6,83	12,003			
Hastanede yatış süresi (gün)	1000-1250 gr	30	57,63	20,167	0,929	0,397	-
	750-1000 gr	118	62,80	32,432			
	< 750 gr	52	67,77	39,773			
Enteral beslenmeye başlama zamanı (postnatal saat)	1000-1250 gr	30	12,03	12,480	9,026	**0,000*****	1,2-3 2-3
	750-1000 gr	118	20,47	20,611			
	< 750 gr	51	33,18	31,569			
Total beslenmeye geçiş zamanı (gün)	1000-1250 gr	30	19,30	9,897	9,795	**0,000*****	1,2-3 2-3
	750-1000 gr	102	25,07	10,607			
	< 750 gr	34	31,62	13,612			
İlk 72 saatte aldığı sıvı miktarı	1000-1250 gr	30	123,00	15,570	1,924	0,149	-
	750-1000 gr	118	125,51	17,127			
	< 750 gr	52	130,00	17,489			
Doğum kilosuna ulaşma zamanı (gün)	1000-1250 gr	30	9,27	4,683	2,195	0,114	-
	750-1000 gr	116	8,65	3,768			
	< 750 gr	50	7,56	3,345			

:p<0,05 **:p<0,01 ***:p<0,001 One Way ANOVA

Gruplar arasında hastanede yatış süresi (p:0,397), ilk 72 saatte aldığı sıvı miktarı (p:0,149) ve doğum kilosuna ulaşma zamanı (p:0,114) ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 12). Fakat mekanik ventilatörde kalış süresi (p:0,020), enteral beslenmeye başlama zamanı (p:0,000) ve total beslenmeye geçiş zamanı (p:0,000) ortalamaları bakımından istatistiksel olarak

anlamlı fark bulunamadı (p<0,05) (Tablo 12). Buna göre, 1. grubun mekanik ventilatörde kalış süresi ortalaması 0,40±0,894 gün ile diğerlerine göre anlamlı derecede daha düşüktü. Yine 1. grubun enteral beslenmeye başlama zamanı (12,03±12,480 saat) ve total beslenmeye geçiş zamanı (19,30±9,897 gün) ortalamaları diğerlerine göre anlamlı derecede daha düşüktü (Tablo 12). İkinci grubun ise enteral beslenmeye başlama zamanı (20,47±20,611 saat) ve total beslenmeye geçiş zamanı (25,07±10,607 gün) ortalamaları 1. gruba göre anlamlı derecede daha düşüktü (Tablo 12).

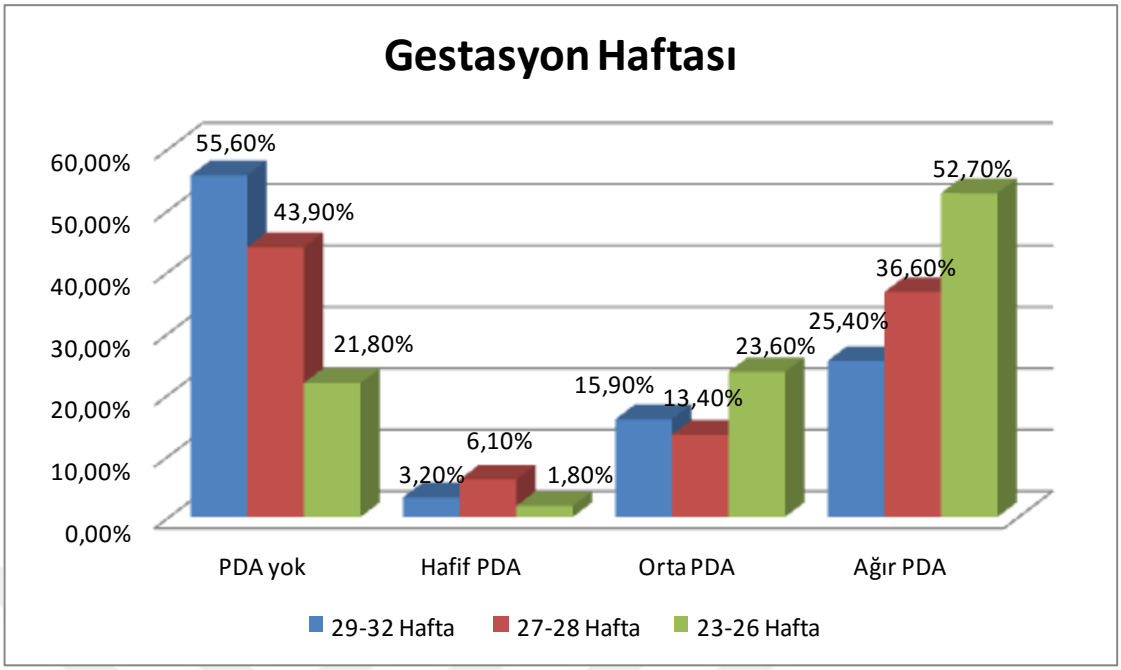
Gestasyon Haftası ile 48. Saat ve 5. Gün Bulguları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Çalışmaya katılan 200 preterm bebeğe rutin olarak 48.saatte, 5. günde ve gerek görülürse 3. ve daha fazla ekokardiyografik inceleme yapıldı. 48. saatte yapılan ekokardiyografik inceleme sonrasında bebeklerin 117'sinde (%58,5) PDA tespit edildi. Bunlardan 101'i HAPDA idi ve PDA kapatma tedavisi aldı. Patent DA tespit edilen 117 bebeğin, PDA çapına göre 8'i (%6,8) küçük PDA'lı (0-1,5 mm), 34'ü (%29) orta PDA'lı (1,5-2,5 mm) ve 75'i (%64,1) ise geniş PDA'lı (>2.5 mm) idi. Gestasyon haftasına göre küçük, orta ve geniş PDA 'lara baktığımızda gestasyon haftası küçüldükçe orta ve ağır PDA oranının arttığı görüldü. Fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo13) (Şekil 11).

Tablo 13. Gestasyon Haftası İle 48. Saat Bulguları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

48.Saat Bulguları	29-32 hafta N:63 (%31,5)	27-28 hafta N:82 (%41)	23-26 hafta N:55 (%27,5)	Toplam	p
PDA yok	35(55,6)	36(43,9)	12(21,8)	83(41,5)	
PDA 0-1,5 mm	2(3,2)	5(6,1)	1(1,8)	8(6,8)	
PDA 1,5-2,5	10(15,9)	11(13,4)	13(23,6)	34(29,0)	>0,05
PDA 2,5 mm üstü	16(25,4)	30 (36,6)	29(52,7)	75(64,1)	
Tedavi alan	26 (41,3)	39 (47,6)	36 (65,5)	101(50,5)	**0,025***
Hipotansiyon	8 (12,7)	12 (14,6)	17(30,9)	37(18,5)	**0,020***
O2 ihtiyacı	54(85,7)	78 (95,1)	54(98,2)	186(93,0)	>0,05
Oda havası	9(14,3)	4(4,9)	1(1,8)	14(7,0)	
Serbest O2	21(33,3)	12(14,6)	3(5,5)	36(18,0)	
NCPAP	31(49,2)	57(69,5)	35(63,6)	123(61,5)	**0,000*****
MV	2(3,2)	9(11,0)	16(29,1)	27(13,5)	
Beslenme intoleransı	19(30,2)	14(17,1)	15(27,3)	48(24,0)	0,150

**:p<0,05 **:p<0,01 ***:p<0,001*



Şekil 11. Gestasyon haftasına göre gruplarda PDA gelişimi (48.saat ekokardiyografik inceleme sonrası)

Preterm bebeklerden 48. saat ekokardiyografik inceleme sonrasında HAPDA olduğu tespit edilen ve kapatma tedavisi verilen 101 bebekten 90'ına oral ibuprofen; oral alamayan ya da ibuprofen için kontrendikasyonu olan 11 bebeğe de iv parasetamol verildi. Bununla birlikte takipte HAPDA saptanan 13 bebeğe daha kapatma tedavisi verildi, bunların 7'si ibuprofen, 6'sı parasetamol idi. Toplamda parasetamol alan 17 bebek olmasına rağmen bunlardan 4'üne önce ibuprofen tedavisi başlanmış olup, oral alamadıkları için parasetamol tedavisi ile devam edildiğinden değerlendirmelerin dışında tutuldular. Parasetamol alan bebek sayısı 13 olarak alındı.

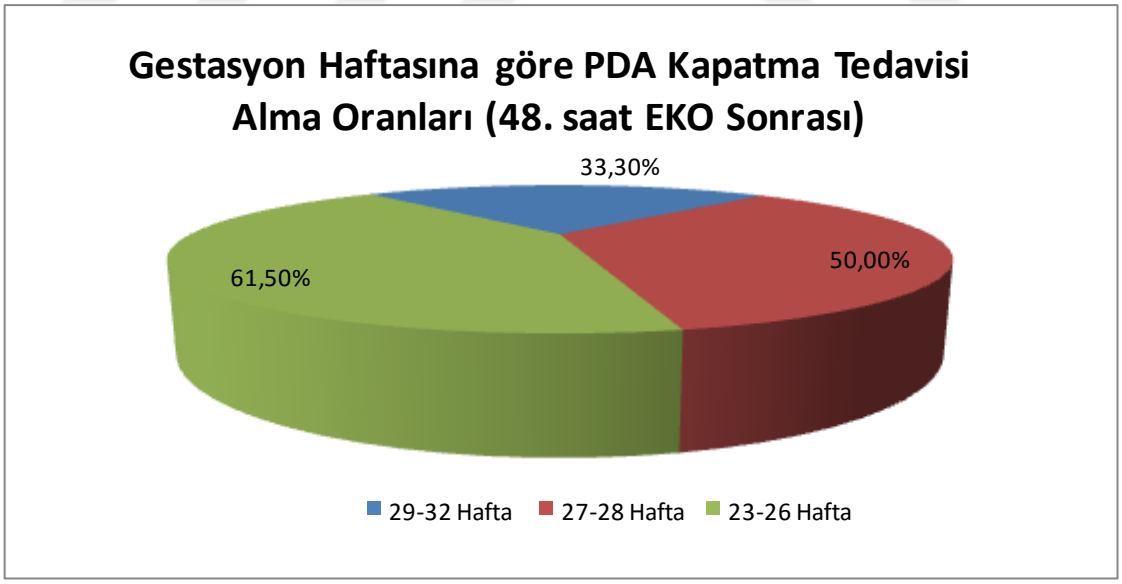
Bebeklerin ekokardiyografik kontrolleri sırasında hipotansiyonunun olup olmadığı, beslenme intoleransının olup olmadığı, O2 desteği alıp almadığı, alıyorsa solunum desteği tipi, idrar çıkış miktarları (cc/kg/g) ve ilaç yan etkilerinin takibine yönelik ibuprofen için (BFT) BUN, kreatin, trombosit; parasetamol için (KCFT) AST, ALT, trombosit değerleri kayıt edildi. Hastaların gestasyon haftası ve doğum ağırlıkları ile PDA kapatma tedavisi ve ekokardiyografi kontrolündeki bu klinik bulgular arasında ilişki olup olmadığı incelendi.

Gestasyon haftasına göre 3. grubun 48. saat ekokardiyografik inceleme sonrasında PDA kapatma tedavisi verilme (p:0,025); 48. saat ve 5. gün ekokardiyografik incelemeler sırasında hipotansiyonu olma (p:0,020) ve solunum desteği tipinin konvansiyonel ventilasyon (entübasyon) olma (p:0,000) oranı diğerlerine göre anlamlı derecede daha yüksekti. (Tablo 13, 14) (Şekil 12, 13, 14).

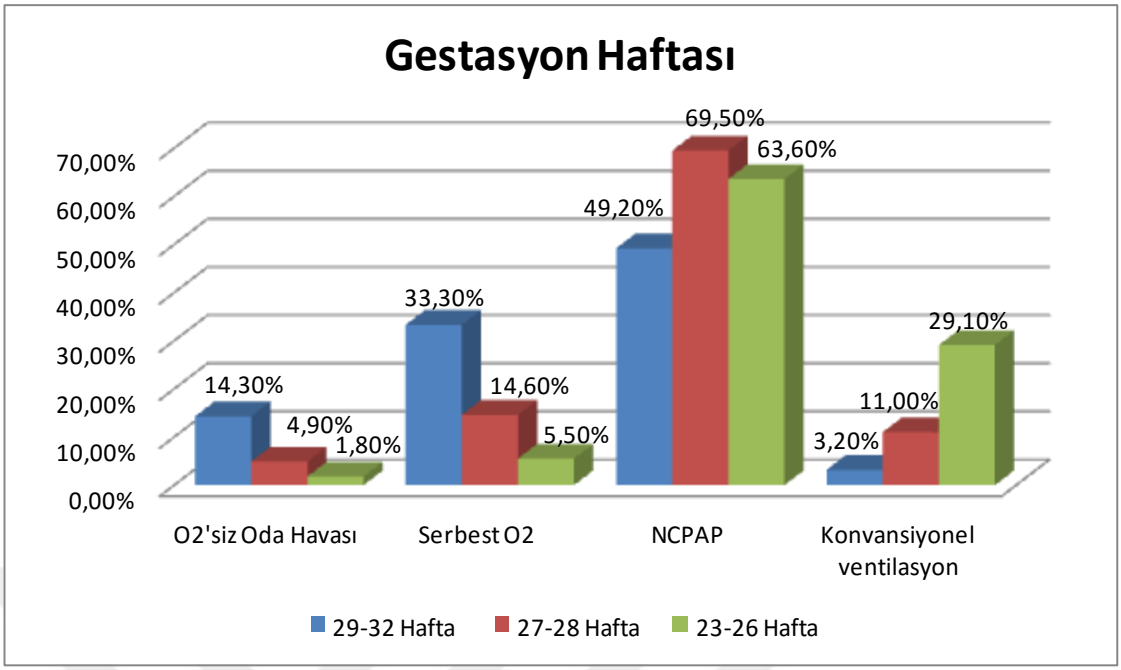
Tablo 14. Gestasyon Haftası ile 5.Gün Bulguları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

5.Gün Bulguları	29-32 hafta N:63 (%31,5)	27-28 hafta N:82 (%41)	23-26 hafta N:55 (%27,5)	Toplam	p
Hipotansiyon	6(9,5)	15(18,3)	16(29,1)	37(18,5)	**0,024***
O2 ihtiyacı	49(77,8)	72(87,8)	52(94,5)	173(86,5)	**0,026***
Oda havası	14(22,2)	10(12,2)	3(5,5)	27(13,5)	
Serbest O2	21(33,3)	22(26,8)	5(9,1)	48(24,0)	
NCPAP	27(42,9)	42(51,2)	33(60,0)	102(51,0)	**0,000*****
MV	1(1,6)	9(9,8)	14(25,5)	23(11,5)	
Beslenme intoleransı	28(44,4)	26(31,7)	27(49,1)	81(40,5)	0,094

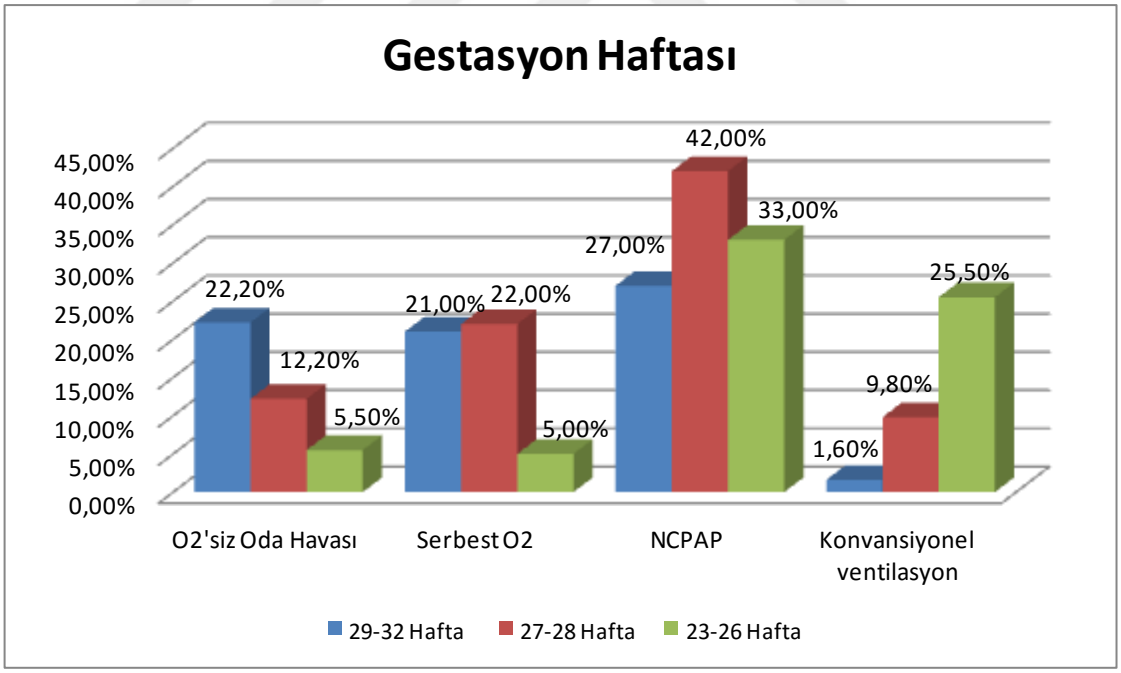
:p<0,05 **:p<0,01 ***:p<0,001



Şekil 12. Gestasyon haftasına göre gruplarda PDA kapatma tedavisi alma oranları (48.saat ekokardiyografik inceleme sonrası)



Şekil 13. Gestasyon haftasına göre gruplarda solunum desteği tipi (48.saat ekokardiyografik inceleme sonrası)



Şekil 14. Gestasyon haftasına göre gruplarda solunum desteği tipi (5.gün ekokardiyografik inceleme sonrası)

Gestasyon haftasına göre 3. grubun ve 2. grubun 48. saat ekokardiyografik incelemede serbest O2 alma oranı 1. gruba göre anlamlı derecede daha düşük, 2. grubun nCPAP'ta olma oranı ise 1.gruba göre anlamlı derecede daha yüksekti (p:0,000) (Tablo 13) (Şekil 13).

Gestasyon haftasına göre 3. grubun 5. gün ekokardiyografik incelemede O2 ihtiyacı olması oranı 1. gruba göre göre anlamlı derecede daha yüksekti (p:0,026). 3. grubun O2'siz oda havası soluma oranı 1. gruba göre anlamlı derecede daha düşük; yine 1. grubun serbest O2 alma oranı diğerlerine göre anlamlı derecede daha düşüktü (p:0,000) (Tablo 14) (Şekil14).

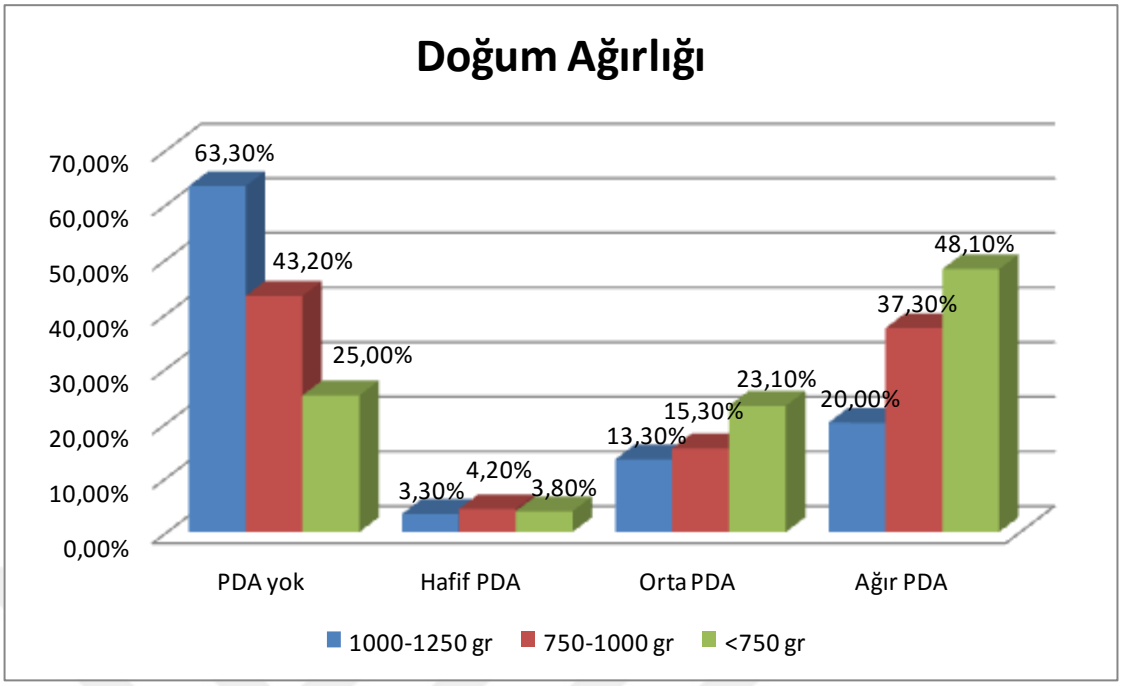
Doğum Ağırlığı ile 48. Saat ve 5. Gün Bulguları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Doğum ağırlığına göre de küçük, orta ve geniş PDA 'lara baktığımızda bebeklerin doğum ağırlığı küçüldükçe orta ve geniş PDA oranının (PDA'nın kliniğinin ağırlaştığı) arttığı görüldü; fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 15) (Şekil 15).

Tablo 15. Doğum Ağırlığı ile 48. Saat Bulguları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

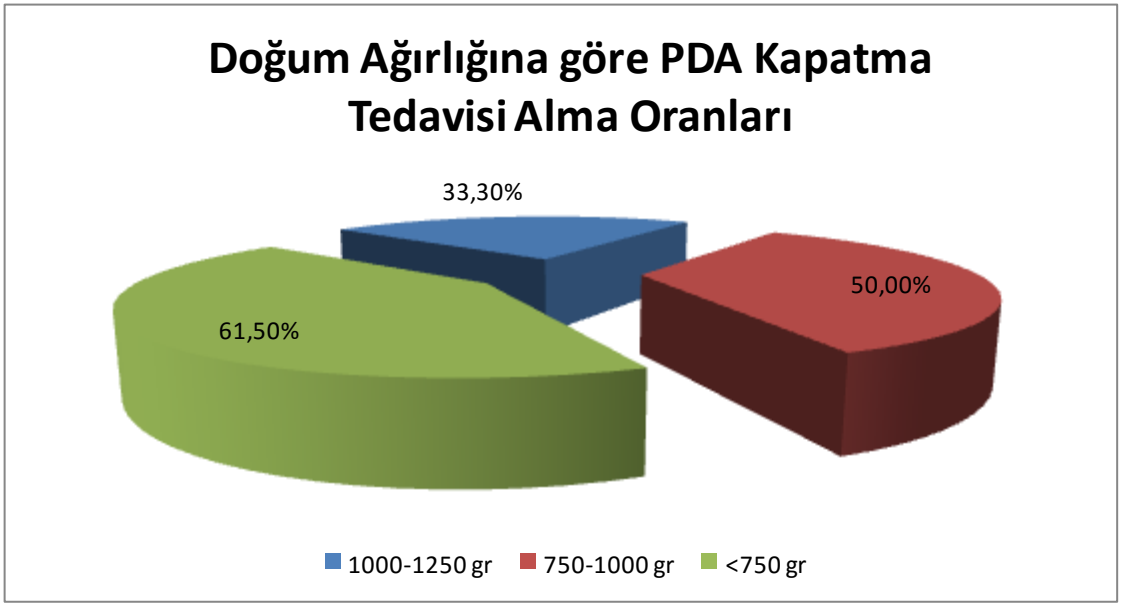
48.Saat Bulguları	1000-1250 gr N:30 (% 15)	750-1000 gr N:118 (%59)	<750 gr N:52 (%26)	Toplam	p
PDA yok	19(63,3)	51(43,2)	13(25)	83(41,5)	
PDA 0-1,5 mm	1(3,3)	5(4,2)	2(3,8)	8(6,8)	
PDA 1,5-2,5	4(13,3)	18(15,3)	12(23,1)	34(29,0)	>0,05
PDA 2,5 mm üstü	6(20,0)	44(37,3)	25(48,1)	75(64,1)	
Tedavi alan	10 (33,3)	59 (50,0)	32 (61,5)	101(50,5)	**0,048***
Hipotansiyon	3 (10,0)	18 (15,3)	16 (30,8)	37(18,5)	**0,024***
O2 ihtiyacı	27(90,0)	107 (90,7)	52 (100)	186(93,0)	>0,05
Oda havası	3(10,0)	11(9,3)	0(0,0)	14(7,0)	
Serbest O2	8(26,7)	23(19,5)	5(9,6)	36(18,0)	
NCPAP	18(60,0)	72(61,0)	33(63,5)	123(61,5)	>0,05
MV	1(3,3)	12(10,2)	14(26,9)	27(13,5)	
Beslenme intoleransı	6(20,0)	29(24,6)	13(25,0)	48(24,0)	0,855

:p<0,05 **:p<0,01 ***:p<0,001 Ki-Kare testi



Şekil 15. Doğum ağırlığına göre gruplarda PDA gelişimi (48.saat ekokardiyografik inceleme sonrası)

Doğum ağırlığına göre 3. grubun 48. saat ekokardiyografik inceleme sonrasında PDA kapatma tedavisi verilme (p:0,048), hipotansiyon (p:0,020) ve solunum desteği tipinin konvansiyonel ventilasyon (entübasyon) olma (p:0,000) oranı 1. gruba göre anlamlı derecede daha yüksekti (Tablo 15) (Şekil 16).



Şekil 16. Doğum ağırlığına göre PDA kapatma tedavisi alma oranları (48.saat ekokardiyografik inceleme sonrası)

5. gün ekokardiyografik inceleme sırasında 3. grubun O2 ihtiyacı olma oranı diğerlerine göre anlamlı derecede daha yüksekti (p:0,026) (Tablo 16). Birinci grubun O2'siz oda havası soluma oranı diğerlerine göre anlamlı derecede daha düşük, serbest O2 alma oranı ise 3. gruba göre anlamlı derecede daha düşüktü (p:0,000) (Tablo 16).

Tablo 16. Doğum Ağırlığı ile 5.Gün Bulguları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

5.Gün Bulguları	1000-1250 gr N:30 (% 15)	750-1000 gr N:118 (%59)	<750 gr N:52 (%26)	Toplam	p
Hipotansiyon	3(10,0)	18(15,3)	16(30,8)	37(18,5)	**0,024***
O2 ihtiyacı	23(76,7)	99(83,9)	51(98,1)	173(86,5)	**0,010***
Oda havası	7(23,3)	19(16,1)	1(1,9)	27(13,5)	
Serbest O2	11(36,7)	30(25,4)	7(13,5)	48(24,0)	
NCPAP	12(40,0)	60(50,8)	30(57,7)	102(51,0)	**0,000*****
MV	0(0,0)	9(7,6)	14(26,9)	23(11,5)	
Beslenme intoleransı	10(33,3)	46(39)	25(48,1)	81(40,5)	0,370

**:p<0,05 **:p<0,01 ***:p<0,001 Ki-Kare testi*

Gestasyon Haftası ve Doğum Ağırlığı ile 48. Saat Ekokardiyografi Bulguları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Gestasyon haftasına göre 1. grubun 48. saat ekokardiyografik incelemede LA/aort oranı ortalaması (1,16±0,206) 3. gruba göre anlamlı derecede daha düşük (p:0,034) iken SVEDÇ ortalaması anlamlı derecede daha yüksekti (p:0,028) (Tablo 17).

Tablo 17. Gestasyon Haftası ile 48. Saat Ekokardiyografi Bulguları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

48.saat ekokardiyografi	Gestasyon haftası	N	Ortalama	Std. Sapma	F	p	Fark
LA/ aort oranı	29-32 Hafta	63	1,16	0,206	3,449	**0,034***	1-3
	27-28 Hafta	82	1,21	0,222			
	23-26 Hafta	55	1,26	0,212			
SVEDÇ	29-32 Hafta	63	10,77	1,944	3,644	**0,028***	1-3
	27-28 Hafta	82	10,18	2,021			
	23-26 Hafta	55	9,85	1,582			
Kreatin düzeyi	29-32 Hafta	63	0,96	0,216	0,195	0,823	-
	27-28 Hafta	82	0,96	0,183			
	23-26 Hafta	55	0,98	0,210			

**:p<0,05 **:p<0,01 ***:p<0,001 One Way ANOVA*

Doğum ağırlığına göre ise 48. saat ekokardiyografik inceleme sonucunda LA/aort oranı ortalamasına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yokken (p:0,291); doğum ağırlığına göre 3. grubun SVEDÇ ortalaması diğer gruplara göre anlamlı derecede daha düşüktü (p:0,000) (Tablo 18).

Tablo 18. Doğum Ağırlığı ile 48. Saat Ekokardiyografi Bulguları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

48.saat ekokardiyografi	Gestasyon haftası	N	Ortalama	Std. Sapma	F	p	Fark
LA/aort oranı	1000-1250 gr	30	1,21	0,192	1,242	0,291	-
	750-1000 gr	118	1,19	0,224			
	< 750 gr	52	1,25	0,212			
SVEDÇ	1000-1250 gr	30	10,87	1,913	10,364	**0,000*** **	1.2-3
	750-1000 gr	118	10,55	1,931			
	< 750 gr	52	9,30	1,500			
Kreatin düzeyi	1000-1250 gr	30	0,96	0,169	0,026	0,975	-
	750-1000 gr	118	0,97	0,210			
	< 750 gr	52	0,96	0,197			

**:p<0,05 **:p<0,01 ***:p<0,001 One Way ANOVA*

Gestasyon haftası ve doğum ağırlığı ile kreatin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0,05) (Tablo 17,18).

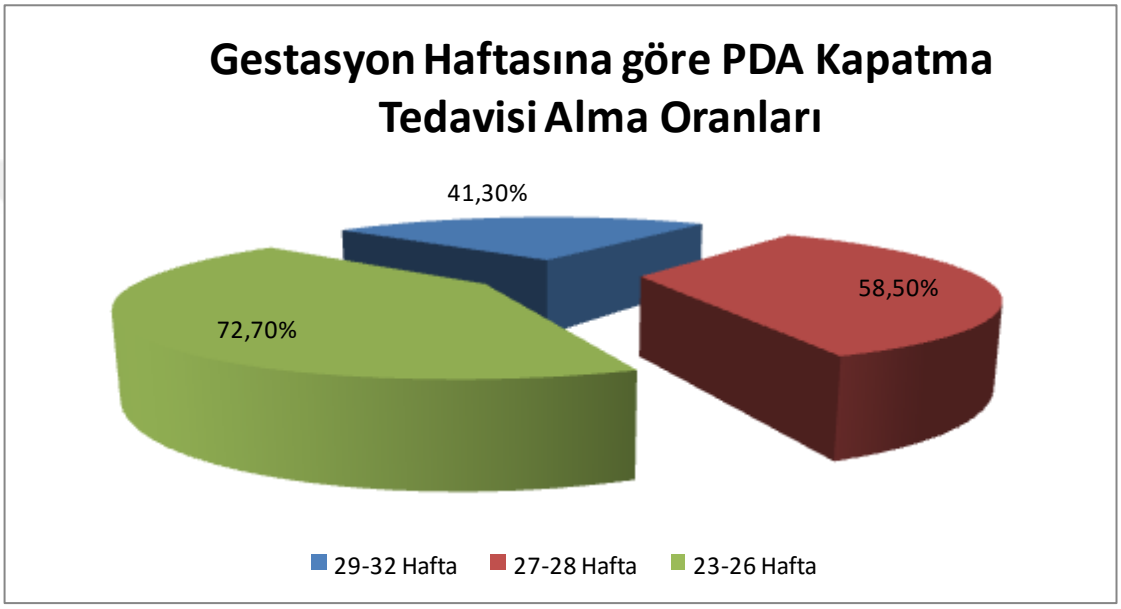
Gestasyon Haftası ile PDA Kapatma Tedavisi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Çalışma süresince takiplerinde HAPDA olduğu tespit edilen ve PDA kapatma tedavisi verilen 114 bebekten 26'sı gestasyon haftasına göre 1. grupta, 48'i 2. grupta ve 40 bebek te 3. gruptaydı. 3. grubun tedavi alma oranı 1. gruba göre anlamlı derecede daha yüksekti (p:0.002). Gestasyon haftasına göre PDA kapatma tedavisi alma oranları %72,70 ile 3. grupta en yüksekti; 2. grupta %58,50, 1. grupta ise %41,30 idi. Gestasyon haftası küçüldükçe PDA kapatma tedavisi alma oranının arttığı görüldü (p:0.002) (Tablo 19) (Şekil 17).

Tablo 19. Gestasyon Haftası ile Kapatma Tedavisi Alma Durumunun İncelenmesi

			Gestasyon Haftası			Toplam	Ki-Kare	p
			29-32 Hafta	27-28 Hafta	23-26 Hafta			
Tedavi alma durumu	Almadı	N	37	34	15	86	11,99	**0,002****
		%	58,7	41,5	27,3	43,0		
	Aldı	N	26	48	40	114		
		%	41,3	58,5	72,7	57,0		

**:p<0,05 **:p<0,01 ***:p<0,001 Ki-Kare Testi*



Şekil 17. Gestasyon haftasına göre PDA kapatma tedavisi alma oranları

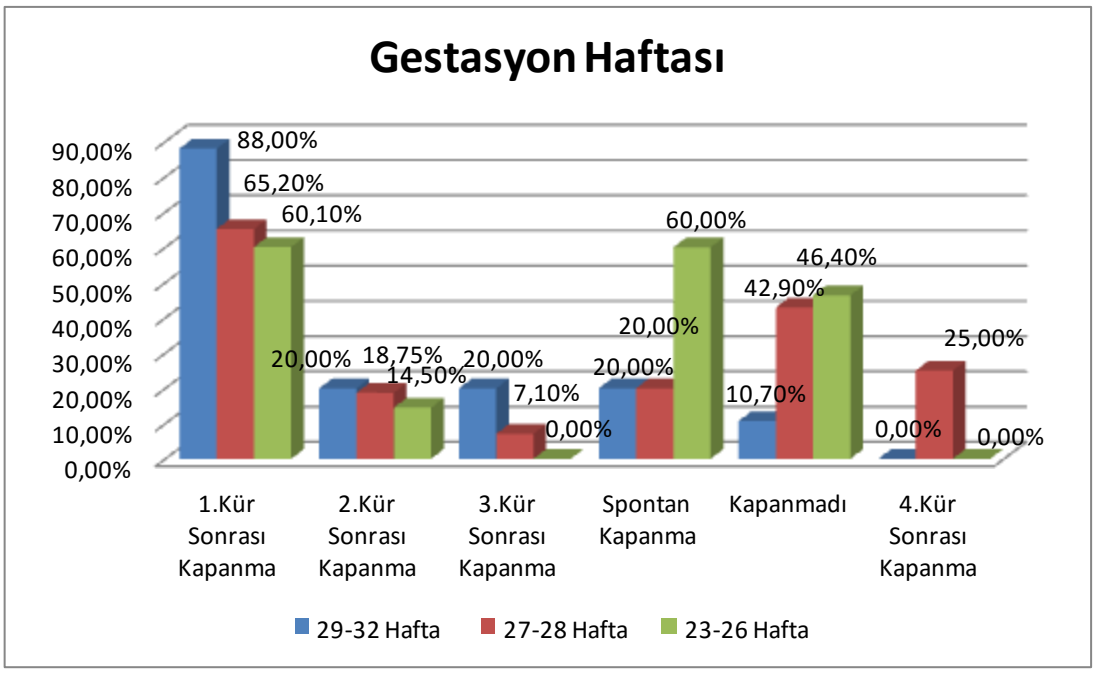
Gestasyon haftasına göre gruplar arasında tedaviye yanıt bakımından anlamlı bir fark bulunmadı (p<0,05). İlk kür tedavi sonrası kapanma oranları 1. grupta % 88,0, 2. grupta % 65,2 ve 3. grupta da % 60,1 idi. Total PDA kapatma tedavileri sonucunda en yüksek kapanma oranı % 88,46 (23 bebek/26) ile 1. gruptaydı, 2. grupta % 75 (36 bebek/48), 3. grupta da % 67,5 (27 bebek/40) oranındaydı. 48. saat ekokardiyografi sonrası kapatma tedavisi verilmeyen 16 hastadan PDA spontan kapanan 5 hasta (% 4,9) mevcuttu; gruplara göre dağılımına baktığımızda 1. grupta % 20 (1 bebek), 2. grupta %20 (1 bebek), 3. grupta ise %60 (3 bebek) olduğu görüldü (Tablo 20) (Şekil 18).

Tablo 20. Gestasyon Haftası ile Tedaviye Yanıt Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

			Gestasyon Haftası			Toplam	p
			29-32 Hafta	27-28 Hafta	23-26 Hafta		
Pda kaçıncı tedavide kapandı	1. kür sonrasında	N	22	30	28	80	>0,05
		%	88,0	65,2	60,1	70,2	
	2. kür sonrasında	N	1	3	7	11	
		%	20,0	18,75	14,5	28,9	
	3. kür sonrasında	N	1	1	0	2	
		%	20	7,1	0,00	6,25	
	Spontan kapanma	N	1	1	3	5	
		%	20	20	60	4,9	
	Kapanmadı	N	3	12	13	28	
		%	10,7	42,9	46,4	24,5	
	4. kür sonrasında	N	0	4	0	4	
		%	0,0	25	0,0	40	

**:p<0,05 **:p<0,01 ***:p<0,001 Ki-Kare Testi*

Kapatma tedavisi alan 10 bebeğin PDA 1. kür sonrası kapandı, sonrasında rekanalize oldu. Bunlardan 3 tanesinin PDA kapandı, 7 tanesinin ise kapanmadı.2 bebeğin de PDA 2. kürde kapandı, sonrasında rekanalize oldu. Bu 2 bebekten 1 tanesinin PDA kapandı, 1 tanesinin ise kapanmadı.



Şekil 18. Gestasyon haftasına göre PDA kapatma tedavisine yanıt oranları

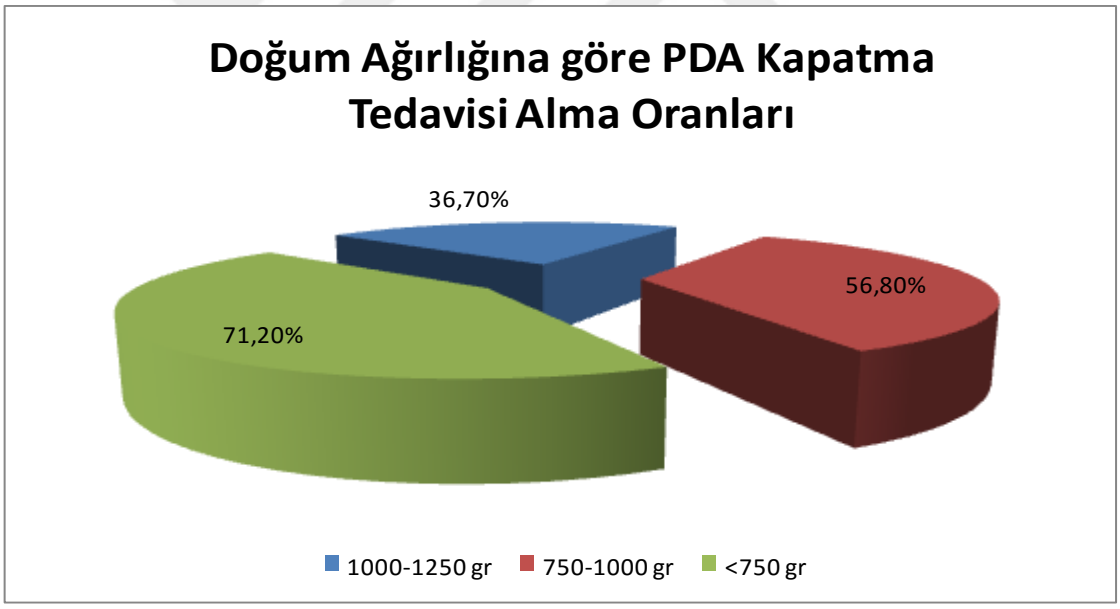
Doğum Ağırlığı ile PDA Kapatma Tedavisi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Doğum ağırlığına göre de PDA kapatma tedavisi alma oranı %71,20 ile 3. grupta en yüksekti, doğum ağırlığı düştükçe PDA kapatma tedavisi alma oranının arttığı görüldü (p:0,009) (Tablo21) (Şekil 19).

Tablo 21. Doğum Ağırlığı ile Kapatma Tedavisi Alma Durumunun İncelenmesi

			Doğum Ağırlığı			Toplam	Ki-Kare	p
			1000-1250 gr	750-1000 gr	< 750 gr			
Tedavi alma durumu	Almadı	N	19	52	15	86	9,320	**0,009****
		%	63,3	44,0	28,8	43,0		
	Aldı	N	11	66	37	114		
		%	36,7	56,0	71,2	57,0		

**:p<0,05 **:p<0,01 ***:p<0,001 Ki-Kare testi*



Şekil 19. Doğum ağırlığına göre PDA kapatma tedavisi alma oranları

Doğum ağırlığına göre gruplar arasında da tedaviye yanıt bakımından anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05). İlk kür tedavi sonrası kapanma oranları 1. grupta % 72,7, 2. grupta % 69,7 ve 3. grupta da % 70,2 idi. Total PDA kapatma tedavileri sonucunda kapanma oranları % 81,8 (9 bebek/11) ile 1. gruptaydı, 2. grupta % 75,4 (50 bebek/66), 3. grupta da % 73 (27 bebek/37) oranındaydı. 48. saat ekokardiyografi

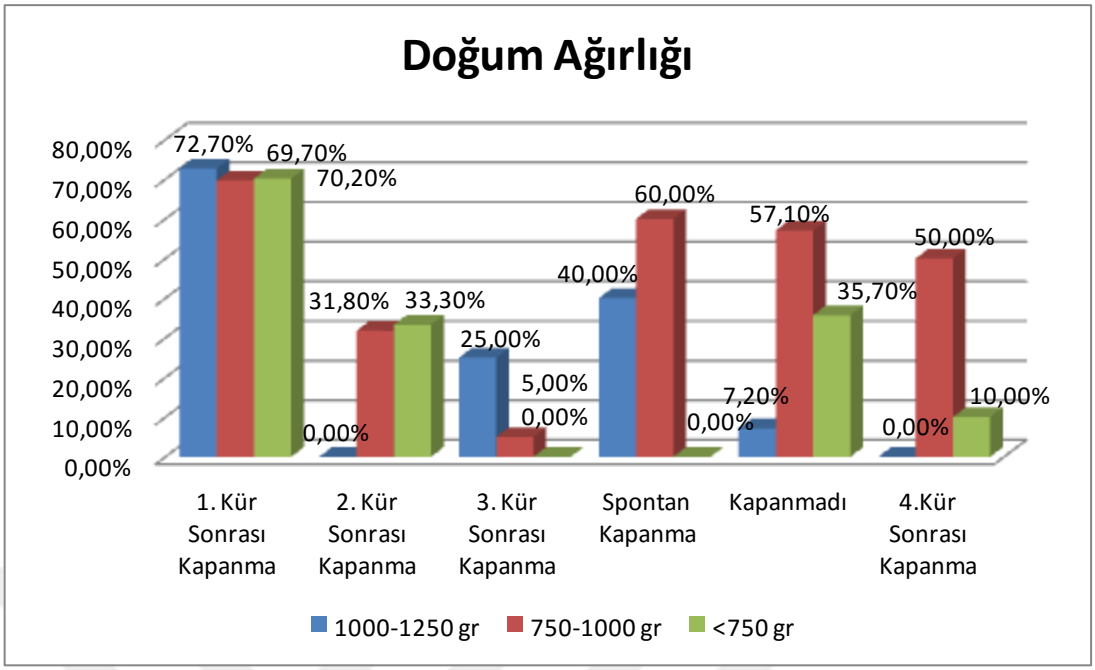
sonrası kapatma tedavisi verilmeyen 16 hastadan PDA spontan kapanan 5 hasta (% 4,9) mevcuttu; gruplara göre dağılımına baktığımızda ise 1. grupta % 40 (2 bebek), 2. grupta %60 (3 bebek), 3. grupta ise %0,0 (0 bebek) şeklindeydi (Tablo 22) (Şekil 20).

Tablo 22. Doğum Ağırlığı ile Tedaviye Yanıt Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

			Doğum Ağırlığı			Toplam	p
			1000-1250 gr	750-1000 gr	< 750 gr		
Pda kaçıncı tedavide kapandı	1. kür sonrasında	N	8	46	26	80	>0,05
		%	72,7	69,7	70,2	70,2	
	2. kür sonrasında	N	0	7	4	11	
		%	0,0	31,8	33,3	28,9	
	3. kür sonrasında	N	1	1	0	2	
		%	25	5,0	0,0	6,25	
	Spontan kapanma	N	2	3	0	5	
		%	40	60	0,0	4,9	
	Kapanmadı	N	2	16	10	28	
		%	7,2	57,1	35,7	24,5	
	4. kür sonrasında	N	0	3	1	4	
		%	0,0	50	10	40	

**:p<0,05 **:p<0,01 ***:p<0,001 Ki-Kare testi*

Kapatma tedavisi alan 10 bebeğin PDA 1. kür sonrası kapandı, sonrasında rekanalize oldu. Bunlardan 3 tanesinin PDA kapandı,7 tanesinin ise kapanmadı. 2 bebeğin de PDA 2. kürde kapandı, sonrasında rekanalize oldu. Bu 2 bebekten 1 tanesinin PDA kapandı, 1 tanesinin ise kapanmadı.



Şekil 20. Doğum ağırlığına göre PDA kapatma tedavisine yanıt oranları

Hastaların PDA Takip Ve Tedavilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamıza katılan 200 preterm bebekten 83'ünde PDA yoktu (%41,5). Tüm izlemler boyunca HAPDA'sı olduğu tespit edilen ve PDA kapatma tedavisi verilen 114 bebek tespit edildi. Kapatma tedavisi alan bu bebeklerden 86'sında PDA kapandı, 28'inde ise kapanmadı. Hemodinamik anlamlı PDA oranı %57, medikal tedavi sonrası PDA kapanma oranı %72,8 idi.

Hemodinamik anlamlı PDA olan 114 bebeğin 101 (%50,5) tanesine 48. saat ekokardiyografik inceleme sonunda, 9 (%4,5) tanesine 5. gün ekokardiyografik inceleme sonrasında ve 4 tanesine (%2) de 3. kontrol sonrasında kapatma tedavisi başlandı. Tedavi alan 114 hastadan 67 tanesinde (%66,3) PDA 48. saat ekokardiyografik incelemesinden sonra verilen tedavide, 3 tanesi (%7,5) 5. gün ekokardiyografik incelemesinden sonra verilen tedavide, 7 tanesi (%23,3) 3. kontrolden sonra verilen tedavide ve 4 tanesi (%40) de 4. kontrolden sonra verilen tedavide kapandı; 28 bebeğin (%24,5) ise PDA'sı kapanmadı.

Kırksekizinci Saat Ekokardiyografik İnceleme Sonrası PDA İzlemi

Çalışmaya alınan bebeklere yapılan 48. saat rutin ekokardiyografik incelemede 200 prematüre bebekten 117'sinde PDA (%58,5) tespit edilirken 83'ünde (%41,5) PDA yoktu. PDA oranı %58,5 'ti. Patent duktus arteriosus tespit edilen 117 bebekten 101'inde HAPDA (% 54,5) mevcuttu. 48. Saatte HAPDA'sı olan 101 bebeğe, 90'ına oral ibuprofen, oral alamayan ya da ibuprofen kontrendike olan 11 bebeğe de intravenöz parasetamol olmak üzere kapatma tedavisi verildi; PDA tedavisi verilmeyen 16 bebekten 5. gün ekokardiyografi kontrolünde 5 tanesinde PDA spontan kapandığı görüldü. 11 tanesinde ise PDA 5. gün kontrolünde devam ediyordu. 7'si HAPDA olduğundan bu bebeklere tedavi başlandı. 4 tanesi de 5. gün kontrolünde HAOPDA değildi fakat 3. kontrolde HAPDA olduğundan tedavi başlandı (Tablo 23).

Tablo 23. Kırksekizinci Saat Ekokardiyografi Kontrolünde HAPDA ve HAOPDA Dağılımı

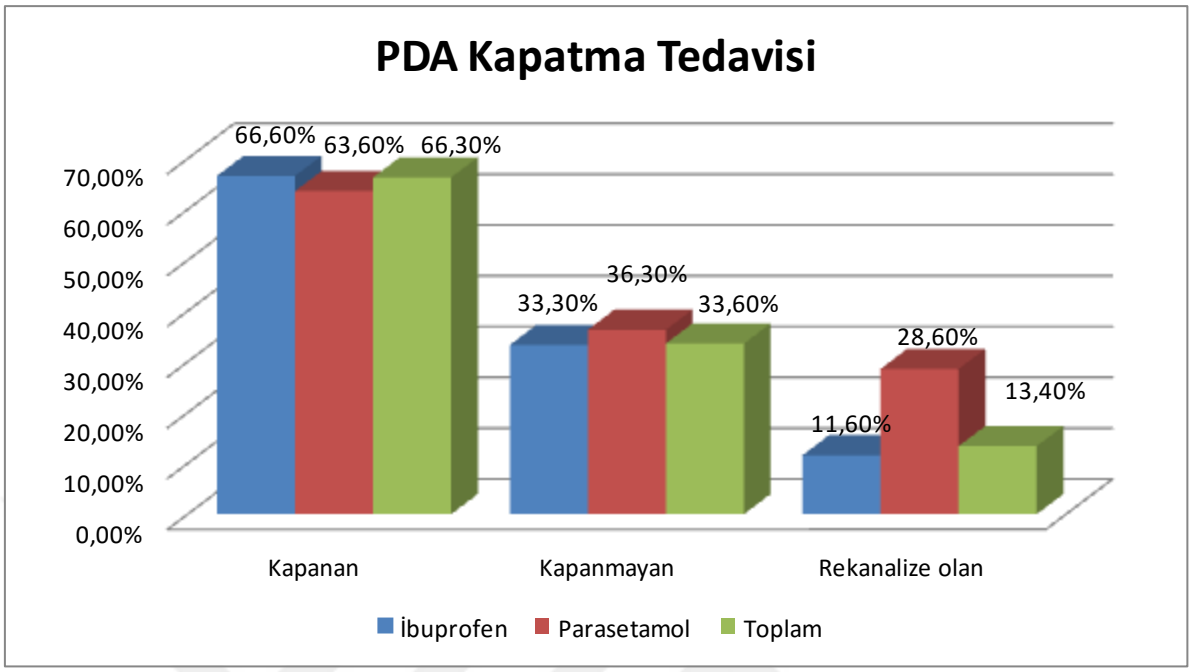
	İbuprofen	Parasetamol	Spontan	Toplam
HAPDA	90	11	-	101
HAOPDA	9	2	5*	16

*:5. gün ekokardiyografi kontrolünde

Patent duktus arteriosusu kapatmak için 48. saat ekokardiyografi kontrolü sonrası tedavi verilen 101 bebekten 67'sinin (%66,3) PDA'sı kapandı, 34 (34/101) (% 33,6) tanesinin kapanmadı ve 9 (9/67) (% 13,4) bebekte de PDA rekanalize oldu. (Tablo 24) (Şekil 21).

Tablo 24. Kırksekizinci Saat Ekokardiyografi Kontrolü Sonrası Tedavi Alan Hastaların Tedaviye Yanıtları

	İBUPROFEN	PARASETAMOL	TOPLAM
Tedavi alan	90	11	101
PDA'sı kapanan	60 (%66,6)	7 (%63,6)	67 (%66,3)
Kapanmayan	30 (%33,3)	4 (%36,3)	34 (%33,6)
Rekanalize olan	7 (%11,6)	2 (%28,6)	9 (%13,4)



Şekil 21. Kırksekizinci saat ekokardiyografi kontrolü sonrasında tedavi alan hastaların tedaviye yanıtları

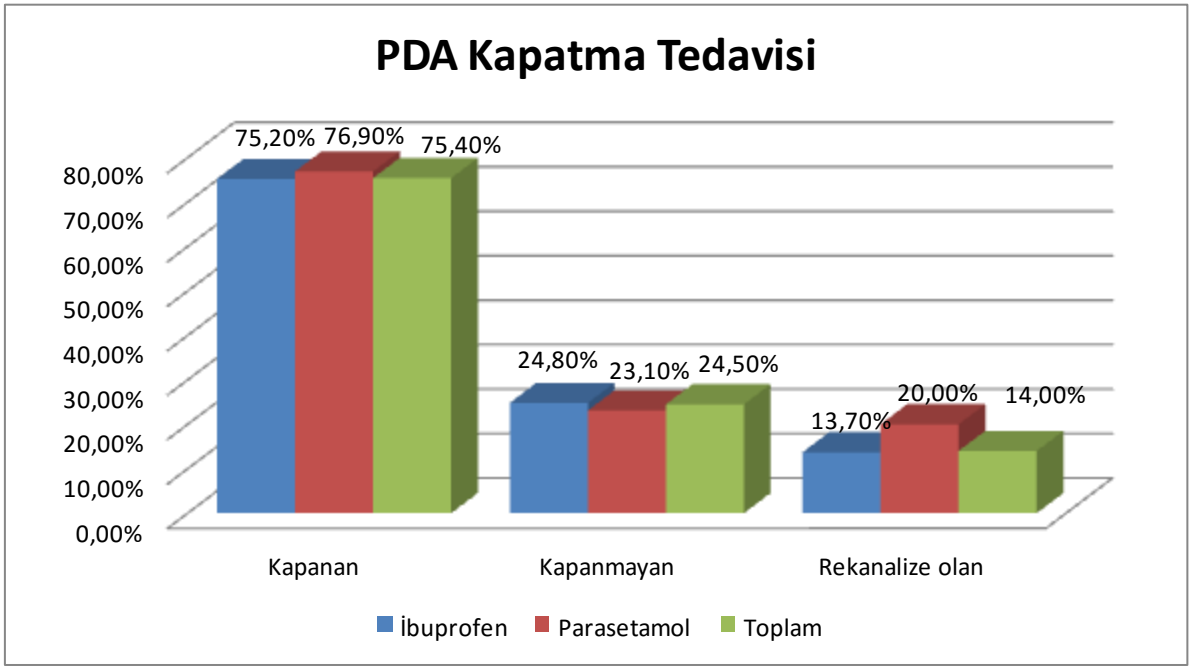
Duktusu kapanan 67 bebekten 60 tanesi ibuprofen tedavisi sonrasında, 7 tanesi ise parasetamol tedavisi sonrasında kapandı. 48. saat ekokardiyografik inceleme sonunda 90 bebeğe ibuprofen 11 bebeğe de parasetamol verilmişti, iburofen ile kapanma oranı %66,6 (60/90) parasetamol ile kapanma oranı ise %63,6 (7/11) idi (Tablo 24) (Şekil 21). İbuprofen alan 7 (7/60) (% 11,6) hastada, parasetamol alan 2 (2/7) (%28,5) hastada PDA 1. tedavide kapandı sonra rekanalize oldu (Tablo 24) (Şekil 21).

Toplamda; patent duktus arteriosusu kapatmak için HAPDA'sı olan bebeklere verilen 114 PDA kapatma tedavisinden 97 tanesine ibuprofen, 13 tanesine parasetamol ve 4 tanesine de farklı kürlerde ibuprofen ve parasetamol tedavisi verildi. İbuprofen alan 97 hastadan 73'ünde %75,2 oranla PDA kapandı; 13 parasetamol alan hastadan 10 tanesinde de %76,9 oranla PDA kapandı. Bu bebeklerden 12 tanesinde PDA rekanalize oldu. Bu 12 bebeğin 10 (10/73) (%13,7) tanesi ibuprofen, 2 (2/10) (% 20) tanesi de parasetamol tedavisi almıştı. Rekanalize olan bebeklerden ibuprofen alanlardan 7 tanesinin PDA'sı 1. tedavide kapanmıştı, 3. kontrolde ise rekanalize olduğu görüldü, bunlara tekrar medikal tedavi (ibuprofen)

verildiğinde 5 tanesinde PDA kapanmadı, 2'sinde kapandı. İbuprofen grubunda rekanalize olan bebeklerden 3 tanesinin ise 2. tedavide kapandığı 4. kontrolde rekanalize olduğu görüldü, bunlardan da 3. kür tedavi sonrası 2 tanesinde PDA kapanmadı, 1'inde kapandı. Parasetamol alanlardan ise toplamda 2 bebekte PDA 48. saat ekokardiyografik kontrol sonrası verilen tedavide kapandı ve 3. kontrolde rekanalize olduğu görüldü, medikal tedavi sonrası (parasetamol) 1 tanesi kapandı 1 tanesi ise kapanmadı. (Tablo25) (Şekil 22).

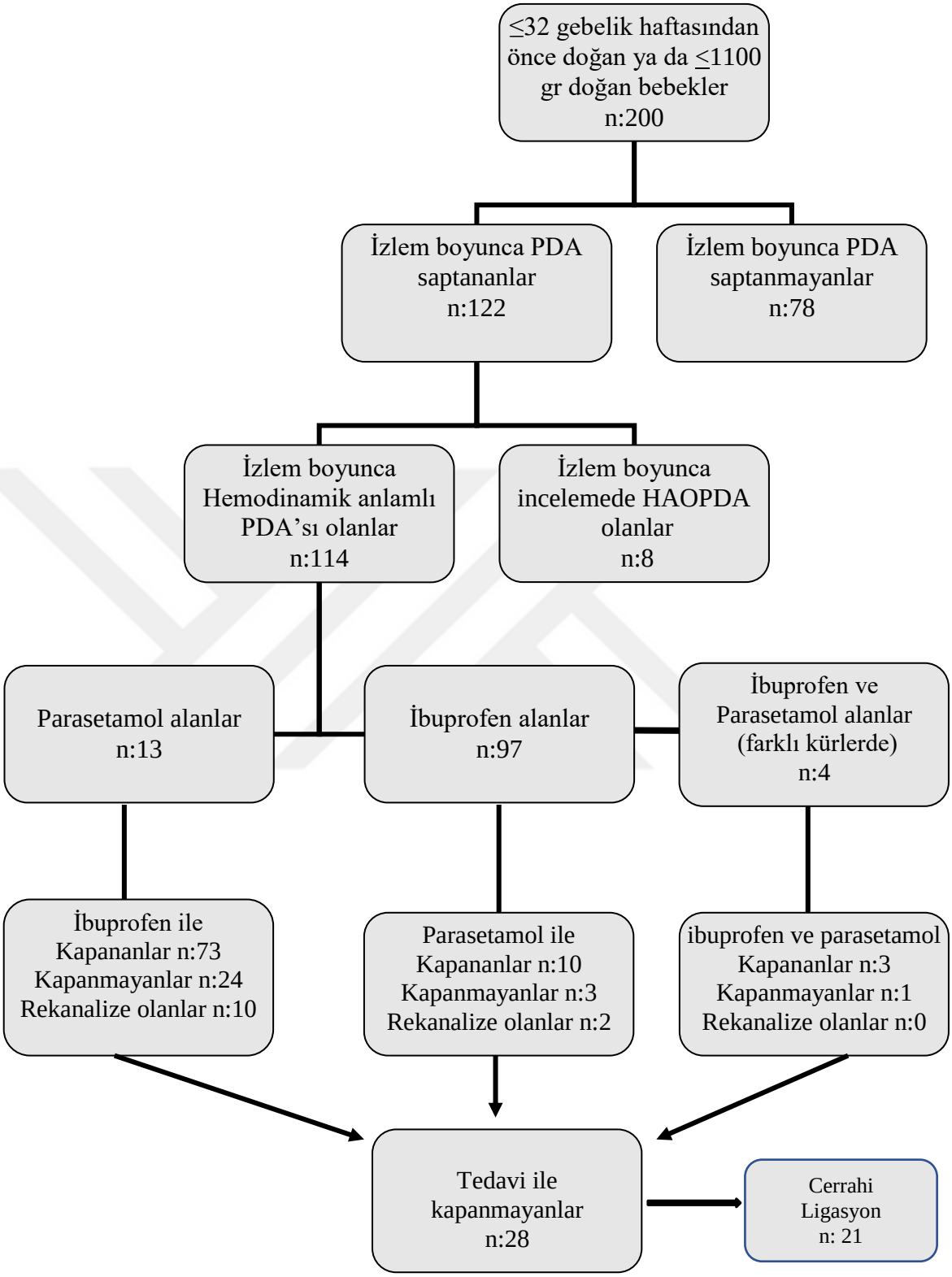
Tablo 25. Toplamda PDA Kapatma Tedavisi Alan Hastaların Tedaviye Yanıtı

	İBUPROFEN	PARASETAMOL	ibuprofen+ parasetamol	TOPLAM
Tedavi alan	97	13	4	114
Kapanan	73 (%75,2)	10 (%76,9)	3(%75,0)	86 (%75,4)
Kapanmayan	24 (%24,8)	3 (%23,1)	1 (%25,0)	28(%24,5)
Rekanalize olan	10 (%13,7)	2 (% 20,0)	0 (%0,0)	12(%14,0)



Şekil 22. Toplamda PDA kapatma tedavisi alan hastaların tedaviye yanıtı

Patent duktus arteriosusu kapanmayan 28 bebeğin 21'ine (% 18,4) PDA ligasyonu uygulandı. PDA kapanmayan ve ligasyon da yapılmayan 7 bebekten 4'ü PDA kapatma tedavilerini tamamlayıp ligasyon yapılamadan; 3 bebek ise henüz medikal tedavi alırken tedavilerini tamamlayamadan ex oldu (Şekil 23).



Şekil 23. Çalışmaya dahil edilen hastaların gruplandırılmasının şematik görünümü

PDA Olmayan, HAPDA Kapanan ve Kapanmayan Hasta Gruplarının Karşılaştırılması

Çalışmada PDA olmayan 83 bebek, medikal tedavi sonrası HAPDA kapanan 86 bebek ve medikal tedavi sonrası HAPDA kapanmayan 28 bebek olmak üzere 3 grup oluşturuldu. Grupların gestasyon haftası, doğum ağırlığı ve cinsiyet gibi demografik verilerle; 1.dk ve 5.dk apgar skoru, ilk 72 saatte aldığı sıvı miktarı, antenatal steroid, EMR, IUGR, doğum şekli, doğum sonrası canlandırma ihtiyacı, doğum sonrası yapılan müdahaleler, erken sepsis, RDS, surfaktan alımı, 48.saat ekokardiyografik inceleme sırasında O2 ihtiyacı ve bu sıradaki solunum desteği tipi gibi klinik bulgularla aralarındaki ilişki araştırıldı.

Uygulanan ANOVA testi sonucunda PDA durumuna göre oluşturulan gruplar arasında ilk 72 saatte aldığı sıvı miktarı ortalaması bakımından anlamlı fark bulunmadı (p>0,05); 1.dk ve 5.dk apgar skoru ortalamaları bakımından ise anlamlı fark bulundu (p<0,05) (Tablo 26). Buna göre, PDA olmayanların 1. dk apgar skoru ortalaması medikal tedavi sonrası HAPDA kapanan ve kapanmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek (p:0,001) iken, 5. dk apgar skoru ortalaması medikal tedavi sonrası HAPDA kapanmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksekti (p:0,032) (Tablo 26).

Tablo 26. PDA Durumu ile Klinik Bulguların Ortalamaları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

		N	Ortalama	Std. Sapma	F	p	Fark
apgar1dk	PDA yok	83	5,84	1,453	6,911	**0,001****	1-2,3
	Kapandı	86	5,10	1,526			
	Kapanmadı	28	4,86	1,580			
apgar5dk	PDA yok	83	7,31	1,348	3,496	**0,032***	1-3
	Kapandı	86	6,99	1,232			
	Kapanmadı	28	6,57	1,476			
Ilk 72 saatte aldığı sıvı miktarı	PDA yok	83	127,04	18,265	0,203	0,816	-
	Kapandı	86	125,35	15,316			
	Kapanmadı	28	126,07	18,923			

**:p<0,05 **:p<0,01 ***:p<0,001 ANOVA TESTİ*

Gestasyon haftalarına göre PDA grupları karşılaştırıldığında 23-26 hafta arasındaki bebeklerde PDA olma oranı 29-32 hafta arasındakilere göre anlamlı olarak daha yüksekti (p:0,04) (Tablo 27).

Yine PDA olmayanlarda doğum sonrası canlandırma ihtiyacı oranı medikal tedavi sonrası HAPDA kapananlara göre anlamlı derecede daha düşük (p:0,031) iken RDS (p:0,000), surfaktan alma (p:0,000) ve 48.saat ekokardiyografik incelemede solunum desteği tipinin konvansiyonel ventilasyon (MV) olma (p:0,000) oranı medikal tedavi sonrası HAPDA kapanan ve kapanmayanlara göre anlamlı derecede daha düşüktü (Tablo 27).

Yapılan karşılaştırmada PDA olmayanların 48.saat ekokardiyografik incelemede O2 ihtiyacı olma oranı medikal tedavi sonrası HAPDA kapananlara göre anlamlı derecede daha düşüktü (p:0,000). Patent DA olmayanların 48. saat ekokardiyografik incelemede O2'siz oda havası soluma oranı medikal tedavi sonrası HAPDA kapananlara göre anlamlı derecede daha yüksek iken serbest O2 alma oranı medikal tedavi sonrası HAPDA kapanmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksekti (p:0,000) (Tablo 27).

Tablo 27. Patent DA Olmayan, HAPDA Kapanmış ve Kapanmamış Grupların Klinik ve Demografik Özellikler Yönüyle İncelenmesi

	PDA Yok N:83 (%41,5)	**HAPDA Kapandı N:86 (%44,1)**	**HAPDA Kapanmadı N:28 (%14,4)**	**p**	**Ki-Kare**
Gestasyon haftası 29-32	35(43,2)	24(27,9)	3(10,7)		
Gestasyon haftası 27-28	33(40,7)	36(41,9)	12(42,9)	**0,004****	**15,603**
Gestasyon haftası 23-26	13(16,0)	26(30,2)	13(46,4)		
Doğum ağırlığı 1000-1250gr	18(22,2)	9(10,5)	2 (7,1)		
Doğum ağırlığı 750-1000 gr	50(61,7)	51(59,3)	16(57,1)	**0,039***	**10,073**
Doğum ağırlığı <750 gr	13(16,0)	26(30,2)	10(35,7)		
Antenatal steroid (tam kür)	58(71,6)	44(51,2)	16(57,1)	0,060	9,031
IUGR	21(25,9)	20(23,3)	4(14,3)	0,451	1,591
Doğum sonrası canlandırma	46(56,80)	65 (75,6)	20 (71,4)	**0,031***	**6,948**
RDS	61(75,3)	83 (96,5)	28(100)	**0,000*****	**22,397**
Erken Sepsis	36 (44,4)	52 (60,5)	18 (64,3)	0,060	5,614
Surfaktan	45(55,6)	78(90,7)	25(89,3)	**0,000*****	**31,364**
EMR	12 (14,8)	15 (17,4)	9 (32,1)	0,119	4,257
O2 ihtiyacı**	68 (84,0)	85 (98,8)	28 (100)	**0,000*****	**16,400**
Oda havası**	13(16,0)	1(1,2)	0(0,0)		
Serbest O2**	22(27,2)	13(15,1)	1(3,6)		
NCPAP**	42(51,9)	57(66,3)	21(75,0)	**0,000*****	**31,777**
MV**	4(4,9)	15(17,4)	6(21,4)		
Cinsiyet (kız/erkek)	45/36(55,6/44,4)	44/42 (51,2/48,8)	15/13 (53,6/46,4)	0850	0,324
Doğum (NSD/Sezeryan)	7/74 (8,6/91,4)	11/75 (12,8/87,2)	5/23 (17,9/82,1)	0,398	1,845

:p<0,05 **:p<0,01 ***:p<0,001 Ki-kare testi **:48.saat ekokardiyografi kontrolünde*

Patent duktus arteriosus gelişimine gestasyon haftası, doğum ağırlığı, doğum sonrası canlandırma ihtiyacı, RDS, surfaktan alma durumu, 48.saat ekokardiyografik incelemede O2 ihtiyacı ve solunum desteği tipi, 1.dk apgar skoru, 5.dk apgar skoru, ilk 72 saatte aldığı sıvı miktarı, BPD ve ROP gelişiminin etkisinin incelenmesi amacıyla uygulanan lojistik regresyon analizi sonucunda, surfaktan almanın PDA gelişimi ve PDA varlığının BPD gelişimi üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu tespit edildi (p<0,05) (Tablo 28) .

Tablo 28. PDA Durumuna Demografik ve Klinik Özelliklerin Etkisinin İncelenmesi

Kontrol: PDA olmayanlar		**B**	**S.E.**	**Wald**	**p**	**OR**	**95% C.I.**	
							Lower	**Upper**
HAPDA Kapanan	Surfaktan alma	-1,770	0,478	13,691	**0,000*** **	**5,882**	0,067	0,435
	BPD	-0,967	0,384	6,342	**0,012***	**2,632**	0,179	0,807
HAPDA Kapanmayan	Surfaktan alma	-1,773	1,112	2,542	0,111	5,882	0,019	1,502
	BPD	-3,521	1,074	10,743	**0,001****	**33,333**	0,004	0,243

Likelihood Ratio test (p=0,000), Cox & Snell R Square=0,282 Nagelkerke R Square=0,329

**:p<0,05 **:p<0,01 ***:p<0,001*

Buna göre, HAPDA medikal tedavi ile kapananlarda surfaktan alma PDA olmayanlara göre 5,882 kat fazla iken, medikal tedavi ile HAPDA kapananlarda BPD gelişimi PDA olmayanlara göre 2,632 kat fazlaydı. Ayrıca HAPDA kapanmayanlarda BPD gelişimi PDA olmayanlara göre 33,333 kat fazlaydı (Tablo 28).

PDA Olmayan ve HAPDA Olan Hasta Gruplarının Karşılaştırılması

Çalışmada PDA olmayan 83 bebek ve HAPDA olan 114 bebek olarak 2 grup oluşturuldu. Gestasyon haftası, doğum ağırlığı ve cinsiyet gibi demografik verilerle; 1.dk ve 5.dk apgar skoru, ilk 72 saatte aldığı sıvı miktarı, antenatal steroid, EMR, IUGR, doğum şekli, doğum sonrası canlandırma ihtiyacı, erken sepsis, RDS, surfaktan alımı, 48.saat ekokardiyografik inceleme sırasında O2 ihtiyacı ve bu

sıradaki solunum desteği tipi gibi klinik bulgularla ve morbiditelerle gruplar arasındaki ilişki araştırıldı.

Grupların cinsiyet (p:0,250) ve doğum şekli (p:0,275) dağılımları arasında istatistiksel bir fark yoktu (Tablo 24).

Annede tam kür antenatal steroid kullanımı PDA olmayanlarda daha sık gözlenmiş olup, HAPDA görülme riski anlamlı derecede azalmıştı (p:0,027) (Tablo 29).

Klinik risk faktörlerinden bebekte RDS varlığı (p:0,000), surfaktan kullanımı (p:0,000), doğum sonrası canlandırma ihtiyacı (p:0,009), erken sepsis (p:0,019), 48. saat ekokardiyografik inceleme sırasında konvansiyonel ventilasyon (entübasyon) (p:0,000) veya NCPAP ihtiyacı (p:0,000) HAPDA ile ilişkili bulunmuş olup HAPDA görülme riski PDA olmayanlara göre anlamlı derecede artmıştı.

Gruplar arasında IUGR (p:0,426) ve EMR (p:0,269) açısından istatistiksel bir fark gözlenmedi (Tablo 29).

Tablo 29. PDA Olmayan ve HAPDA Olan Grupların Klinik ve Demografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması

	PDA (-) N:83 (% 41,5)	**HAPDA (+) N:114 (%57)**	**p**	**Ki-Kare**
Antenatal steroid	58 (71,6)	60 (52,6)	**0,027***	**7,224**
EMR	12 (14,8)	24 (21,1)	0,269	1,224
RDS	61 (75,3)	111 (97,4)	**0,000*****	**22,15**
Surfaktan	45 (55,6)	103 (90,4	**0,000*****	**31,341**
IUGR	21 (25,9)	24 (21,1)	0,426	0,634
Doğum sonrası canlandırma	46(56,8)	85 (74,6)	**0,009****	**6,783**
Erken Sepsis	36(44,4)	70 (61,4)	**0,019***	**5,489**
Cinsiyet (kız/erkek)	45/36 (55,6/44,4)	59/55 (51,8/48,2)	0,250	1,324
Doğum (NSD/Sezeryan)	7/74 (8,6/91,4)	16/98 (14/86)	0,275	0,600
O2 ihtiyacı**	68 (84)	113 (99,1)	**0,000*****	**16,357**
MV**	4(4,9)	21(18,4)	**0,000*****	**29,689**
NCPAP**	42(51,9)	78(68,4)	**0,000*****	**29,689**

:p<0,05 **:p<0,01 ***:p<0,001 Ki-kare testi **:48.saat ekokardiyografi kontrolünde*

Hemodinamik anlamlı PDA oluşumu ile demografik veriler ve klinik bulguların ilişkisinin incelenmesi için uygulanan bağımsız örneklem t testi sonucunda bebeğin ilk 72 saatte aldığı sıvı miktarı ortalaması bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamakta (p>0,05) iken gestasyon haftası, doğum kilosu, apgar 1.dk ve apgar 5.dk ortalamaları bakımından anlamlı derecede fark bulundu (p<0,05) (Tablo 30).

Buna göre PDA olmayanların 1.dk (5,84±1,453) (p:0,000) ve 5.dk apgar (7,31±1,348) (p:0,029) skoru ortalaması HAPDA olanlara göre anlamlı derecede daha yüksekti (Tablo 30). Ayrıca HAPDA olanların PDA olmayanlara göre hem doğum haftası (p:0,002), hem de doğum ağırlığı (p:0,002) ortalamaları anlamlı derecede daha düşük bulundu (Tablo 30).

Gestasyon haftası ortalamaları PDA olmayanlarda 28,07±1,687 hafta, HAPDA olanlarda 27,27±1,811 hafta; doğum ağırlığı ortalamaları ise PDA olmayanlarda 887,77±137,550 gr, HAPDA olanlarda 822,81±146,522 gr idi (Tablo 30).

Tablo 30. PDA Olmayan ve HAPDA Olan Grupların Demografik Veriler ve Klinik Bulguların Ortalaması Yönüyle Karşılaştırılması

		N	Ortalama	Std. Sapma	t	p
Gestasyon haftası(hafta)	PDA yok	83	28,07	1,687	3,136	**0,002****
	Hemodinamik anlamlı PDA	114	27,27	1,811		
Doğum kilosu(gr)	PDA yok	83	887,77	137,550	3,129	**0,002****
	Hemodinamik anlamlı PDA	114	822,81	146,522		
apgar1dk	PDA yok	83	5,84	1,453	3,644	**0,000*****
	Hemodinamik anlamlı PDA	114	5,04	1,537		
apgar5dk	PDA yok	83	7,31	1,348	2,202	**0,029***
	Hemodinamik anlamlı PDA	114	6,89	1,302		
Ilk 72 saatte aldığı sıvı miktarı(cc/kg/g)	PDA yok	83	127,04	18,265	0,609	0,543
	Hemodinamik anlamlı PDA	114	125,53	16,190		

**:p<0,05 **:p<0,01 ***:p<0,001 t testi*

Lojistik regresyon analizi sonucuna göre, surfaktan alanlarda HAPDA olma riski surfaktan almayanlara göre 5,788 kat fazla iken 48. saat ekokardiyografik incelemede O2 ihtiyacı olanlarda HAPDA olma riski O2 ihtiyacı olmayanlara göre 10,239 kat fazla bulundu (Tablo 31).

Tablo 31. PDA Varlığını Etkileyen Değişkenlerin Logistik Regresyon Analizi

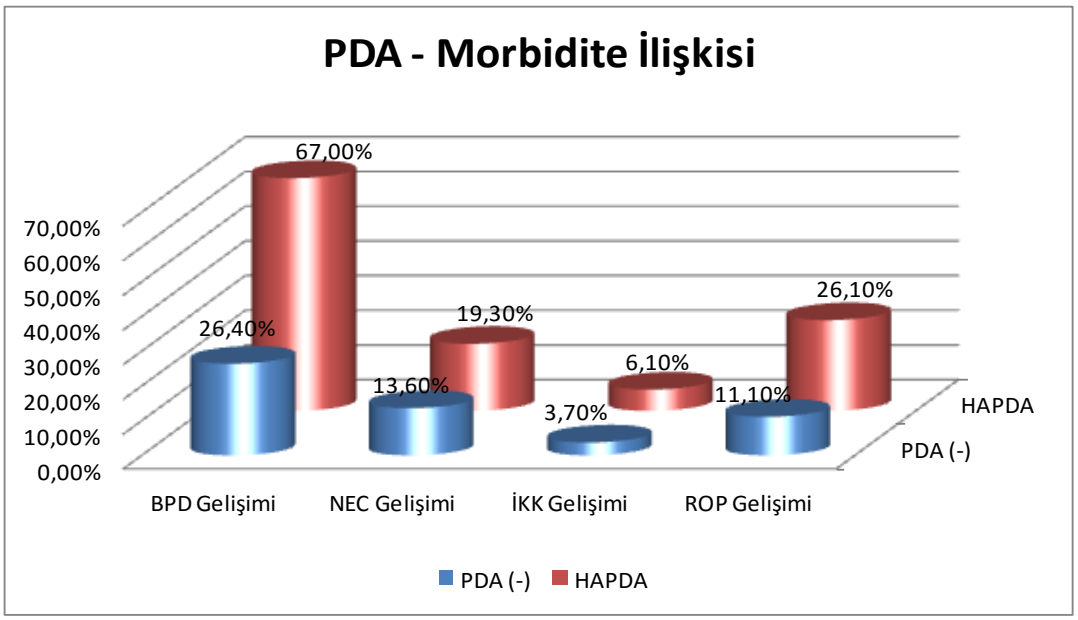
PDA olmayan		**B**	**S.E.**	**Wald**	**p**	**OR**	**95% C.I.**	
							Lower	**Upper**
HAPDA	Surfaktan alma	1,756	0,402	19,112	**0,000*** **	**5,788**	2,634	12,717
	48.saat O2 ihtiyacı	2,326	1,087	4,578	**0,032***	**10,239**	1,216	86,232
Omnibus test (p=0,000), Cox & Snell R Square=0,181 Nagelkerke R Square=0,244								

Morbiditeler yönüyle PDA olmayan ve HAPDA olan gruplar karşılaştırıldığında ise BPD (p:0,000) ve ROP (p:0,016) gelişimi yönüyle gruplar arasında anlamlı fark bulundu (Tablo 27,28). Buna göre HAPDA olanlarda PDA olmayanlara göre, BPD (p:0,000) ve ROP gelişme oranı (p:0,016) anlamlı derecede daha yüksekti (Tablo 32) (Şekil 24).

Tablo 32. PDA Olmayan ve HAPDA Olan Grupların Morbiditeler Yönüyle Karşılaştırılması

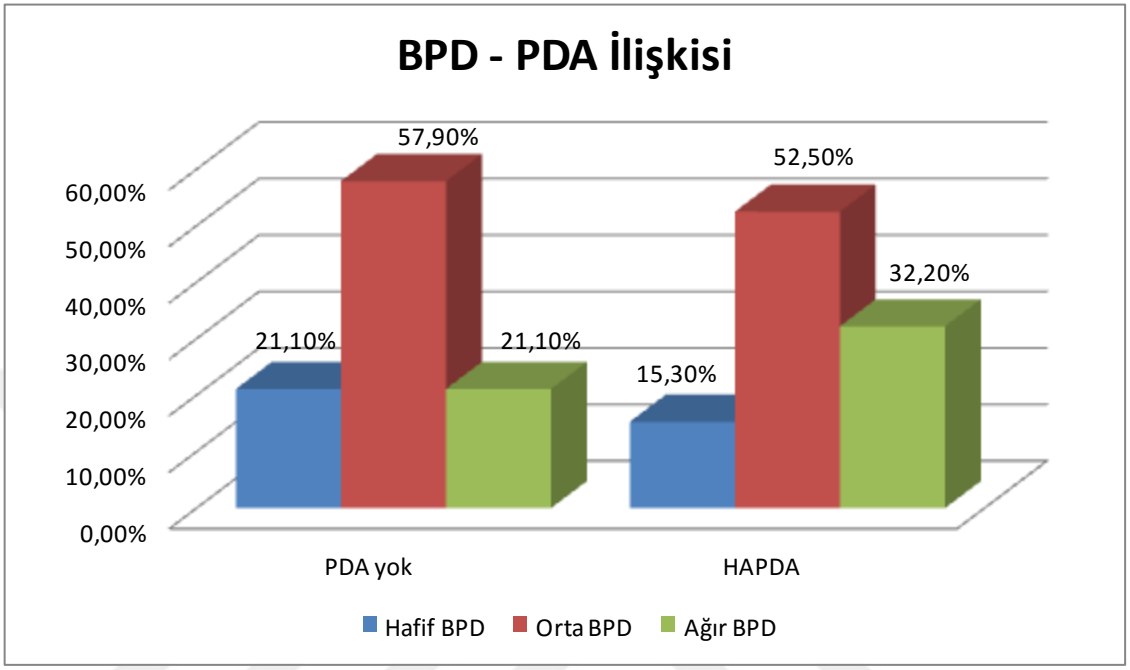
	PDA(-) n:83(%41,5)	HAPDA(+) n:114(%57)	p	Ki-Kare
BPD	19(26,4)	61 (67)	**0,000*** **	**26,570**
BPD Evresi Hafif	4(21,1)	9(15,3)		
BPD Evresi Orta	11(57,9)	31(52,5)	0,615	0,972
BPD Evresi Ağır	4(21,1)	19(32,2)		
NEK	11(13,6)	22(19,3)	0,294	1,101
NEK Evre 1	1(9,1)	1(4,5)		
NEK Evre 2	5(45,5)	11(50,0)	>0,05	>0,05
NEK Evre 3	5(45,5)	10(45,5)		
İKK	3(3,7)	7(6,1)	0,527	0,578
İKK Evre 1	2(66,7)	1 (14,3)		
İKK Evre 2	1(33,3)	3(42,9)		
İKK Evre 3	0(0,0)	1(14,3)	>0,05	>0,05
İKK Evre 4	0(0,0)	2(28,6)		
ROP	8(11,1)	24(26,1)	**0,016***	**5,768**
ROP Evre 2	4(50,0)	11(45,8)		
ROP Evre 3	5(62,5)	5(35,7)	1,000	0,042

*AD:Anlamsız değer, *:p<0,05 **:p<0,01 ***:p<0,001 Ki-kare testi*

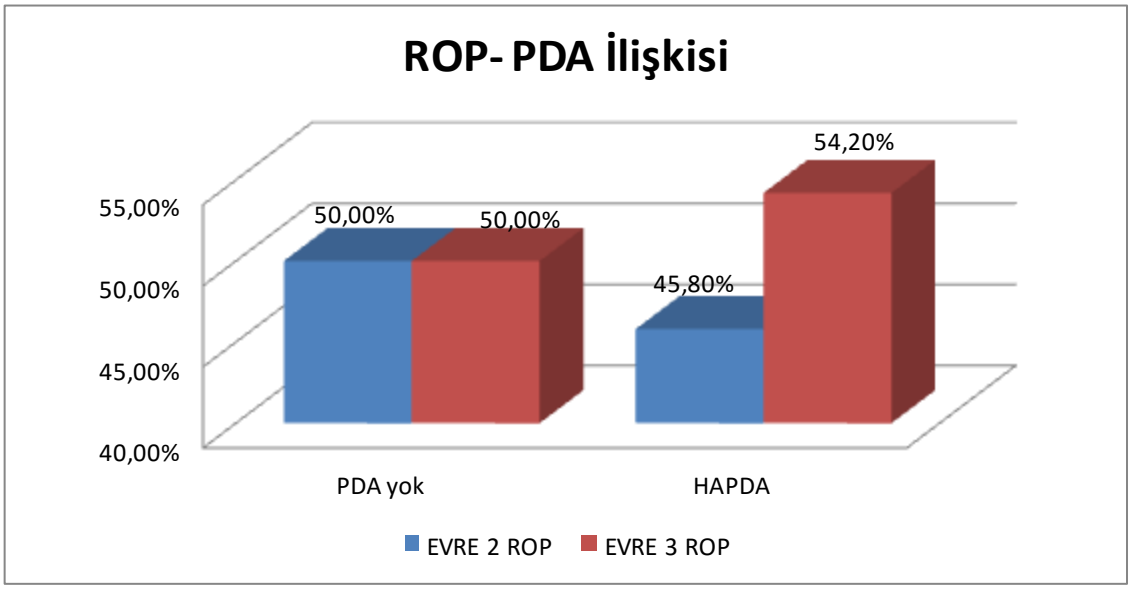


Şekil 24. PDA olmayan ve HAPDA olan grupların morbidite yönüyle karşılaştırılması

Patent DA gruplarında evrelerine göre BPD ve ROP görülme oranları Şekil 25 ve Şekil 26 'da gösterildi, ağır BPD ve Evre 3 ROP görülme oranının HAPDA olanlarda daha fazla olduğu görüldü (Tablo 32).



Şekil 25. PDA olmayan ve HAPDA olan gruplarda BPD görülme oranları



Şekil 26. PDA olmayan ve HAPDA olan gruplarda ROP görülme oranları

Morbiditeler (BPD, NEK, ROP, İKK Gelişimi) ile Demografik ve Klinik Bulgular Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Morbiditelerin (BPD, NEK, İKK ve ROP) gestasyon haftası, doğum ağırlığı ve cinsiyet gibi demografik verilerle; 1.dk ve 5.dk apgar skoru, ilk 72 saatte aldığı sıvı miktarı, antenatal steroid, EMR, IUGR, doğum şekli, doğum sonrası canlandırma ihtiyacı, doğum sonrası yapılan müdahaleler (pozitif basınçlı ventilasyon sonrası), erken sepsis, RDS, sürfaktan alımı, 48.saat ekokardiyografik inceleme sırasında O2 ihtiyacı ve bu sıradaki solunum desteği tipi gibi klinik bulgularla aralarındaki ilişki araştırıldı.

BPD Gelişimi ile Klinik Bulgular Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Bronkopulmoner displazi (BPD) gelişmeyen 84 bebek (%50) ve BPD gelişen (84 bebek) (%50) olarak iki grup oluşturuldu.

BPD gelişimi ile 1.dk ve 5.dk apgar skoru, ilk 72 saatte aldığı sıvı miktarı ortalamaları bakımından anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05).

Bronkopulmoner displazi (BPD) ile cinsiyet (p:0,436), doğum şekli (P:0,134), IUGR (p:0,576), doğum sonrası canlandırma ihtiyacı (p:0,075) arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0,05) (Tablo 33).

Gestasyon haftası ile ilişkisi incelendiğinde; BPD gelişenlerde gestasyon haftasının 23-26 hafta olma oranı BPD gelişmeyenlere göre anlamlı derecede daha yüksek iken 29-32 hafta olma oranı ise anlamlı derecede düşüktü (P:0,000) (Tablo 33).

Doğum ağırlığı ile ilişkisine bakıldığında ise; BPD gelişenlerin <750 gr doğum ağırlığı ile doğma oranı BPD gelişmeyenlere göre anlamlı derecede daha yüksek iken 1000-1250 gr doğum ağırlığında doğma oranı BPD gelişmeyenlere göre daha düşüktü (p:0,000) (Tablo 33).

Yine BPD gelişenlerde tam kür antenatal steroid kullanım oranı BPD gelişmeyenlere göre anlamlı derecede daha düşüktü (p:0,027) (Tablo 33).

Tablo 33. BPD Olan ve BPD Olmayan Grupların Klinik ve Demografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması

	BPD (-) N:84 (% 50)	**BPD (+) N:84 (%50)**	**p**	**Ki-Kare**
Gestasyon haftası 29-32	42(50)	15(17,9)		
Gestasyon haftası 27-28	34(40,5)	38(45,2)	**0,000*** **	**26,576**
Gestasyon haftası 23-26	8(9,5)	31(36,9)		
Doğum ağırlığı 1000-1250 gr	23(27,4)	7(8,3)		
Doğum ağırlığı 750-1000 gr	56(66,7)	46(54,8)	**0,000*** **	**28,292**
Doğum ağırlığı <750 gr	5(6,0)	31(36,9)		
Antenatal steroid (tam kür)	58 (69)	41 (48,8)	**0,027***	**7,260**
EMR	11 (13,1)	21 (25)	**0,049***	**3,860**
RDS	66 (78,6)	82 (97,6)	**0,000*** **	**14,530**
Surfaktan	50 (59,5)	76 (90,5)	**0,000*** **	**21,460**
IUGR	20 (23,8)	17 (20,2)	0,576	0,312
Doğum sonrası canlandırma	49(58,3)	60(71,4)	0,075	3,161
Erken Sepsis	37(44)	51 (60,7)	**0,031***	**4,677**
Cinsiyet (kız/erkek)	50/34 (59,5/40,5)	45/39 (53,6/46,4)	0,436	0,606
Doğum (NSD/Sezeryan)	6/78 (7,1/92,9)	12/72 (14,3/85,7)	0,134	2,240
O2 ihtiyacı**	71 (84,5)	83 (98,8)	**0,001** **	**11,221**
Oda havası**	13(15,5)	1(1,2)		
Serbest O2**	71(84,5)	83(98,8)		
NCPAP**	46(54,8)	62(73,8)	**0,000*** **	**33,245**
MV**	1(1,2)	14(16,7)		

:p<0,05 **:p<0,01 ***:p<0,001 Ki-kare testi **:48.saat ekokardiyografi kontrolünde*

BPD gelişenlerin EMR (p:0,049), erken sepsis (p:0,031), RDS (p:0,000), surfaktan alma (p:0,000), 48.saat ekokardiyografik inceleme sırasında O2 ihtiyacı olma (p:0,001) oranı BPD gelişmeyenlere göre anlamlı derecede daha yüksekti. Ayrıca BPD gelişenlerin 48. saat ekokardiyografik inceleme sırasında solunum desteği tipinin nCPAP ve konvansiyonel ventilasyon (entübasyon) olma oranı BPD gelişmeyenlere göre anlamlı derecede daha yüksek iken BPD gelişenlerin O2'siz oda havası soluma ve serbest O2 alma oranı BPD gelişmeyenlere göre anlamlı derecede daha düşüktü (p:0,000) (Tablo 33).

BPD oluşumuna etki eden faktörleri belirlemek için tek değişkenli analizlerde anlamlı görünen gestasyon haftası, doğum ağırlığı, antenatal steroid, EMR, erken sepsis, RDS varlığı, surfaktan alımı, doğum sonrası canlandırma ihtiyacı, erken

sepsis, 48.saat ekokardiyografik incelemede O2 ihtiyacı olması, PDA durumu değişkenleri ile logistik regresyon analizi yapıldı ve doğum ağırlığı (p:0,001), EMR (p:0,015), 48.saat ekokardiyografik incelemede O2 ihtiyacı (p:0,009), 48.saat ekokardiyografik incelemede solunum desteği tipi (p:0,002) ve PDA durumu (p:0,002) istatistiksel olarak anlamlı faktörler olarak belirlendi (p<0,05) (Tablo 34).

Tablo 34. BPD Gelişimine Genel ve Klinik Bilgilerin Etkisinin İncelenmesi

	B	**S.E.**	**Wald**	**p**	**Exp(B)**	**95% C.I.**	
						Lower	**Upper**
Doğum Ağırlığı Grup			13,983	**0,001****			
Doğum Ağırlığı Grup(1)	1,002	0,562	3,176	0,075	2,725	0,905	8,205
Doğum Ağırlığı Grup(2)	2,692	0,733	13,486	0,000	14,768	3,510	62,146
EMR(1)	1,266	0,519	5,957	**0,015***	3,545	1,283	9,796
48saatO2ihtiyacıvarmı(1)	4,008	1,530	6,863	**0,009****	55,043	2,744	1104,183
48saatsolunumdesteğitipi			12,832	**0,002****			
48saatsolunumdesteğitipi(1)	-3,799	1,213	9,814	0,002	0,022	0,002	0,241
48saatsolunumdesteğitipi(2)	-2,175	1,109	3,849	0,050	0,114	0,013	0,998
PDA durumu	1,278	0,412	9,613	**0,002****	3,588	1,600	8,048
Sabit	-3,731	1,188	9,858	0,002	0,024		
Omnibus test (p=0,000), Cox & Snell R Square=0,362 Nagelkerke R Square=0,482							

**:p<0,05 **:p<0,01 ***:p<0,001*

Buna göre, doğum ağırlığı <750 gr olanlarda BDP gelişme riski doğum ağırlığı 1000-1250 gr arası olanlara göre 14,768 kat fazla iken, doğum ağırlığı 750-1000 gr arası olanlarda BDP gelişme riski 1000-1250 gr arası olanlara göre 2,725 kat fazlaydı (Tablo 34).

EMR olanlarda BDP gelişme riski EMR olmayanlara göre 3,545 kat fazla, 48.saat ekokardiyografik incelemede O2 ihtiyacı olanlarda BDP gelişme riski O2 ihtiyacı olmayanlara göre 55,043 kat fazla idi. Ayrıca 48. saat ekokardiyografik inceleme sırasında serbest O2 alanlarda BPD gelişme riski O2'siz oda havası soluyanlara göre 0,022 kat fazla iken, nCPAP'ta olanların BDP riski O2'siz oda havası soluyanlara göre 0,114 kat fazlaydı. PDA olanlarda BPD gelişme riskinin PDA olmayanlara göre 3,588 kat fazla olduğu görüldü (Tablo 34).

NEK Gelişimi ile Klinik Bulgular Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Nekrotizan Enterokolit (NEK) gelişmeyen (164 bebek) (%82) ve NEK gelişen (36 bebek) (%18) olarak iki grup oluşturuldu.

Gruplar ile 1.dk, 5.dk apgar skorları ve ilk 72 saatte aldığı sıvı miktarı ortalamaları dahil klinik bulgular ve demografik veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0,05).

İKK Gelişimi ile Klinik Bulgular Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

İntrakraniyal kanama (İKK) gelişmeyen (190 bebek) (%95) ve İKK gelişen (10 bebek) (%5) olarak iki grup oluşturuldu.

Gruplar arasında ilk 72 saatte aldığı sıvı miktarı ortalamaları bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamakta (p>0,05) iken 1.dk ve 5.dk apgar skoru ortalamaları bakımından anlamlı fark bulundu (p<0,05). Buna göre İKK gelişmeyenlerin 1.dk (p:0,025) ve 5.dk (p:0,009) ortalamaları İKK gelişenlere göre anlamlı derecede daha yüksekti (Tablo 35).

Tablo 35. İKK ile Klinik Bulgular Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

		N	Ortalama	Std. Sapma	t	p
Apgar 1dk	Hayır	190	5,43	1,540	2,257	**0,025***
	Evet	10	4,30	1,494		
Apgar 5dk	Hayır	190	7,13	1,319	2,630	**0,009****
	Evet	10	6,00	1,333		
Ilk 72 saatte aldığı sıvı miktarı	Hayır	190	126,42	16,550	0,288	0,780
	Evet	10	124,00	26,331		

**:p<0,05 **:p<0,01 ***:p<0,001 Ki-kare testi*

Gruplar ile klinik bulgular ve demografik veriler arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0,05).

ROP Gelişimi ile Klinik Bilgiler Arasındaki İlişkisinin İncelenmesi

Prematüre retinopatisi (ROP) gelişmeyen (136 bebek) (%80,5) ve ROP gelişen (33 bebek) (%19,5) olarak iki grup oluşturuldu.

Gruplar arasında 1.dk, 5.dk apgar skoru ve ilk 72 saatte aldığı sıvı miktarı bakımından anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05).

Prematüre retinopatisi (ROP) ile demografik veriler ve klinik bulgular arasındaki ilişkiye baktığımızda; ROP gelişenlerin <750 gr doğum ağırlığında olma oranı ROP gelişmeyenlere göre anlamlı derecede daha yüksekti. Ayrıca ROP gelişenlerin 1000-1250 gr doğum ağırlığında olma oranı ROP gelişmeyenlere göre anlamlı derecede daha düşüktü.

HAPDA Kapatma Tedavisinde Verilen İlaçların Karşılaştırılması

HAPDA grubundaki bebeklere oral ibuprofen ve oral alamayan ya da ibuprofen kontrendike olan bebeklere de iv parasetamol verilmişti; bu ilaçların demografik, klinik, laboratuar ve ekokardiyografik bulgularla ilişkisi araştırıldı.

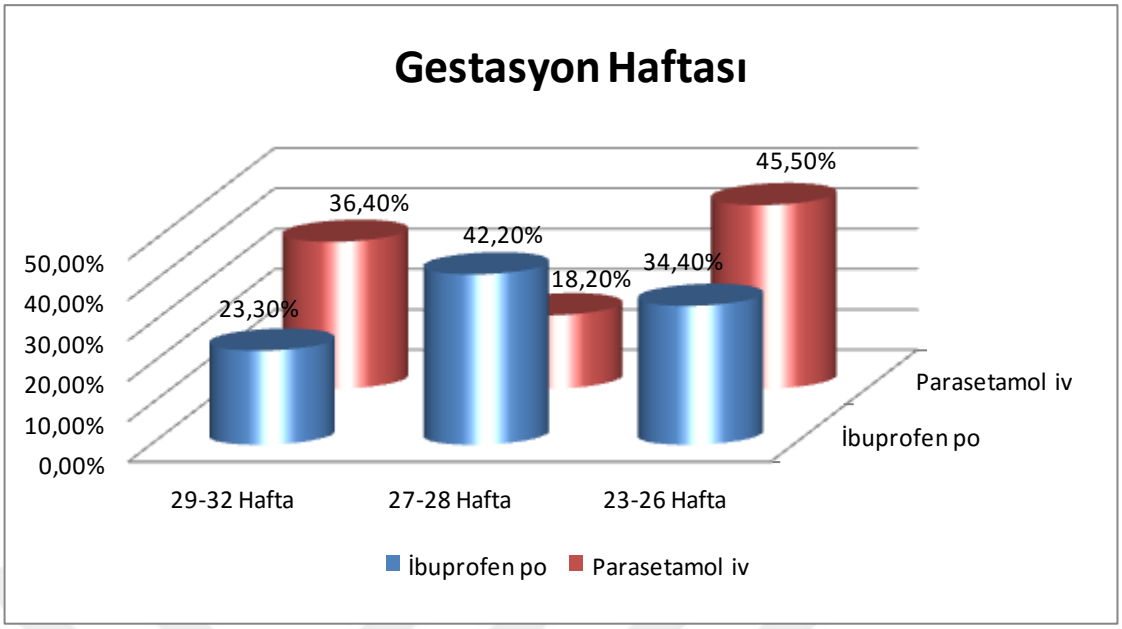
Gestasyon haftası, doğum ağırlığı ve 48. saat ekokardiyografik incelemedeki PDA çapı (küçük-orta-geniş PDA ya da PDA kliniği) ile HAPDA tedavisinde kullanılan ilaçlar (oral ibuprofen ve iv parasetamol) arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 36).

Gestasyon haftası, doğum ağırlığı ve PDA tipine göre 48.saat ekokardiyografik inceleme sonrası kapatma tedavisi için verilen ilaçların dağılımı Şekil 27, Şekil 28 ve Şekil 29'da gösterildi (Tablo 36).

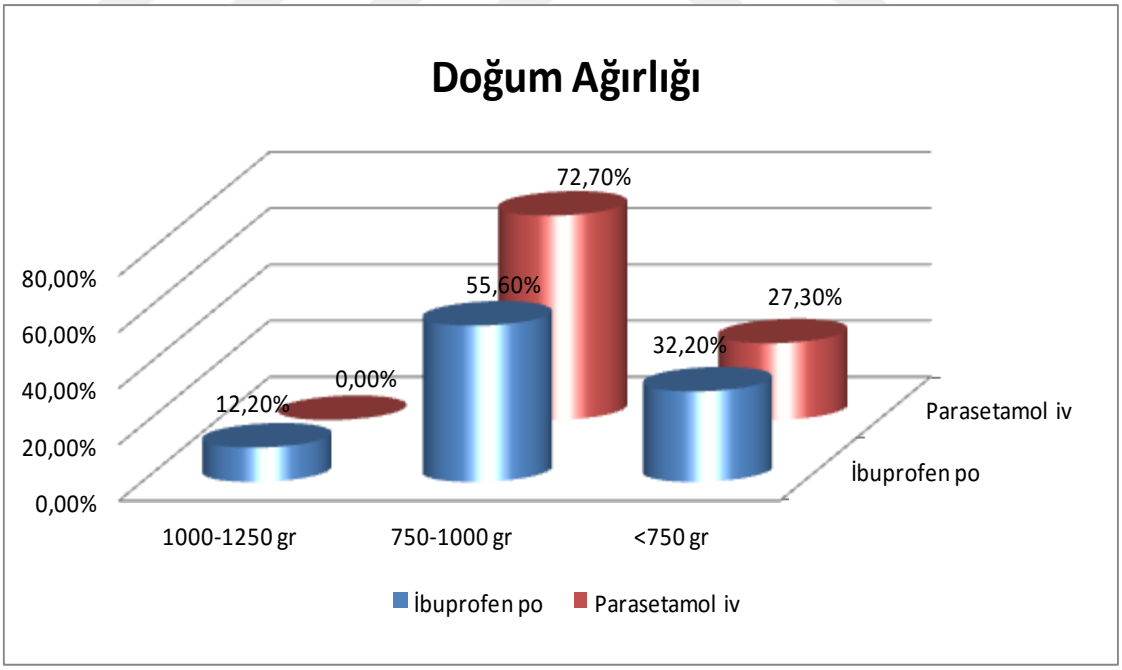
Tablo 36. HAPDA Tedavisinde Verilen İlaçlar ile Demografik Veriler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

48. saat ekokardiyografik incelemede	İbuprofen po N:90 (%89,10)	Parasetamol iv N:11 (%10,89)	p	Ki-Kare
Gestasyon haftası 29-32	21(23,3)	4(36,4)		
Gestasyon haftası 27-28	38(42,2)	2(18,2)	>0,05	>0,05
Gestasyon haftası 23-26	31(34,4)	5(45,5)		
Doğum ağırlığı 1000-1250 gr	11(12,2)	0(0,0)		
Doğum ağırlığı 750-1000 gr	50(55,6)	8(72,7)	>0,05	>0,05
Doğum ağırlığı <750 gr	29(32,2)	3(27,3)		
PDA 0-1,5 mm	2(2,2)	1(9,1)		
PDA 1,5-2,5	29(32,2)	2(18,2)	>0,05	>0,05
2,5 mm üstü	59(65,6)	8(72,7)		

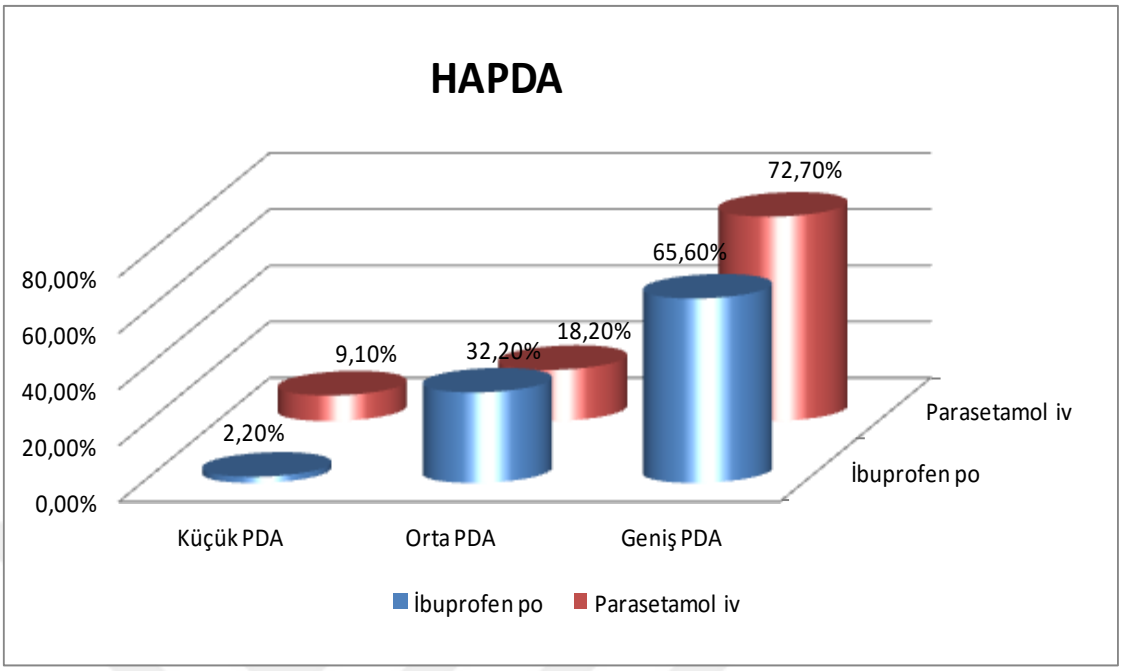
**:p<0,05 **:p<0,01 ***:p<0,001 Ki-kare testi*



Şekil 27. Gestasyon haftalarına göre kullanılan ilaçların dağılımı



Şekil 28. Doğum ağırlığına göre kullanılan ilaçların dağılımı



Şekil 29. PDA tipine göre kullanılan ilaçların dağılımı

Hemodinamik anlamlı PDA olanlarda verilen ilaçlar arasında 48. saat ekokardiyografi kontrolünde, AST (p:0,183), BUN (p:0,346), kreatin (p:0,480) ve PLT (p:0,995) ortalamaları bakımından anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05). Yalnızca ibuprofen alanlarda ALT anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 37).

Tablo 37. HAPDA Tedavisinde Verilen İlaçların Ekokardiyografi ve Laboratuar Bulgularının Ortalamaları Yönüyle Karşılaştırılması

48.saat ekokardiyografik incelemede		**N**	**Ortalama**	**Std. Sapma**	**t**	**p**
AST	ibuprofen po	46	48,35	34,035	1,349	0,183
	parasetamol iv	11	34,18	13,045		
ALT	ibuprofen po	46	16,54	12,040	2,313	**0,029***
	parasetamol iv	11	10,27	6,798		
BUN	ibuprofen po	90	23,32	8,980	-0,988	0,346
	parasetamol iv	11	33,32	33,412		
Kreatin	ibuprofen po	90	0,87	0,190	-0,732	0,480
	parasetamol iv	11	0,95	0,367		
PLT	ibuprofen po	90	185800,00	78240,654	0,007	0,995
	parasetamol iv	11	185636,36	52656,002		

**:p<0,05 **:p<0,01 ***:p<0,001 T-testi*

Çalışmamızda takipler sonrasında HAPDA kapatma tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında ilk 72 saatte aldığı sıvı miktarı, apgar 1.dk ve 5.dk ortalamaları bakımından anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05) (Tablo 38).

Tablo 38. HAPDA Kapatma Tedavisinde Kullanılan İlaçların Klinik Bilgilerin Ortalamaları Yönüyle Karşılaştırılması

		N	Ortalama	Std. Sapma	t	p
apgar1dk	ibuprofen	97	5,02	1,541	-0,460	0,646
	parasetamol	13	5,23	1,589		
apgar5dk	ibuprofen	97	6,85	1,318	-0,808	0,421
	parasetamol	13	7,15	1,068		
Ilk 72 saatte aldığı sıvı miktarı	ibuprofen	97	126,19	15,841	0,808	0,421
	parasetamol	13	122,31	19,215		

**:p<0,05 **:p<0,01 ***:p<0,001 Ki-kare testi*

Hemodinamik anlamlı PDA kapatma tedavisinde verilen ilaçlar ile demografik ve klinik özellikler arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0,05) (Tablo 39).

Tablo 39. HAPDA Kapatma Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ile Klinik ve Demografik Özellikler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

	İbuprofen N:97 (% 88,2)	Parasetamol N:13 (%11,8)	Toplam N:110	p
Gestasyon haftası 29-32	21(21,6)	5(38,5)	26(23,6)	
Gestasyon haftası 27-28	44(45,4)	2(15,4)	46(41,8)	>0,05
Gestasyon haftası 23-26	32(33,0)	6(46,2)	38(34,5)	
Doğum ağırlığı 1000-1250 gr	10(10,3)	1(7,7)	11(10,0)	
Doğum ağırlığı 750-1000 gr	55(56,7)	10(76,9)	65(59,1)	>0,05
Doğum ağırlığı <750 gr	32(33,0)	2(15,4)	34(30,9)	
Antenatal steroid (tam kür)	52 (53,6)	7 (53,8)	59(53,6)	>0,05
EMR	22 (22,7)	2 (15,4)	24(21,8)	0,730
RDS	95 (97,9)	12 (92,3)	107(97,3)	0,317
Surfaktan	88 (90,7)	12 (92,3)	100(90,9)	1,000
IUGR	20 (20,6)	1 (7,7)	21(19,1)	0,456
Doğum sonrası canlandırma	74(76,3)	8(61,5)	82(74,5)	0,310
Erken Sepsis	61(62,9)	7 (53,8)	68(61,8)	0,555
Cinsiyet (kız/erkek)	52/45 (53,6/46,4)	5/8 (38,5/61,5)	57/53 (51,8/48,2)	0,305
Doğum (NSD/Sezeryan)	16/81 (16,5/83,5)	0/13 (0,0/100)	16/94(14,5/85,5)	0,208
O2 ihtiyacı****	97 (100)	12 (92,3)	109(99,1)	0,118
Oda havası****	0(0,0)	1(7,7)	1(0,9)	
Serbest O2****	12(12,4)	1(7,7)	13(11,8)	>0,05
NCPAP****	67(69,1)	10(76,9)	77(70,0)	
MV****	18(18,6)	1(7,7)	19(17,3)	

:p<0,05 **:p<0,01 ***:p<0,001 Ki-kare testi **:48. saat ekokardiyografik incelemede*

HAPDA Tedavisinde Verilen İlaçların Morbiditeler Yönüyle Karşılaştırılması

Yalnızca BPD tanı zamanında hayatta olan hastalar arasında karşılaştırma yapıldı; Buna göre ibuprofen kullananlarda BPD gelişim oranı (50/73) (%68,4) parasetamol kullananlara (4/12) (% 33,3) göre anlamlı derecede daha yüksekti (p:0,000) (Tablo 40).

İbuprofen kullanan hastaların mortalite oranı (29/97) %30, parasetamol kullanan bebeklerin mortalite oranı ise (3/13) % 23 idi ve anlamlı fark yoktu. PDA

ligasyonu yapılamadan ex olan 7 bebek PDA kapatma tedavisi için ibuprofen almıştı (aralarından sadece 1 bebek 30 günü aşarak 37. günde ex olmuştu).

Tablo 40. HAPDA Kapatma Tedavisinde Verilen İlaçlar ile BPD Gelişimi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

İzlem boyunca			BPD gelişti mi		Toplam	Ki-Kare	p
			Hayır	Evet			
HAPDA kapatma tedavisinde verilen ilaç	ibuprofen po	N	23	50	73	19,859	**0,000*** **
		%	31,6	68,4	100		
	parasetamol iv	N	8	4	12		
		%	66,7	33,3	100		

**:p<0,05 **:p<0,01 ***:p<0,001 Ki-kare testi*

Hemodinamik anlamlı PDA kapatma tedavisinde verilen ilaçlar ile NEK gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0,05) (Tablo41).

Tablo 41. HAPDA Kapatma Tedavisinde Verilen İlaçlar ile NEK Gelişimi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

İzlem boyunca			NEK gelişti mi		Toplam	Ki-Kare	p
			hayır	evet			
HAPDA kapatma tedavisinde verilen ilaç	ibuprofen po	N	73	17	90	0,916	0,633
		%	76,8	23,2	100		
	parasetamol iv	N	10	3	13		
		%	76,9	23,1	100		

**:p<0,05 **:p<0,01 ***:p<0,001 Ki-kare testi*

Parasetamol kullananlarda İKK gelişim oranı ibuprofen kullananlara göre anlamlı derecede daha yüksekti (p:0.001) (Tablo 42).

Tablo 42. HAPDA Kapatma Tedavisinde Verilen İlaçlar ile İKK Gelişimi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

İzlem boyunca			İKK gelişti mi		Toplam	Ki-Kare	p
			hayır	evet			
HAPDA kapatma tedavisinde verilen ilaç	ibuprofen po	N	85	5	90	13,397	**0,001** **
		%	44,7	50,0	45,0		
	parasetamol iv	N	8	3	11		
		%	4,2	30,0	5,5		

**:p<0,05 **:p<0,01 ***:p<0,001 Ki-kare testi*

Yalnızca ROP muayenesi zamanında hayatta olan hastalarda; PDA kapatma tedavisinde verilen ilaçlar ile ROP gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0,05) (Tablo43).

Tablo 43. HAPDA Kapatma Tedavisinde Verilen İlaçlar ile ROP Gelişimi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

İzlem boyunca			ROP gelişti mi		Toplam	Ki-Kare	p
			hayır	evet			
HAPDA kapatma tedavisinde verilen ilaç	ibuprofen	N	56	18	74	6,097	0,05
	po	%	75,6	24,3	100		
	parasetamol	N	6	4	10		
	iv	%	60	40	100		

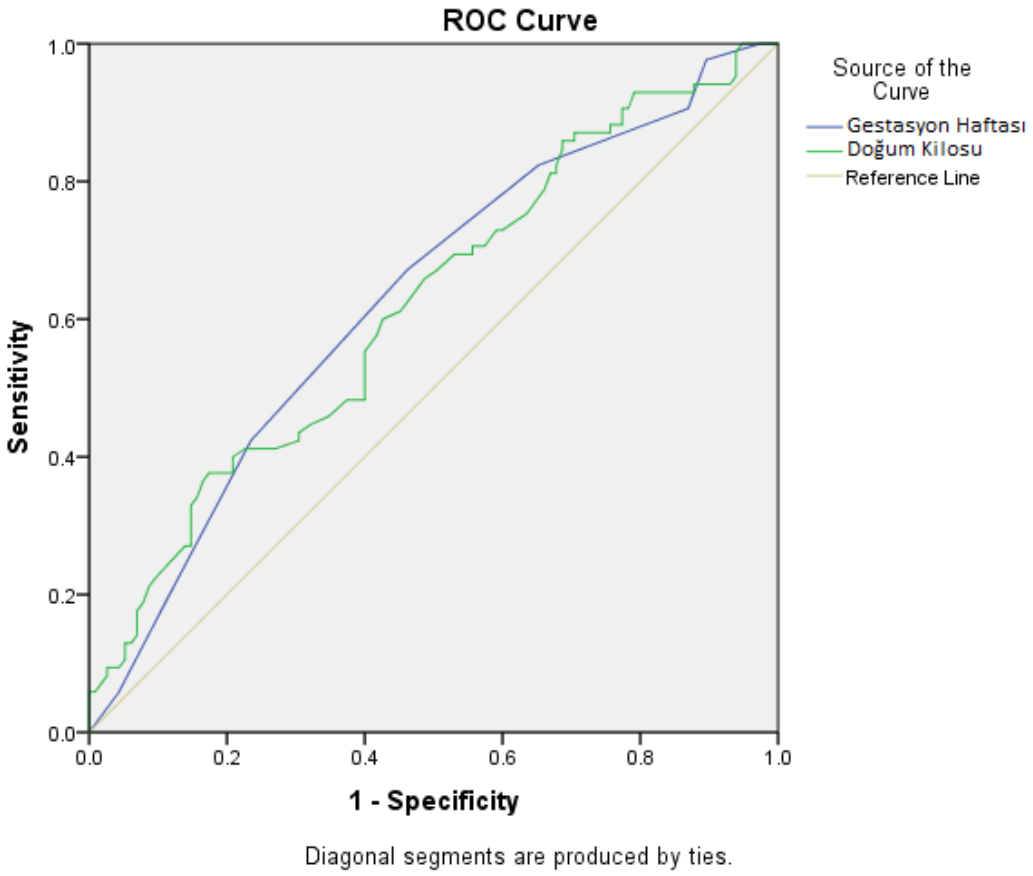
**:p<0,05 **:p<0,01 ***:p<0,001 Ki-kare testi*

HAPDA Kapatma Tedavisi Alan Hastalarda Tedaviden Fayda Görülen Eşik Gesatasyon Haftası ve Doğum Ağırlığının İncelenmesi

Hemodinamik anlamlı PDA kapatma tedavisi alan tüm hastalarda doğum ağırlığı ve gestayon haftası için tedaviden fayda gördüğü bir eşik değeri bulmak amacıyla ROC eğrisi yaptık. 0,671 duyarlılık ve 0,539 seçicilikte gestasyon haftası için eşik değeri 27,50 hafta , 0,647 duyarlılık ve 0,522 seçicilikte doğum ağırlığı için eşik değeri 842,50 gr olarak bulundu (Tablo 44) (Şekil 30).

Tablo 44. Doğum Haftası ve Doğum Kilosu İçin Eşik Değerlerin Belirlenmesi

	Eşik Değer Noktası	Duyarlılık	Seçicilik	AUC (Alan)	95% Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Doğum haftası	27,50	0,671	0,539	0,630	0,552	0,708
Doğum kilosu	842,50	0,647	0,522	0,620	0,542	0,698



Şekil 30. Gestasyon haftası ve doğum kilosu için ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Son yıllarda yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki gelişmeler sonucunda prematüre bebeklerin sağ kalım oranları artmıştır.

Türk Neonatoloji Derneği'nin 2017 yılı bildirisinde mortalite oranları <500 gr bebeklerde % 85,2; 500-749 gr bebeklerde % 52,3 ; 750-999 gr bebeklerde % 21,4; 1000-1249 gr bebeklerde % 13,5; 1250-1499 gr bebeklerde % 7,3; 1500-1999 gr bebeklerde % 5 olarak verilmiştir. Gebelik haftasına göre mortalite oranları 22-24 hafta arası % 66,3; 25-26 hafta arası % 34,9; 27-28 hafta arası % 18; 29-30 hafta arası % 9,5; 31-32 hafta arası % 5,6; 33-34 hafta arası %3,1; 35-36 hafta arası % 2,7 olarak verilmiştir (18).

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 edilmektedir (179). 2010 yılı verilerine göre ise mortalite oranı doğum haftasına göre 22 hafta olanlarda %94, 23 hafta olanlarda %74, 24 hafta olanlarda %45, 25 hafta olanlarda %28, 26 hafta olanlarda %16, 27 hafta olanlarda %12, 28 hafta olanlarda %8, toplamda ortalama % 28 olarak rapor edilmiştir, mortalite oranı doğum haftası arttıkça azalmıştır (16) .

"Vermont Oxford Network"un (VON) 2012 yılında yayınlanan 2010'a kadar olan verilerine göre 501-1500 gr ağırlığındaki bebekler için standardize mortalite oranı, 2000 yılında% 14.3 iken, 2009'da % 12.4'e düşmüştür. Mortalitedeki değişimde, 501-750 g arasındaki bebekler için fark en büyüktür ve doğum ağırlığı arttıkça aradaki fark küçülmüştür. 2009 yılında, 501-750 gr ağırlığındaki bebekler için mortalite oranı % 36.6, 751-1000 gr olanlar için %11,7, 1001-1250 gr olanlar için % 5,7 ve 1251-1500 gr ağırlığındaki bebekler için % 3,5 idi (17) .

Yenidoğan yoğun bakım ünitemize Ocak 2010 ile Ocak 2012 arasında yatan ve 37 gebelik haftasından önce doğmuş olan 613 prematüre bebek alınarak 2013 yılında yapılan çalışmada 613 prematüre bebeğe ait mortalite oranı olarak

bulunmuştu. Doğum ağırlığı <750 gr olan bebeklerde mortalite oranı %57.6, 750-1000 gr olan bebeklerde %27.5, 1001-1499 gr olan bebeklerde %15.6, 1500 gr ve üzeri olan bebeklerde % 8.1 olarak bulunmuştu. Gebelik yaşına göre <25 hafta olan bebeklerde mortalite %85, 26-28 hafta olanlarda %34.9, 29-32 hafta olanlarda %11.2, 33-37 hafta olan bebeklerde %6,6 bulunmuştu (180).

Çalışmamızda 200 prematüre bebeğe ait mortalite oranı %24 (48 bebek) idi. Doğum ağırlığı <750 gr olan bebeklerde mortalite oranı %40,4 (21 bebek) 750-1000 gr olan bebeklerde %22,9 (27 bebek), 1001-1250 gr olan bebeklerde %0 (0 bebek) olarak bulundu. Gebelik yaşı 23-26 hafta olan bebeklerde mortalite %43,6 (24 bebek), 27-28 hafta olanlarda %20,7 (17 bebek) , 29-32 hafta olanlarda %11.1 (7 bebek) bulundu. Gelişmiş merkezlerle ve Türk Neonatoloji Derneğinin verileri ile kıyaslandığında mortalite oranlarımızda belirgin bir farklılık olmadığı, literatürle uyumlu olduğu görüldü. Ayrıca merkezimizin 2013 yılında yayınlanan iki yıllık verileri ile karşılaştırıldığında mortalite oranlarımızın ciddi oranlarda düştüğü ve gelişmiş merkezlerle benzer oranlarda olduğu görüldü. Çalışmamızda ayrıca literatür ile uyumlu olarak gebelik haftası ve doğum kilosu azaldıkça mortalite oranının arttığı gözlendi ($p<0.001$). NICHD raporlarında aynı doğum ağırlığı ve gebelik haftasına dahil bebek grubunda erkeklerdeki mortalitenin kızlardan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (181) Çalışmamızda erkek bebeklerdeki mortalite (28/93) %30,1, kız bebeklerde ise (20/107) %18,7 ile literatürle uyumlu idi. Fakat cinsiyet ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Prematüre bebeklerde RDS sık görülen bir morbidite nedenidir. En önemli risk faktörleri küçük gestasyonel yaş ve düşük doğum ağırlığıdır. National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) 2010 yılı verilerine göre RDS oranı doğum haftası 22 hafta olanlarda %95, 23 hafta olanlarda %98, 24 hafta olanlarda %98, 25 hafta olanlarda %97, 26 hafta olanlarda %94, 27 hafta olanlarda %90, 28 hafta olanlarda %86, toplamda 28 hafta altında ortalama % 93 olarak bildirilmiştir (18).

"Vermont Oxford Network"un (VON) 2008 verilerine göre RDS sıklığı tüm pretermlerde %30, 1001 gr'ın altında %91, 1001-1500 gr arasında %64, 1501-2000

gr arasında %35, 2001-1500 gr arasında %24, 2500 gr üzerinde %16 olarak bildirilmiştir (182).

Merkezimizin 2013 yılı verilerine göre RDS insidansı %40,6 idi. Doğum ağırlığına göre bakıldığında RDS oranını <750 gr olan bebeklerde %92,3, 750-1000 gr olan bebeklerde %88.7, 1001-1499 gr olan bebeklerde %56.5, 1500 gr ve üzeri olan bebeklerde %22.7 olarak; gebelik haftasına göre ise <25 hafta olan prematürelerde %100, 26-28 hafta olanlarda %91.5, 29-32 hafta olanlarda %53.6, 33-37 hafta olanlarda %20 olarak saptanmıştı (180).

Çalışmamızda 200 prematüre bebeğin %88'inde RDS tespit ettik. Doğum ağırlığına göre bakıldığında RDS oranını <750 gr olan bebeklerde %90,4, 750-1000 gr olan bebeklerde %90,7, 1001-1250 gr olan bebeklerde %73,3 olarak saptadık. Gebelik haftasına göre bakıldığında RDS oranını 23-26 hafta olanlarda %92.7, 27-28 hafta olanlarda %92,7, 29-32 hafta olanlarda %77,8 olarak saptadık. Çalışmamızda gebelik haftası 29-32 hafta olanlarda ve doğum ağırlığı 1000-1250 gr olanlarda RDS oranının diğer iki gruba göre anlamlı oranda az olduğu saptandı($p<0.001$).

Respiratuar Distres Sendromu (RDS) oranlarımız gelişmiş ülkelerin verileri ile karşılaştırıldığında literatürle uyumlu olduğu görüldü. Merkezimizin 2013 yılı verileri ile kıyaslandığında ise aynı doğum ağırlığı ve doğum haftası gruplarında RDS oranlarımızın düştüğü görüldü. Respiratuar distress sendromu (RDS) riskini azaltan faktörlerden birisi antenatal steroid alımıdır. National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) (18) verilerine göre antenatal steroid kullanımı %80 bulunmuşken; merkezimizin 2013 yılı verilerinde %33.6 oranla düşük iken çalışmamızda tam kür antenatal steroid kullanım oranı %60,5 bulundu. Bu durumun da RDS oranımızı azalttığı kanaatindeyiz .

Düşük doğum ağırlığı ve prematüritelik BPD gelişimi için en önemli iki risk faktörüdür. Özellikle <26. gebelik haftası doğan ve <1000 gr bebeklerin yaşama oranlarının artması nedeniyle bu pretermlerde BPD daha sık ve ağır formlarda görülmektedir. NICHD en son verilerinde BPD sıklığı, doğum haftası 22 hafta olanlarda %85, 23 hafta olanlarda %73, 24 hafta olanlarda %69, 25 hafta olanlarda %55, 26 hafta olanlarda %44, 27 hafta olanlarda %34, 28 hafta olanlarda %23, tüm

bebeklerde toplamda %42 olarak verilmektedir (18). "Vermont Oxford Network"un VON 2008 yılı verilerine göre BPD insidansı 1000 gram altında %80, 1001-1500 gr arasında %30, 1501-2000 gr arasında %13, 2001-2500 gr arasında %16 ve 2500 gramın üzerinde %25 olarak (182); 2012 yılında yayınlanan verilerine göre ise 1500 gr altı bebeklerde %26,3 olarak bildirilmiştir (183).

Merkezimizin 2013 yılı verilerine göre BPD insidansı %20,2 idi. Doğum ağırlığı <750 gr olan bebeklerde %42.3, 750-1000 gr arasında olan bebeklerde %66.2, 1001-1499 gr olan bebeklerde %35.6, ≥1500 gr olan bebeklerde %4.8 bulunmuştu. Gebelik haftasına göre <25 hafta olan bebeklerde %15, 26-28 hafta olan bebeklerde %61.4, 29-32 hafta olan bebeklerde %35, 33-37 hafta olan bebeklerde %4.7 bulunmuştu (180).

Çalışmamızda 200 bebeğin BPD sıklığı %50,0 idi. Doğum ağırlığına göre <750 gr olan bebeklerde %86,1, 750-1000 gr olan bebeklerde %45,1, 1001-1250 gr olan bebeklerde %23,3 bulundu. Gebelik haftasına göre ise 23-26 hafta olan bebeklerde %79,5, 27-28 hafta olan bebeklerde %52,8, 29-32 hafta olan bebeklerde %26,3 bulundu. Gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça BPD sıklığının arttığı görüldü. Merkezimizin 2013 verilerine göre BPD oranlarımızda anlamlı düşüş olduğu ve son verilerimizin literatürle uyumlu olduğu görüldü. 2013 verilerinde doğum ağrılığına göre <750 gram olan bebeklerde BPD oranı düşük görünmekteydi. Ancak <750 gram olan bebeklerde mortalitenin yüksek olması bu sonucu doğurmuş olabilir.

BPD oluşumuna etki eden faktörleri belirlemek için tek değişkenli analizlerde anlamlı görünen gestasyon haftası, doğum ağırlığı, antenatal steroid, EMR, erken sepsis, RDS varlığı, surfaktan alımı, doğum sonrası canlandırma ihtiyacı, erken sepsis, 48. saat ekokardiyografik incelemede O2 ihtiyacı olması, PDA durumu değişkenleri ile logistik regresyon analizi yapıldı ve doğum ağırlığı, EMR ,48.saat ekokardiyografik incelemede O2 ihtiyacı olması, 48.saat ekokardiyografik incelemede solunum desteği tipi ve PDA durumu istatistiksel olarak anlamlı faktörler olarak belirlendi. Buna göre, doğum ağırlığı <750 gr olanlarda BDP gelişme riski doğum ağırlığı 1000-1250 gr olanlara göre 14,768 kat fazla iken, doğum ağırlığı 750-1000 gr olanlarda BDP gelişme riski 1000-1250 gr olanlara göre 2,725 kat fazlaydı.

EMR olanlarda BDP gelişme riski EMR olmayanlara göre 3,545 kat fazla; 48.saat ekokardiyografik incelemede O2 ihtiyacı olanlarda BDP gelişme riski O2 ihtiyacı olmayanlara göre 55,043 kat fazlaydı. Patent DA olanlarda BPD gelişme riski PDA olmayanlara göre 3,588 kat fazla olarak bulundu. BPD etyopatogenezinde en önemli faktörlerden biri de antenatal dönemde gelişen enfeksiyon ve/veya inflamasyondur. İnflamasyon varlığında bol miktarda sitokin salınımına maruz kalan akciğerlere postnatal resüsitasyon, mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisi de eklendiğinde, akciğer zedelenmesi, pulmoner inflamatuvar cevap, anormal yara iyileşmesi, fibrozis ve sonuçta alveolarizasyon ve vasküler gelişimin inhibisyonu ile karakterize BPD tablosu oluşmaktadır (184, 185). BPD oranlarımız NICHD ve VON verilerinden yüksek idi. Bunun özellikle bölgemizde antenatal steroid oranlarının bu çalışmalardan düşük olmasına ve bölgemizin yüksek rakımda olması nedeniyle parsiyel oksijen basıncının düşüklüğüne bağlı olduğu kanaatindeyiz.

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki tüm gelişmelere rağmen prematüre bebeklerin önemli gastrointestinal acil sorunları olmaktadır. Bunlardan en önemlisi nekrotizan enterokolittir. VON 2012 yılı çok düşük doğum ağırlıklı bebek verilerine göre NEK sıklığı tüm pretermlerde %5,3 olarak bildirilmiştir (183). NICHD en son verilerine göre doğum haftası 22 hafta olanlarda %5, 23 hafta olanlarda %12, 24 hafta olanlarda %15, 25 hafta olanlarda %13, 26 hafta olanlarda %9, 27 hafta olanlarda %10, 28 hafta olanlarda %8, tüm bebeklerde toplamda %11 olarak verilmiştir (18).

Merkezimizin 2013 yılı verilerine göre NEK sıklığı <37. gebelik haftası %6.6 idi. Doğum ağırlığına göre <750 gr olan bebeklerde %23, 750-1000 gr olanlarda %17.5, 1001-1499 olanlarda %11.3, ≥1500 olanlarda %2 oranında; gebelik haftasına göre ise <25 hafta %15, 26-28 hafta olanlarda %20.4, 29-32 hafta olanlarda %9.9, 33-37 hafta olanlarda ise %1.6 oranındaydı (180).

Çalışmamızda NEK sıklığını %18 olarak bulduk. Doğum ağırlığına göre <750 gr %23,1, 750-1000 gr olanlarda %18,6, 1001-1250 gr olanlarda %6,7 oranında tespit ettik. Gebelik haftasına göre 23-26 hafta olanlarda %21,8, 27-28 hafta olanlarda %19,5, 29-32 hafta olanlarda %12,7 oranında tespit ettik. Merkezimizin 2013 verilerine benzer şekilde gelişmiş ülke verileri ile karşılaştırıldığında NEK

sıklığımız yüksekti. Doğum ağırlığı ve gebelik haftası azaldıkça NEK sıklığı artmakta gibi görünse de aralarında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Diğer klinik bulgular ve demografik verilerle de NEK gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Prematüre retinopatisi (ROP) prematüre bebeklerde görme kaybına neden olan başlıca nedenlerdendir. Fakat en önemli özelliği uygun ve zamanında gerçekleştirilen tedavi programları ile önlenebilir olmasıdır. VON 2012 yılı çok düşük doğum ağırlıklı bebek verilerine göre şiddetli ROP (APROP veya evre 2 ve üstü) sıklığı %6,8 olarak bildirilmiştir (183). NICHD en son verilerine göre ise doğum haftası 22 hafta olanlarda %57, 23 hafta olanlarda %48, 24 hafta olanlarda %42, 25 hafta olanlarda %25, 26 hafta olanlarda %14, 27 hafta olanlarda %7, 28 hafta olanlarda %3, tüm bebeklerde toplamda %16 olarak verilmiştir (18).

Çalışmamızda ise ROP (evre 2 ve üstü) sıklığı %19,5 ile NICHD verilerinden hafif yüksek olarak bulundu. Doğum haftasına göre; 23-26 hafta olanlarda %27,5, 27-28 hafta olanlarda %19,4, 29-32 hafta olanlarda %14.0 idi. Doğum kilosuna göre şiddetli ROP sıklığı oranlarımız; <750 gr olanlarda %35,1, 750-1000 gr olanlarda %19,6, 1001-1250 gr olanlarda %0,0 idi. Literatürle uyumlu olarak gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça şiddetli ROP gelişme oranı bizim çalışmamızda da artmaktaydı. Prematüre retinopatisi (ROP) ile demografik veriler ve klinik bulgular arasındaki ilişkiye baktığımızda ise doğum ağırlığı azaldıkça ROP gelişim oranının arttığını tespit ettik.

Prematüre bebeklerde germinal matriks-intraventriküler kanama riski artmıştır. Preterm bebeklerdeki beyin hasarının çoğu intraventriküler hemoraji ile oluşur. Doğum ağırlığı ve gebelik yaşı azaldıkça İKK sıklığı artar. "Vermont Oxford Network"un (VON) 2012 yılı çok düşük doğum ağırlıklı bebek verilerine göre ciddi İKK sıklığı %6,1 idi (183). NICHD en son verilerine göre 28 hafta altında transfontanel USG'lerin % 10'unda grade 1 IVK, %6'sında grade 2 IVK, %7'sinde grade 3 IVK, %9'unda grade 4 IVK belirlendiği belirtilmiştir (18).

Merkezimizin 2013 yılı verilerinde <1500 gr bebeklerde İKK insidansı %4.97 olarak tespit edilmişti (180). Bizim çalışmamızda da İKK insidansı % 5 olarak VON

verileri ve merkezimizin 2013 verilerine benzer olarak bulundu. İKK geçirenlerin 1.dk (4,30±1,494) (p:0,025) ve 5.dk (6,00±1,333) (p:0,009) ortalamaları İKK geçirmeyenlere göre derecede daha düşüktü.

Major morbiditelerden bir diğeri de PDA'dır. Doğum ağırlığı <1500 gr olan preterm bebeklerde PDA insidansı %30'u aşarken, doğum ağırlığı <1000gr olan preterm bebeklerde insidans %40-55 gibi daha yüksek oranlarda bildirilmiştir (113). 2010 NICHD verilerine göre 28 hafta altındaki bebeklerde PDA insidansı %47 olarak tespit edilmiş olup (18), çalışmamızda 1000 gr altındaki bebeklerde PDA sıklığı % 58,5 (117 bebek) olarak tespit edildi. Bu oranın literatür verilerinden yüksek olduğu görüldü. Ayrıca NICHD'in 28 hafta ve altındaki preterm bebeklerle yapılan çalışmasının verilerine göre hemodinamik anlamlı PDA sıklığı %71 (dağılım aralığı: %33-91) olarak görülmüş ve cerrahi ligasyon sıklığı %27 (dağılım aralığı: %10-41) olarak bulunmuştur (186). Çalışmamızda olgularımız 32 hafta ve altında olduğundan HAPDA sıklığı (%57) NICHD'in verilerinde belirtilen dağılım aralığının alt sınırına yakın olarak tespit edilirken, cerrahi ligasyon oranımız (%10,5) (21 bebek) da alt sınıra yakın olarak bulundu. Bununla beraber NICHD'in verilerinde hem HAPDA sıklığı hem de cerrahi ligasyon sıklığı geniş bir dağılım aralığında gözükmektedir. Bu durum HAPDA tanısında farklı protokollerin uygulanmasına bağlı olabilir. Ayrıca çalışmamız yüksek rakım bölgesinde yapıldı. Yüksek rakım bölgelerinde parsiyel arteriyel O2 basıncının daha düşük olmasına bağlı deniz seviyesine göre daha hipoksik ortam olduğu bildirilmektedir (187, 188). Duktusun kapanmasında oksijenin önemi düşünüldüğünde çalışmamızdaki HAPDA sıklığının NICHD 2010 verileri ve diğer literatür verilerinden fazla olması yüksek rakıma bağlı oksijen basıncının düşük olması nedeniyle olabilir. 2018 yılında yapılan profilaktik ve erken hedefe yönelik PDA tedavisinin değerlendirildiği bir meta-analizde de yine PDA spontan kapanma oranının yüksek rakımda daha az alduğu bildirilmektedir (189, 190). Kendiliğinden kapanma oranları doğum ağırlığı <1000 gr olanlarda %34, <27 hafta bebeklerde ise %40 olarak belirtilmiştir (113). Bizim çalışmamızda spontan kapanma oranı %4,3 (5 bebek) ile literatürün çok altındaydı. Bunun da yüksek rakım nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamıza katılan 200 preterm bebekten 83'ünde PDA yoktu (%41,5). Tüm izlemler boyunca HAPDA olduğu tespit edilen ve medikal PDA kapatma tedavisi verilen 114 bebeğin 86'sında (%72,8) PDA kapandı, 28'inde (%24,5) ise kapanmadı, 21 bebeğe (%10,5) de ligasyon uygulandı. Patent DA olmayan , HAPDA kapanan ve kapanmayan olmak üzere oluşturulan 3 grup demografik özellikler, klinik risk faktörleri ve morbiditeler yönüyle tek değişkenli analizlerde karşılaştırıldı. Bu analizlerde PDA gelişimi üzerine etkili olduğu görülen gestasyon haftası, doğum ağırlığı, doğum sonrası canlandırma ihtiyacı, RDS, surfaktan kullanımı, 48.saat ekokardiyografik incelemede O2 ihtiyacı ve solunum desteği tipi, 1.dk apgar skoru, 5.dk apgar skoru, ilk 72 saatte aldığı sıvı miktarı, BPD ve ROP gelişiminden; uygulanan lojistik regresyon analizi sonucunda, sürfaktan alma ve BPD gelişiminin PDA gelişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğu literatüre uygun olarak tespit edildi. Surfaktan verilen hastalarda PDA'nın daha sık görülmesi aslında bu hastalarda gözlenen yüksek RDS sıklığı ilişkilidir. Şöyle ki, PGE2 akciğerde metabolize olduğu için RDS'de PGE2'nin dolaşımdan uzaklaştırılamaması sebebiyle duktus açıklığı devam etmektedir. Dolayısıyla yüksek PGE2 seviyesine bağlı olarak bu hastalarda daha sık PDA görülmektedir (191).

Prematüre bebeklerde PDA üzerinden hemodinamik anlamlı miktarda şant olup olmadığını tahmin etmek amacıyla pek çok ölçüt tanımlanmıştır. Bunlardan klinik, elektrokardiyografik ve radyolojik bulguların özgül olmadığı görülmüştür. Doppler ekokardiyografi bulgularının ise (sol ventrikül diyastol sonu duktus çapı, sol atriyum/aorta oranı, sol pulmoner arter ortalama akım hızı ve diyastol sonu akım hızı, sol ventrikul atım hacminin süperior vena kava akım hızına oranı) özgül ve güvenilir olduğu bildirilmiştir (192). Son yayınlarda özellikle sol atriyum:aorta oranının 1,4'ün üzerinde olması ve vücut ağırlığına göre duktus çapının 1,4 mm ve üzerinde olması önemsenmektedir (192). Bizim çalışmamızda SVEDÇ doğum ağırlığına göre <750 gr olan grupta ve doğum haftasına göre de 23-26 hafta olanlarda literatürle uyumlu olarak daha düşük bulundu. Ortalama sol atriyum:aorta oranının ise doğum haftasına göre 23-26 hafta olan grupta anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü.

Çalışmamızda hastaların ortalama doğum haftası 26,51±1,656 hafta olup dağılım aralığı 23 ile 32 gestasyonel haftalar arasında; doğum ağırlığı ortalaması 847,8±146,305 gr olup dağılım aralığı 485 gr-1100 gr idi. Doğum ağırlığı ve haftası azaldıkça PDA görülme riskinin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (159, 193). NICHD'in 2010 yılı verilerinde PDA sıklığının doğum haftası azaldıkça arttığı belirtilmiş ve 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 (186). Bu durum çalışmamızda da gözlenmiş olup HAPDA olan grubun ortalama doğum ağırlığı ve doğum haftası (822,81±146,522 gr; 27,27±1,811) PDA olmayan gruptan (887,77±137,550 gr; 28,07±1,687) daha düşük tespit edildi (doğum ağırlığı için: p<0,002; doğum haftası için: p<0,002). Gestasyon haftası ve doğum ağırlığına göre küçük, orta ve geniş PDA oranlarına baktığımızda gestasyon haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça orta ve geniş PDA oranının arttığı görüldü. Fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Doğum ağırlığı <750 gr olan bebeklerin 48. saat ekokardiyografik inceleme sonrasında literatürle uyumlu olarak gestasyon haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça PDA kapatma tedavisi verilme, hipotansiyon ve solunum desteği tipinin konvansiyonel ventilasyon (entübasyon) olma oranının yükseldiği görüldü. PDA olmayan grubun 1.dk (5,84±1,453) (p:0,000) ve 5.dk apgar (7,31±1,348) (p:0,029) skoru ortalaması da HAPDA olan gruba göre anlamlı derecede daha yüksekti.

Hemodinamik anlamlı PDA olan grup ile PDA olmayan grup demografik özellikler, klinik risk faktörleri ve morbiditeler yönüyle tek değişkenli analizlerde karşılaştırıldığında hastaların cinsiyet dağılımları benzer olarak saptandı. Klinik risk faktörlerinden antenatal steroid kullanımı, RDS varlığı, surfaktan kullanımı, doğum sonrası canlandırma ihtiyacı, MV, NCPAP uygulanması ve sepsis sıklığı HAPDA olan grupta anlamlı derecede fazlaydı. Çok değişkenli analizlerde, surfaktan kullanımı (p:0,000) ile 48. saat ekokardiyografik inceleme sırasında oksijen ihtiyacı olması (p:0,032) PDA'yı öngörmede bağımsız bir risk faktörü olarak bulundu. Mekanik ventilasyon uygulanan ve surfaktan verilen hastalarda PDA'nın daha sık görülmesinin aslında bu hastalarda gözlenen yüksek RDS sıklığı ile de ilişkili olduğu aşikardır (191). Sepsisli hastalarda da PDA görülme riski artmıştır. Gonzalez ve

arkadaşları bakteriyemi epizotları sırasında serum PGE2 seviyelerinin farmakolojik seviyelere çıktığını göstermişlerdir. Artan PGE2 seviyesinin prematüre yenidoğanlarda duktusun açık kalmasında rol aldığı da belirtilmiştir (194).

Morbiditeler yönüyle de değerlendirildiğinde HAPDA olan grupta PDA olmayan gruba göre, BPD (p:0,000) ve ROP (p:0,016) gelişiminin daha fazla olduğu görüldü. Hemodinamik anlamlı PDA olan hastalarda, sol-sağ şant nedeniyle artan pulmoner akım ve akciğer sıvısındaki artış akciğer fonksiyonunu ve gaz alışverişini olumsuz yönde etkileyerek BPD gelişimini kolaylaştırır. Aynı zamanda pulmoner kan akımının artması inflamatuar cevabı da tetikleyerek BPD riskini artırmaktadır (195). Patent duktus arteriozus ve kapatılması için uygulanan tedavinin ROP gelişimi ile direkt ilişkisi daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (196). Hemodinamik anlamlı PDA olan hastalarda ROP gelişimine neden olarak retinal kan akımında oluşan azalma ve değişiklik sorumlu tutulmaktadır (197). Kumar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ibuprofen tedavisi alan HAPDA olan bebeklerde ROP gelişimi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (198).

Hemodinamik anlamlı PDA olan hastalarda kapatma tedavisinde ibuprofen ,indometazin veya parasetamol kullanılmaktadır. Yapılan son Cochrane derlemesinde HAPDA tedavisinde ibuprofen kullanımının yan etkilerinin indometazinden daha az olduğu ve etkinliklerinin ise benzer olduğu belirtilmiştir (199). İki adet randomize kontrollü çalışmada ise intravenöz asetaminofen oral ibuprofenle karşılaştırılmış ve Cochrane derlemesinde ikisi arasında etkinlik açısından fark olmadığı belirtilmiştir (200). Biz de çalışmamızda PDA tedavisinde, oral alamayan veya ibuprofen kontrendike olan vakalarda son yıllarda gündeme gelen cochrane meta-analizinde ve diğer meta-analizlerin neticesinde etkinliği bildirilen iv parasetamol tedavisini tercih ettik. Sadece oral alamayan veya ibuprofen kontrendike olan vakalarda kullandığımız için iv parasetamol kullanan vaka sayımız azdı.

Parasetamolün kullanımı ile ilgili randomize kontrollü çalışma sayısı kısıtlı olmakla birlikte, parasetamol tedavisinin PDA kapatmada oral ibuprofen kadar etkili olduğu, aralarında fark olmadığı saptanmıştır (200-202). Literatürde ibuprofen ile kapanma oranlarının %60-80 arasında değiştiği bildirilmektedir (136). Çalışmamızda HAPDA olan 114 hastadan 97 hastaya oral ibuprofen tedavisi uygulanmış olup 73

(%75,2) hastada PDA kapandı; 13 parasetamol alan hastanın 10'unda da %76,9 oranla PDA kapandı. Tedaviye yanıtın her iki tedavi grubunda da benzer olması ve kapanma başarıları literatür ile uyumlu olarak görüldü.

Literatürde ibuprofen tedavisinin ilk kürü sonrası kapanma oranı yaklaşık %70'tir (203). İbuprofen verilen hastalarda rekanalizasyon Pezzati (0/9), Pourarian (0/10) ve Ghanem'in (0/33) (159, 204) çalışmalarında görülmezken; Gimeno Navarro %4,3 (1/23), Su %9,4 (3/32), Mosca %12,5 (1/8), Plavka %14 (3/21) oranında yeniden açılma tespit etmişlerdir (204). Bizim çalışmamızda ilk kür ibuprofen ve parasetamol sonrası PDA kapanma ve rekanalize olma oranları literatürle benzerdi. Tekgündüz ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmada PDA tanılı 13 prematüre bebekten 10'unda iv parasetamol tedavisinin ilk dozunda kapandığı (%76,9) bildirilmiştir(205).

Hemodinamik anlamlı PDA kapatma tedavisinde verilen ilaçlar ile demografik veriler, klinik özellikler ve ekokardiyografik bulgular arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Morbiditeler ile aralarındaki ilişki incelendiğinde NEK gelişimi ile anlamlı bir ilişki yoktu. İbuprofen kullanan hastaların mortalite oranı (29/97) %30, parasetamol kullanan bebeklerin mortalite oranı ise (3/13) % 23 idi. PDA ligasyonu yapılamadan ex olan 7 bebek ibuprofen tedavisi almıştı ve bu bebeklerden sadece 1'i 30 günü aşarak 37. günde ex olmuştu. BPD değerlendirmesinde BPD tanımı yapılabilen hayatta olan bebekler karşılaştırıldı. Sonuçta ibuprofen kullananlarda BPD gelişim oranı (50/73) (%60,2) parasetamol kullananlara (4/12)(% 33,3) göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p:0,000$) ve bu literatürle uyumlu olmayan bir veri idi. Literatürde 2016 yılında yayınlanan meta-analizde ibuprofen ile parasetamol arasında BPD açısından fark olmadığı söylenmesine karşın biz çalışmamızda ibuprofen alan grupta BPD gelişim oranını yüksek bulduk (205). Meta-analizlerde morbiditeler çalışmaların ikincil sonucu olarak verilmektedir. Biz özellikle BPD ve PDA tedavisinde kullanılan ilaçların ayrıntılı şekilde araştırılacağı geniş kontrollü randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Parasetamol kullananlarda İKK gelişim oranının ibuprofen kullananlara göre anlamlı derecede daha yüksek olması da beklenen bir sonuçtu. Çünkü İKK ibuprofen

kullanımı için kontrendike olduğundan zaten İKK tespit edilenlere İV parasetamol verildi. Prematüre retinopatisi gelişenlerde ilaç kullanma oranı ROP gelişmeyenlere göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu fakat ilaçlar ile ROP gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Yine bu durum HAPDA olan hastalarda ROP gelişimine neden olan retinal kan akımında oluşan azalma ve değişiklik ile açıklanabilir (197).

Hemodinamik anlamlı PDA kapatma tedavisi alan tüm hastalarda doğum ağırlığı ve gestasyon haftası için tedaviden fayda gördüğü bir eşik değeri bulmak amacıyla ROC eğrisi yaptık. 0,671 duyarlılık ve 0,539 seçicilikte gestasyon haftası için eşik değeri 27,50 hafta , 0,647 duyarlılık ve 0,522 seçicilikte doğum ağırlığı için eşik değeri 842,50 gr olarak bulundu. Bu eşik değerlerinin duyarlılık ve seçicilikleri istenen seviyelerde idi. Bu sonucun kapatma tedavisinden fayda görme noktasında öngörü sağlayacağı ve 27,5 hafta veya 842,50 gr altındaki bebeklerde PDA'nın tedaviye dirençli olabileceği kanısındayız. Literatürde tedavi başarısızlığı için doğum haftasının ve doğum kilosunun düşük olmasının önemli olduğu bildirilmektedir (206), ancak literatürü taradığımızda eşik değer belirtilen bir çalışma bulunmamaktadır.

Sonuç olarak; prematüre bebeklerde mortalite oranları gelişen teknoloji ve bakım kaltesinin artması sebebiyle düşmektedir. Ülkemizde yenidoğan mortalitesi son 20 yılda binde otuzlardan binde onun altına gerilemiştir. Ancak çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sağkalımlarının artması, bu bebeklerde kısa ve uzun dönem morbiditelerin daha çok görünür olmasına yol açmıştır. Ülkemizde, artan morbidite oranlarını önlemek için öncelikli olarak yapılması gereken mevcut koşullarda morbidite sıklığının bulunması, risk faktörlerinin ortaya konmasıdır. Çalışmamız, morbiditelerin önlenmesinde ilk adım olan epidemiyolojik veriyi bölgemiz açısından ayrıntılı olarak ortaya çıkarmıştır. Bundan sonraki hedefimiz belirlenen risk faktörlerine yönelik teşhis ve tedavi yöntemlerinin takip edilmesi ve uygulanması olmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya alınan 200 bebeğin doğum haftasına göre 63'ü 29-32 hafta, 82'si 26-28 hafta, 55'i 23-25, doğum ağırlığına göre de 52'si 1000-1250 gr, 118'i 750-1000 gr ve 30'u da <750 gr idi.
2. Çalışmaya alınan 200 ADDA preterm bebeğin 107'si (%53,5) kız, 93'ü (%46,5) erkekti. Doğum şekli olguların %11,5'inde NSVY idi. Olgularımızın ortalama gestasyonel yaşları 26,51±1,656 hafta olup dağılım aralığı 23 ile 32 gestasyonel haftalar arasındaydı. Doğum ağırlığı ortalaması 847,8±146,305 gr ve dağılım aralığı 485 gr-1100 gr arasındaydı. SGA, olguların %23,5'inde mevcuttu. Yardımcı üreme tekniği kullanılarak (IVF) oluşan gebeliklerin sayısı 17 (%8,5) idi.
3. Bebeklerin doğumda % 52'sinin (104 bebek) mekanik ventilasyona, % 9,5'inin (19 bebek) NCPAP'a, % 37'sinin (74 bebek) ise serbest O2'ye ihtiyacı oldu.
4. Bebeklerin mekanik ventilatörde kalma süreleri ortalaması 4,27±10,085 gün, NCPAP'ta kalış süreleri ortalaması 13,29±14,395 gün, toplam O2 alma sürelerinin ortalaması ise 51,4±37,042 gündü. Hastaların hastanede yatış süresi ortalaması 63,32±33,065 gündü.
5. Annelerin 121'inde (%60,5) tam kür, 39'unda (%19,5) tek doz antenatal steriod kullanımı, 37'sinde (%18,5) EMR, 66'sında (%33) preeklampsi, 2'sinde (%1) koryoamniyonit vardı. Çocukların 176'sında (%88) RDS, 110'unda (%55) erken sepsis, 152'sinde (%76) sürfaktan kullanımı, 123'ünde (%61,5) MV (konvansiyonel ventilasyon) klinik risk faktörü olarak mevcuttu.
6. Çalışmaya alınan 200 preterm bebeğin % 50'sinde (84 bebek) BPD, %19,5'inde (33 bebek) ROP, %18'inde (36 bebek) NEK ve %5'inde (10 bebek) İKK gelişti.
7. Çalışmamızda 200 prematüre bebeğe ait mortalite oranı %24 (48 bebek) idi. Merkezimizin 2013 yılında yayınlanan iki yıllık verileri ile karşılaştırıldığında mortalite oranlarımızın ciddi oranlarda düştüğü ve

literatürle uyumlu olarak gelişmiş merkezlerle benzer oranlarda olduğu görüldü.

8. Çalışmamızda ayrıca literatür ile uyumlu olarak gebelik haftası ve doğum kilosu azaldıkça mortalite oranının arttığı gözlendi ($p<0.001$).

9. Erkek bebeklerdeki mortalite (28/93) %30,1, kız bebeklerde ise (20/107) %18,7 ile literatürle uyumlu idi. Mortalite ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

10. Bebeklerin 48. saatte yapılan ekokardiyografik inceleme sonrasında 117'sinde (%58,5 'inde) PDA tespit edildi. Patent DA tespit edilen 117 bebeğin, PDA çapına göre 8'i (%4) küçük PDA'lı (0-1,5 mm), 34'ü (%17) orta PDA'lı (1,5-2,5 mm) ve 75'i (%37,5) ise geniş PDA'lı (>2.5 mm) idi.

11. Gestasyon haftasına göre küçük, orta ve geniş PDA dağılımına baktığımızda gestasyon haftası küçüldükçe orta ve ağır PDA oranının arttığı görüldü. Fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

12. Bebeklerden 48. saat ekokardiyografik inceleme sonrasında HAPDA olduğu tespit edilen ve kapatma tedavisi verilen 101 bebeğin 90'ına oral ibuprofen; oral alamayan ya da ibuprofen için kontrendikasyonu olan 11 bebeğe de iv parasetamol verildi.

13. Patent duktus arteriosusu kapatmak için 48. saat ekokardiyografi kontrolü sonrası tedavi verilen 101 (%50,5) bebekten 67'sinin (%66,3) PDA'sı kapandı, 24 tanesinin (%27,7) kapanmadı ve 9 (%8,9) bebekte de PDA rekanalize oldu. Duktusu kapanan 67 bebekten 60 tanesi ibuprofen tedavisi sonrasında, 7 tanesi ise parasetamol tedavisi sonrasında kapandı. İburofen ile kapanma oranı %66,6 (60/90) parasetamol ile kapanma oranı ise %63,6 (7/11) idi. İbuprofen alan 7 hastanın (5 tanesinde PDA kapanmadı), parasetamol alan 2 hastada (2'sinde de PDA kapanmadı) PDA 1. tedavide kapandı sonra rekanalize oldu.

14. Çalışma süresince takiplerinde HAPDA'sı olduğu tespit edilen ve PDA kapatma tedavisi verilen 114 bebekten (%57) gestasyon haftasına göre

26'sı (%41,30) 29-32 hafta, 48'i (%58,50) 27-28 hafta ve 40'ı (%72,70) ise 23-26 hafta grubundaydı. Gestasyon haftası küçüldükçe PDA kapatma tedavisi alma oranının arttığı görüldü. 23-26 hafta olanların tedavi alma oranı 29-32 hafta olanlara göre anlamlı derecede daha yüksekti (p:0.002).

15. Doğum ağırlığına göre de PDA kapatma tedavisi alma oranı %71,20 ile <750 gr olanlarda en yüksekti, doğum ağırlığı düştükçe PDA kapatma tedavisi alma oranının arttığı görüldü (p:0,009).

16. Hemodinamik anlamlı PDA olan 114 bebeğin 101 (%50,5) tanesine 48. saat ekokardiyografik inceleme sonunda, 9 (%4,5) tanesine 5. gün ekokardiyografik inceleme sonrasında ve 4 tanesine (%2) de 3. kontrol sonrasında kapatma tedavisi başlandı.

17. Toplamda; patent duktus arteriosusu kapatmak için HAPDA'sı olan bebeklere verilen 114 PDA kapatma tedavisinden 97 tanesine ibuprofen, 13 tanesine parasetamol ve 4 tanesine de farklı kürlerde ibuprofen ve parasetamol tedavisi verildi. İbuprofen alan 97 hastadan 73'ünde %75,2 oranla PDA kapandı; 13 parasetamol alan hastadan 10 tanesinde de %76,9 oranla PDA kapandı. Bu bebeklerden 12 tanesinde PDA rekanalize oldu. Bu 12 bebeğin 10 (10/73) (%13,7) tanesi ibuprofen, 2 (2/10) (% 20) tanesi de parasetamol tedavisi almıştı. Rekanalize olan bebeklerden ibuprofen alanlardan 7 tanesinin PDA'sı 1. tedavide kapanmıştı, 3. kontrolde ise rekanalize olduğu görüldü, bunlara tekrar medikal tedavi (ibuprofen) verildiğinde 5 tanesinde PDA kapanmadı, 2'sinde kapandı. İbuprofen grubunda rekanalize olan bebeklerden 3 tanesinin ise 2. tedavide kapandığı 4. kontrolde rekanalize olduğu görüldü, bunlardan da 3. kür tedavi sonrası 2 tanesinde PDA kapanmadı, 1'inde kapandı. Parasetamol alanlardan ise toplamda 2 bebekte PDA 48. saat ekokardiyografik kontrol sonrası verilen tedavide kapandı ve 3. kontrolde rekanalize olduğu görüldü, medikal tedavi sonrası (parasetamol) 1 tanesi kapandı 1 tanesi ise kapanmadı. Patent duktus arteriosusu kapanmayan 28 bebeğin 21'ine (% 18,4) PDA ligasyonu uygulandı. PDA kapanmayan ve ligasyon da yapılmayan 7 bebekten 4'ü PDA kapatma tedavilerini tamamlayıp ligasyon

yapılamadan; 3 bebek ise henüz medikal tedavi alırken tedavilerini tamamlayamadan ex oldu.

18. Çalışmada PDA olmayan (83), HAPDA kapanan (86) ve kapanmayan (28) olmak üzere 3 grup oluşturuldu.

19. Hemodinamik anlamı PDA medikal tedavi ile kapananlarda surfaktan alma PDA olmayanlara göre 5,882 kat fazla iken, medikal tedavi ile HAPDA kapananlarda BPD gelişimi PDA olmayanlara göre 2,632 kat fazlaydı. Ayrıca HAPDA kapanmayanlarda BPD gelişimi PDA olmayanlara göre 33,333 kat fazlaydı .

20. Çalışmada PDA olmayan (83 bebek) ve HAPDA olan (114 bebek) olarak 2 grup oluşturuldu.

21. Annede tam kür antenatal steroid kullanımı PDA olmayanlarda daha sık gözlenmiş olup, HAPDA görülme riski anlamlı derecede azalmıştı (p:0,027).

22. Klinik risk faktörlerinden bebekte RDS varlığı (p:0,000), surfaktan kullanımı (p:0,000), doğum sonrası canlandırma ihtiyacı (p:0,009), erken sepsis (p:0,019), 48. saat ekokardiyografik inceleme sırasında konvansiyonel ventilasyon (entübasyon) (p:0,000) ve NCPAP ihtiyacı (p:0,000) HAPDA ile ilişkili bulunmuş olup HAPDA görülme riski PDA olmayanlara göre anlamlı derecede artmıştı.

23. Gestasyon haftası ortalamaları PDA olmayanlarda 28,07+1,687 hafta, HAPDA olanlarda 27,27+1,811 hafta; doğum ağırlığı ortalamaları ise PDA olmayanlarda 887,77+137,550 gr, HAPDA olanlarda 822,81+146,522 gr idi.

24. Lojistik regresyon analizi sonucuna göre, surfaktan alanlarda HAPDA olma riski surfaktan almayanlara göre 5,788 kat fazla iken 48. saat ekokardiyografik incelemede O2 ihtiyacı olanlarda HAPDA olma riski O2 ihtiyacı olmayanlara göre 10,239 kat fazla bulundu.

25. HAPDA olanlarda PDA olmayanlara göre, BPD (p:0,000) ve ROP gelişme oranı (p:0,016) anlamlı derecede daha yüksekti. Ağır BPD ve Evre 3 ROP görülme oranının HAPDA olanlarda daha fazla olduğu görüldü.

26. Bronkopulmoner displazi (BPD) gelişmeyen (84 bebek) (%50) ve BPD gelişen (84 bebek) (%50) olarak iki grup oluşturuldu.

27. BPD gelişenlerde tam kür antenatal steroid kullanım oranı BPD gelişmeyenlere göre anlamlı derecede daha düşüktü (p:0,027).

28. Yapılan lojistik regresyon analizine göre, doğum ağırlığı <750 gr olanlarda BDP gelişme riski doğum ağırlığı 1000-1250 gr arası olanlara göre 14,768 kat fazla iken, doğum ağırlığı 750-1000 gr arası olanlarda BDP gelişme riski 1000-1250 gr arası olanlara göre 2,725 kat fazlaydı.

29. EMR olanlarda BDP gelişme riski EMR olmayanlara göre 3,545 kat fazla, 48.saat ekokardiyografik incelemede O2 ihtiyacı olanlarda BDP gelişme riski O2 ihtiyacı olmayanlara göre 55,043 kat fazla idi. Ayrıca 48. saat ekokardiyografik inceleme sırasında serbest O2 alanlarda BPD gelişme riski O2'siz oda havası soluyanlara göre 0,022 kat fazla iken, nCPAP'ta olanların BDP riski O2'siz oda havası soluyanlara göre 0,114 kat fazlaydı. PDA olanlarda BPD gelişme riskinin PDA olmayanlara göre 3,588 kat fazla olduğu görüldü.

30. ROP gelişenlerin <750 gr doğum ağırlığında olma oranı ROP gelişmeyenlere göre anlamlı derecede daha yüksekti. Ayrıca ROP gelişenlerin 1000-1250 gr doğum ağırlığında olma oranı ROP gelişmeyenlere göre anlamlı derecede daha düşüktü.

31. Morbiditeler yönüyle HAPDA tedavisinde kullanılan ilaçlar karşılaştırılmak istendi. Yalnızca BPD tanı zamanında hayatta olan hastalar arasında karşılaştırma yapıldı; Buna göre ibuprofen kullananlarda BPD gelişim oranı (50/73) (%68,4) parasetamol kullananlara (4/12) (% 33,3) göre anlamlı derecede daha yüksekti (p:0,000)

32. İbuprofen kullanan hastaların mortalite oranı (29/97) %30, parasetamol kullanan bebeklerin mortalite oranı ise (3/13) % 23 idi ve anlamlı fark

yoktu. PDA ligasyonu yapılamadan ex olan 7 bebek PDA kapatma tedavisi için ibuprofen almıştı (aralarından sadece 1 bebek 30 günü aşarak 37. günde ex olmuştu).

33. Parasetamol kullananlarda İKK gelişim oranı ibuprofen kullananlara göre anlamlı derecede daha yüksekti (p:0.001).

34. RDS oranlarımız gelişmiş ülkelerin verileri ile karşılaştırıldığında literatürle uyumlu olduğu görüldü. 2013 yılı verilerimize kıyasla aynı doğum ağırlığı ve doğum haftası gruplarında RDS oranlarımızın düşük olduğu görüldü ve bunu tam kür antenatal steroid kullanım oranımızdaki (%60,5) artışın sağladığını düşünmekteyiz.

35. Gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça BPD sıklığının arttığı görüldü. Merkezimizin 2013 verilerine göre BPD oranlarımızda anlamlı düşüş olduğu ve son verilerimizin literatürle uyumlu olduğu görüldü. 2013 verilerinde doğum ağırlığına göre <750 gram olan bebeklerde BPD oranı düşük görünmekteydi. Ancak <750 gram olan bebeklerde mortalitenin yüksek olması bu sonucu doğurmuş olabilir.

36. Merkezimizin 2013 verilerine benzer şekilde gelişmiş ülke verileri ile karşılaştırıldığında NEK sıklığımız yüksekti.

37. Çalışmamızda ise ROP (evre 2 ve üstü) sıklığı %19,5 ile NICHD verilerinden hafif yüksek olarak bulundu.

38. Merkezimizin 2013 yılı verilerinde <1500 gr bebeklerde İKK insidansı %4.97 olarak tespit edilmişti (184). Bizim çalışmamızda da İKK insidansı % 5 olarak VON verileri ve merkezimizin 2013 verilerine benzer olarak bulundu.

39. 2010 NICHD verilerine göre 28 hafta altındaki bebeklerde PDA insidansı %47 olarak tespit edilmiş olup, çalışmamızda 1000 gr altındaki bebeklerde PDA sıklığı % 58,5 (117 bebek) olarak tespit edildi. Bu oranın literatür verilerinden yüksek olduğu görüldü. Ayrıca NICHD'in 28 hafta ve altındaki preterm bebeklerle yapılan çalışmasının verilerine göre hemodinamik anlamlı PDA sıklığı %71 (dağılım aralığı: %33-91) olarak

görülmüş ve cerrahi ligasyon sıklığı %27 (dağılım aralığı: %10-41) olarak bulunmuştur. Çalışmamızda olgularımız 32 hafta ve altında olduğundan HAPDA sıklığı (%57) NICHD'in verilerinde belirtilen dağılım aralığının alt sınırına yakın olarak tespit edilirken, cerrahi ligasyon oranımız (%10,5) (21 bebek) da alt sınıra yakın olarak bulundu. Bununla beraber NICHD'in verilerinde hem HAPDA sıklığı hem de cerrahi ligasyon sıklığı geniş bir dağılım aralığında gözükmektedir. Bu durum HAPDA tanısında farklı protokollerin uygulanmasına bağlı olabilir. Ayrıca çalışmamız yüksek rakım bölgesinde yapıldı. Yüksek rakım bölgelerinde parsiyel arteriyel O2 basıncının daha düşük olmasına bağlı deniz seviyesine göre daha hipoksik ortam olduğu bildirilmektedir. Duktusun kapanmasında oksijenin önemi düşünüldüğünde çalışmamızdaki HAPDA sıklığının NICHD 2010 verileri ve diğer literatür verilerinden fazla olması yüksek rakıma bağlı oksijen basıncının düşük olması nedeniyle olabilir.

40. Çalışmamızda PDA spontan kapanma oranı %4,3 (5 bebek) ile <1000 gr olanlarda %34, <27 hafta bebeklerde ise %40 olarak belirtilen literatürün çok altındaydı. Bunun da yüksek rakım nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz.

41. Hemodinamik anlamlı PDA kapatma tedavisine yanıtın oral ibuprofen ve intravenöz parasetamol gruplarında benzer olması ve kapanma başarıları literatür ile uyumlu olarak görüldü.

42. Hemodinamik anlamlı PDA kapatma tedavisi alan tüm hastalarda doğum ağırlığı ve gestasyon haftası için tedaviden fayda gördüğü bir eşik değeri bulmak amacıyla ROC eğrisi yaptık. 0,671 duyarlılık ve 0,539 seçicilikte gestasyon haftası için eşik değeri 27,50 hafta , 0,647 duyarlılık ve 0,522 seçicilikte doğum ağırlığı için eşik değeri 842,50 gr olarak bulundu.

43. Bu eşik değerlerinin duyarlılık ve seçicilikleri istenen seviyelerde idi. Bu sonucun kapatma tedavisinden fayda görme noktasında öngörü sağlayacağı ve 27,5 hafta veya 842,50 gr altındaki bebeklerde PDA'nın tedaviye dirençli olabileceği kanısındayız. Literatürde tedavi başarısızlığı için doğum haftasının ve doğum kilosunun düşük olmasının önemli olduğu

bildirilmektedir, ancak bilebildiğimiz kadarıyla eşik değer belirtilen bir çalışma bulunmamaktadır.

44. Sonuç olarak; prematüre bebeklerde mortalite oranları gelişen teknoloji ve bakım kaltesinin artması sebebiyle düşmektedir. Ülkemizde yenidoğan mortalitesi son 20 yılda binde otuzlardan binde onun altına gerilemiştir. Ancak çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sağkalımlarının artması, bu bebeklerde kısa ve uzun dönem morbiditelerin daha çok görünür olmasına yol açmıştır. Ülkemizde, artan morbidite oranlarını önlemek için öncelikli olarak yapılması gereken mevcut koşullarda morbidite sıklığının bulunması, risk faktörlerinin ortaya konmasıdır. Çalışmamız, morbiditelerin önlenmesinde ilk adım olan epidemiyolojik veriyi bölgemiz açısından ayrıntılı olarak ortaya çıkarmıştır. Bundan sonraki hedefimiz belirlenen risk faktörlerine yönelik teşhis ve tedavi yöntemlerinin takip edilmesi ve uygulanması olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Myers E, Ment LR. Long-term outcome of preterm infants and the role of neuroimaging. Clinics in perinatology. 2009;36(4):773-89.
2. Avery, Gordon B. Avery's neonatology: pathophysiology & management of the newborn: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
3. Raju T. From infant hatcheries to intensive care: highlights of the Century of Neonatal Medicine. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine 9th ed United States, St Louis: Elsevier, Mosby. 2010:3-18.
4. Stoll, J B, Kliegman, M R. The Fetus and the Neonatal Infant. Nelson Textbook of Pediatrics 17th ed. Philedelphia W.B. Saunders Company 2007. p. 519-640.
5. Mandy GT. Kim MS WLI, Waltham MA,. Incidence and mortality of the premature infant. 2014.
6. Yurdakök M. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerin taburcu olduktan sonra izlemi. Sosyal Pediatri I, Katkı Pediatri Dergisi. 2003;25(1):71-114.
7. Pettker CM, Campbell KH. Antepartum Fetal Assessment. Avery's Diseases of the Newborn (Tenth Edition): Elsevier; 2018. p. 145-57. e3.
8. Ballard J, Khoury J, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman B, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. The Journal of pediatrics. 1991;119(3):417-23.
9. Howson C, Kinney M, Lawn J. Born too soon: the global action report on preterm birth. Geneva: World Health Organization. 2012:1-126.
10. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. The Lancet. 2012;379(9832):2162-72.
11. Atasay B, Okulu E, Akın İM, Çandır O, Arsan S, Türkmen T. Geç prematüre yenidoğanların erken klinik sonuçları. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2010;4(1).
12. Hamilton BE, Hoyert DL, Martin JA, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2010–2011. Pediatrics. 2013:peds. 2012-3769.

13. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991–1999. Pediatrics. 2002;110(1):143-51.
14. Ananth CV, Friedman AM, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of moderate preterm, late preterm and early term delivery. Clinics in perinatology. 2013;40(4):601-10.
15. İnce Zeynep, G C. Preterm doğanlar, intrauterin büyüme geriliği, makrozomi, çoğul gebelik. Neyzi O, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; ; 2011. 367-85. p.
16. Carlo W. The High Risk İnfant. Nelson Textbook Of Pediatric. Philadelphia2011. p. 556-7.
17. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. New England Journal of Medicine. 2008;358(16):1700-11.
18. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics. 2010:peds. 2009-959.
19. Watkinson M. Temperature control of premature infants in the delivery room. Clinics in perinatology. 2006;33(1):43-53.
20. Laptook AR, Salhab W, Bhaskar B. Admission temperature of low birth weight infants: predictors and associated morbidities. Pediatrics. 2007;119(3):643-e9.
21. Köksal N. Isı kaybının önlenmesi. M T, E Ö, editors. Ankara: Güneş Kitabevi; 2007. 44 p.
22. Ambalavanan, Namasivayam, Carlo, A W. Bronchopulmonary dysplasia: new insights. Clinics in perinatology. 2004;31(3):613-28.
23. Jackson J. Respiratory Distress In The Preterm Infant. Avery's Disease Of Newbor. 9,Edition ed. Philadelphia,2012. p. 636-7.
24. Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, Greisen G, Plavka R, Saugstad OD, et al. Working Group on Prematurity of the World Association of Perinatal Medicine, European Association of Perinatal Medicine: European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. J Perinat Med. 2007;35(3):175-86.
25. Carlo W, Ambalavanan N. Respiratory Tract Disorders. Nelson Textbook Of Pediatrics. Philadelphia: Saunders; 2011. p. 581-3.

26. Carlo W, Behrman R, Kliegman R. The high-risk infant. In: Behrman R, Kliegman R, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 20 th edition ed: Elsevier Saunders Company; 2015. p. 818-97.
27. Asuman Ç, Zeynep İ. Yenidoğan solunum sorunları. Pediatri. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2013. p. 423-52.
28. Finer NN, Barrington KJ, Hayes BJ, Hugh A. Obstructive, mixed, and central apnea in the neonate: physiologic correlates. The Journal of pediatrics. 1992;121(6):943-50.
29. Eichenwald EC, Zupancic JA, Mao W-Y, Richardson DK, McCormick MC, Escobar GJ. Variation in diagnosis of apnea in moderately preterm infants predicts length of stay. Pediatrics. 2011;127(1):e53-e8.
30. Eichenwald EC, Aina A, Stark AR. Apnea frequently persists beyond term gestation in infants delivered at 24 to 28 weeks. Pediatrics. 1997;100(3):354-9.
31. Hofstetter A, 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 Paediatrica. 2008;97(3):285-92.
32. Di Fiore JM, Arko MK, Miller MJ, Krauss A, Betkerur A, Zadell A, et al. Cardiorespiratory events in preterm infants referred for apnea monitoring studies. Pediatrics. 2001;108(6):1304-8.
33. Darnall RA, Kattwinkel J, Nattie C, Robinson M. Margin of safety for discharge after apnea in preterm infants. Pediatrics. 1997;100(5):795-801.
34. Arsan S, Toygar AK, Oğuz S. Türk Neonatoloji Derneği Bronkopulmoner Displazi Korunma ve İ zlem Rehberi.
35. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. American journal of respiratory and critical care medicine. 2001;163(7):1723-9.
36. Keller RL, Ballard RA. Bronchopulmonary dysplasia. Avery's Diseases of the Newborn (Tenth Edition): Elsevier; 2018. p. 678-94. e6.
37. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni. 2011;23:50-1.
38. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. New England Journal of Medicine. 2007;357(19):1946-55.

39. Langston C, Kida K, Reed M, Thurlbeck W. Human lung growth in late gestation and in the neonate. The American review of respiratory disease. 1984;129(4):607-13.
40. Randell S, Young S. Unique features of the immature lung that make it vulnerable to injury. Lung biology in health and disease. 2000;137:377-403.
41. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics. 2005;116(6):1353-60.
42. Walsh MC, Szefler S, Davis J, Allen M, Van Marter L, Abman S, et al. Summary proceedings from the bronchopulmonary dysplasia group. Pediatrics. 2006;117(Supplement 1):S52-S6.
43. Keszler M, Nassabeh-Montazami S, Abubakar K. Evolution of tidal volume requirement during the first 3 weeks of life in infants< 800 g ventilated with Volume Guarantee. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 2009;94(4):F279-F82.
44. Tay-Uyboco JS, Kwiatkowski K, Cates DB, Kavanagh L, Rigatto H. Hypoxic airway constriction in infants of very low birth weight recovering from moderate to severe bronchopulmonary dysplasia. The Journal of pediatrics. 1989;115(3):456-9.
45. Puangco MA, Schanler RJ. Clinical experience in enteral nutrition support for premature infants with bronchopulmonary dysplasia. Journal of Perinatology. 2000;20(2):87.
46. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2008;1.
47. Paysse E. Retinopathy of prematurity: Pathogenesis, epidemiology, classification, and screening. up to date; July 2015.
48. Janvier A, Khairy M, Kokkotis A, Cormier C, Messmer D, Barrington KJ. Apnea is associated with neurodevelopmental impairment in very low birth weight infants. Journal of perinatology. 2004;24(12):763.
49. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. Ophthalmologica. 2000;214(2):131-5.

50. Hagadorn J, Richardson D, Schmid C, Cole C. Cumulative illness severity and progression from moderate to severe retinopathy of prematurity. Journal of Perinatology. 2007;27(8):502.
51. Bharwani S, Dhanireddy R. Systemic fungal infection is associated with the development of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants: a meta-review. Journal of Perinatology. 2008;28(1):61.
52. Gole GA, Ells AL, Katz X, Holmstrom G, Fielder AR, Capone Jr A, et al. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. JAMA Ophthalmology. 2005;123(7):991-9.
53. Fierson W. American Academy of ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics. 2013;131(1):189-95.
54. CRYO-ROP G. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: one-year outcome: structure and function. Arch Ophthalmol. 1990;108:1408-16.
55. Bülent A, Ahmet BY, Sinan U. Yüksek riskli bebek izlem rehberi. Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Protokolleri. 2014: 1:42.
56. Zeynep İ. Prematüre Sorunları, Bakım-İzlem İlkeleri. In: Tekinalp G, Can G, editors. Temel Pediatri. Ankara: Güneş Kitabevi; 2010. p. 505-8.
57. Wechsler S, Wernovsky G. Cardiac Disorders. Manual of Neonatal Care. Lippincott Williams &Wilkins. 6th ed. Philadelphia2008. p. 388-435.
58. Carlo W. Intracranial-intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia. In: Behrman R, Kliegman R, Stanton B, Schor N, Geme IJS, editors. Nelson textbook of pediatrics. 19th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2015. p. 835-99.
59. Aly H, Hammad TA, Essers J, Wung JT. Is mechanical ventilation associated with intraventricular hemorrhage in preterm infants? Brain and Development. 2012;34(3):201-5.
60. Vergani P, Strobelt N, Locatelli A, Paterlini G, Tagliabue P, Parravicini E, et al. Clinical significance of fetal intracranial hemorrhage. American journal of obstetrics and gynecology. 1996;175(3 Pt 1):536-43.

61. Ment L, Bada H, Barnes P, Grant P, Hirtz D, Papile L, 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(12):1726-38.
62. Bhat V, Karam M, Saslow J, Taylor H, Pyon K, Kemble N, et al. Utility of performing routine head ultrasounds in preterm infants with gestational age 30–34 weeks. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2012;25(2):116-9.
63. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 1996;1.
64. Mohamed MA, Aly H. Transport of premature infants is associated with increased risk for intraventricular haemorrhage. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 2010:fetalneonatal183236.
65. Riskin A, Riskin-Mashiah S, Bader D, Kugelman A, Lerner-Geva L, Boyko V, et al. Delivery mode and severe intraventricular hemorrhage in single, very low birth weight, vertex infants. Obstetrics & Gynecology. 2008;112(1):21-8.
66. Perry EH, Bada HS, Ray JD, Korones SB, Arheart K, Magill HL. Blood pressure increases, birth weight-dependent stability boundary, and intraventricular hemorrhage. Pediatrics. 1990;85(5):727-32.
67. González-Rivera R, Culverhouse RC, Hamvas A, Tarr PI, Warner BB. The age of necrotizing enterocolitis onset: an application of Sartwell's incubation period model. Journal of Perinatology. 2011;31(8):519.
68. Kleigman R, Stanton B, NFSchor, JW SG, RE B. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Elsevier; 2015.
69. Kliegman R, Walker W, Yolken R. Necrotizing enterocolitis: research agenda for a disease of unknown etiology and pathogenesis. Pediatric research. 1993;34(6):701.
70. Hunter CJ, Upperman JS, Ford HR, Camerini V. Understanding the susceptibility of the premature infant to necrotizing enterocolitis (NEC). Pediatric research. 2008;63(2):117.
71. 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(2):330-5.

72. Hakanson DO, Oh W. Necrotizing enterocolitis and hyperviscosity in the newborn infant. The Journal of pediatrics. 1977;90(3):458-61.
73. Blau J, Calo JM, Dozor D, Sutton M, Alpan G, La Gamma EF. Transfusion-related acute gut injury: necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates after packed red blood cell transfusion. The Journal of pediatrics. 2011;158(3):403-9.
74. Touloukian RJ, Kadar A, Spencer RP. The gastrointestinal complications of neonatal umbilical venous exchange transfusion: a clinical and experimental study. Pediatrics. 1973;51(1):36-43.
75. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK, et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Pediatrics. 2012;129(2):e298-e304.
76. 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;3.
77. Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding for very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2009;3.
78. Neu J. Neonatal necrotizing enterocolitis: an update. Acta paediatrica. 2005;94(s449):100-5.
79. Uauy RD, Fanaroff AA, Korones SB, Phillips EA, Phillips JB, Wright LL, et al. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: biodemographic and clinical correlates. The Journal of pediatrics. 1991;119(4):630-8.
80. Kliegman R, Fanaroff A. Necrotizing enterocolitis. New England Journal of Medicine. 1984;310(17):1093-103.
81. İnce Zeynep , Can G. Preterm doğanlar, İntrauterin büyüme geriliği, Makrozomi, Çoğul gebelikler. In: O Neyzi, Ertuğrul T, editors. Pediyatri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2010. p. 367-86.
82. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, 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. Clinical infectious diseases. 2010;50(2):133-64.

83. Backer CL, Mavroudis C. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: patent ductus arteriosus, coarctation of the aorta, interrupted aortic arch. The Annals of thoracic surgery. 2000;69(3):298-307.
84. Miall L, editor Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine–Diseases of the Fetus and Infant. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine; 2015: Elsevier.
85. Philips III JB, Fulton DR. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants.
86. Alzamora-Castro V, Battilana G, Abugattas R, Sialer S. Patent ductus arteriosus and high altitude∗. The American journal of cardiology. 1960;5(6):761-3.
87. Siassi B, Blanco C, Cabal LA, Coran AG. Incidence and clinical features of patent ductus arteriosus in low-birthweight infants: a prospective analysis of 150 consecutively born infants. Pediatrics. 1976;57(3):347-51.
88. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Principles of Neonatal Cardiovascutar Hemodynamics. In: A F, editor. Fanaroff and Martin's Neonatal Perinatal Medicine. 7th ed. St.Louis: Mosby2002;. p. 1138-40.
89. Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF. Moss & Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adult: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
90. Weinberg JG, Evans FJ, Burns KM, Pearson GD, Kaltman JR. Surgical ligation of patent ductus arteriosus in premature infants: trends and practice variation. Cardiology in the Young. 2016;26(6):1107-14.
91. Moser M, Pscherer A, Roth C, Becker J, Mücher G, Zerres K, et al. Enhanced apoptotic cell death of renal epithelial cells in mice lacking transcription factor AP-2β. Genes & development. 1997;11(15):1938-48.
92. Dagle JM, Lepp NT, Cooper ME, Schaa KL, Kelsey KJ, Orr KL, et al. Determination of genetic predisposition to patent ductus arteriosus in preterm infants. Pediatrics. 2009;123(4):1116-23.
93. Zhang B, Wang Z, Li T, Tsitsikov EN, Ding H-F. NF-κB2 mutation targets TRAF1 to induce lymphomagenesis. Blood. 2007;110(2):743-51.

94. Oyoshi MK, Barthel R, Tsitsikov EN. TRAF1 regulates recruitment of lymphocytes and, to a lesser extent, neutrophils, myeloid dendritic cells and monocytes to the lung airways following lipopolysaccharide inhalation. Immunology. 2007;120(3):303-14.
95. Schneider DJ, Moore JW. Patent ductus arteriosus. Circulation. 2006;114(17):1873-82.
96. Neal WA, Mullett MD. Patent ductus arteriosus in premature infants: A review of current management. Pediatric cardiology. 1982;3(1):59-63.
97. Moore P. Patent ductus arteriosus and aortppulmonary window. Moss and Adams's Heart disease in infants, Children, and Adolescents. 2008:683-701.
98. Bouayad A, Kajino H, Waleh N, Fouron J-C, Andelfinger G, Varma DR, et al. Characterization of PGE2 receptors in fetal and newborn lamb ductus arteriosus. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2001;280(5):H2342-H9.
99. Kitterman JA, Edmunds Jr LH, Gregory GA, Heymann MA, Tooley WH, Rudolph AM. Patent ductus arteriosus in premature infants: incidence, relation to pulmonary disease and management. New England Journal of Medicine. 1972;287(10):473-7.
100. Chiruvolu A, Jaleel MA. Pathophysiology of patent ductus arteriosus in premature neonates. Early human development. 2009;85(3):143-6.
101. Heymann M, Rudolph AM. Control of the ductus arteriosus. Physiological reviews. 1975;55(1):62-78.
102. Coceani F, Wright J, Breen C. Ductus arteriosus: involvement of a sarcolemmal cytochrome P-450 in O2 constriction? Canadian journal of physiology and pharmacology. 1989;67(11):1448-50.
103. Coceani F, Kelsey L, Ackerley C, Rabinovitch M, Gelboin H. Cytochrome P4S0 during ontogenic developments occurrence in the ductus arteriosus and other tissues. Canadian journal of physiology and pharmacology. 1994;72(3):217-26.
104. Coceani F, Liu Y-A, Seidlitz E, Kelsey L, Kuwaki T, Ackerley C, et al. Endothelin A receptor is necessary for O2 constriction but not closure of

ductus arteriosus. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 1999;277(4):H1521-H31.

105. Clyman RI. The Patent Ductus Arteriyozus in the Prematüre infant In: Taeusch W BR, Gleason C., editor. Averv's Disease of the Newbom. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005. p. 816-23.
106. Fox JJ, Ziegler JW, Ivy DD, Halbower AC, Kinsella JP, Abman SH. Role of nitric oxide and cGMP system in regulation of ductus arteriosus tone in ovine fetus. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 1996;271(6):H2638-H45.
107. Momma K, Toyono M. The role of nitric oxide in dilating the fetal ductus arteriosus in rats. Pediatric research. 1999;46(3):311.
108. Clyman R, Mauray F, Roman C, Heymann M, Ballard P, Rudolph A, et al. Effects of antenatal glucocorticoid administration on ductus arteriosus of preterm lambs. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 1981;241(3):H415-H20.
109. Clyman R, Ballard P, Sniderman S, Ballard R, Roth R, Heymann M, et al. Prenatal administration of betamethasone for prevention of patent ductus arteriosus. The Journal of pediatrics. 1981;98(1):123-6.
110. Seidner SR, Chen YQ, Oprysko PR, Mauray F, Mary MT, Lin E, et al. Combined prostaglandin and nitric oxide inhibition produces anatomic remodeling and closure of the ductus arteriosus in the premature newborn baboon. Pediatric research. 2001;50(3):365.
111. Hermes-DeSantis E, Clyman R. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. Journal of perinatology. 2006;26(S1):S14.
112. Michelakis E, Rebeyka I, Bateson J, Olley P, Puttagunta L, Archer S. Voltage-gated potassium channels in human ductus arteriosus. The Lancet. 2000;356(9224):134-7.
113. Köksal N, Aygün C, Uras N. Prematüre Bebekte Patent Ductus Arteriosus'a Yaklaşım Rehberi. 2016.
114. Mani A, Meraji S-M, Houshyar R, Radhakrishnan J, Mani A, Ahangar M, et al. Finding genetic contributions to sporadic disease: a recessive locus at 12q24

commonly contributes to patent ductus arteriosus. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2002;99(23):15054-9.

115. Park HW, Choi Y-S, Kim KS, Kim S-N. Chorioamnionitis and patent ductus arteriosus: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015;10(9):e0138114.
116. Kim ES, Kim E-K, Choi CW, Kim H-S, Kim BI, Choi J-H, et al. Intrauterine inflammation as a risk factor for persistent ductus arteriosus patency after cyclooxygenase inhibition in extremely low birth weight infants. The Journal of pediatrics. 2010;157(5):745-50. e1.
117. Rosenfeld W, Sadhev S, Brunot V, Jhaveri R, Zabaleta I, Evans HE. Phototherapy effect on the incidence of patent ductus arteriosus in premature infants: prevention with chest shielding. Pediatrics. 1986;78(1):10-4.
118. Surmeli-Onay O, Yurdakok M, Karagoz T, Erkekoglu P, Ertugrul I, Takci S, et al. A new approach to an old hypothesis; phototherapy does not affect ductal patency via PGE2 and PGI2. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2015;28(1):16-22.
119. Verma R, Shibly S, Fang H, Pollack S. Do early postnatal body weight changes contribute to neonatal morbidities in the extremely low birth weight infants. Journal of neonatal-perinatal medicine. 2015;8(2):113-8.
120. Rakza T, Magnenant E, Klosowski S, Tourneux P, Bachiri A, Storme L. Early hemodynamic consequences of patent ductus arteriosus in preterm infants with intrauterine growth restriction. The Journal of pediatrics. 2007;151(6):624-8.
121. Shelton EL, Ector G, Galindo CL, Hooper CW, Brown N, Wilkerson I, et al. Transcriptional profiling reveals ductus arteriosus-specific genes that regulate vascular tone. Physiological genomics. 2014;46(13):457-66.
122. Capozzi G, Santoro G. Patent ductus arteriosus: patho-physiology, hemodynamic effects and clinical complications. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2011;24(sup1):15-6.
123. Abdel-Hady H, Nasef N, Shabaan AE, Nour I. Patent ductus arteriosus in preterm infants: do we have the right answers? BioMed research international. 2013;2013.

124. Stoller JZ, DeMauro SB, Dagle JM, Reese J. Current perspectives on pathobiology of the ductus arteriosus. Journal of clinical & experimental cardiology. 2012;8(1).
125. Jain A, Shah PS. Diagnosis, evaluation, and management of patent ductus arteriosus in preterm neonates. JAMA pediatrics. 2015;169(9):863-72.
126. Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'shea TM, et al. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. Pediatrics. 1999;104(6):1345-50.
127. Terek D, Yalaz M, Ulger Z, Koroglu OA, Kultursay N. Medical closure of patent ductus arteriosus does not reduce mortality and development of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences. 2014;19(11):1074.
128. Evans N, Moorcraft J. Effect of patency of the ductus arteriosus on blood pressure in very preterm infants. Archives of disease in childhood. 1992;67(10 Spec No):1169-73.
129. Vick III GW, Satterwhite C, Cassady G, Philips J, Yester MV, Logic JR. Radionuclide angiography in the evaluation of ductal shunts in preterm infants. The Journal of pediatrics. 1982;101(2):264-8.
130. Chock VY, Punn R, Oza A, Benitz WE, Van Meurs KP, Whittemore AS, et al. Predictors of bronchopulmonary dysplasia or death in premature infants with a patent ductus arteriosus. Pediatric research. 2014;75(4):570.
131. Mitra S, Rønnestad A, Holmstrøm H. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants—where do we stand? Congenital heart disease. 2013;8(6):500-12.
132. Su B-H, Watanabe T, Shimizu M, Yanagisawa M. Echocardiographic assessment of patent ductus arteriosus shunt flow pattern in premature infants. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 1997;77(1):F36-F40.
133. Rozé J-C, Cambonie G, Marchand-Martin L, Gournay V, Durrmeyer X, Durox M, et al. Association between early screening for patent ductus arteriosus and

in-hospital mortality among extremely preterm infants. Jama. 2015;313(24):2441-8.

134. Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I, et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. Pediatrics. 2009;123(1):e138-e44.
135. Barefield E, Dwyer M, Cassady G. Association of patent ductus arteriosus and phototherapy in infants weighing less than 1000 grams. Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association. 1993;13(5):376-80.
136. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. The Cochrane Library. 2011.
137. Bhat R, Das UG. Management of patent ductus arteriosus in premature infants. The Indian Journal of Pediatrics. 2015;82(1):53-60.
138. Stephens B, Gargus R, Walden R, Mance M, Nye J, McKinley L, et al. Fluid regimens in the first week of life may increase risk of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. Journal of Perinatology. 2008;28(2):123.
139. Clyman R, Wickremasinghe A, Jhaveri N, Hassinger DC, Attridge JT, Sanocka U, et al. Enteral feeding during indomethacin and ibuprofen treatment of a patent ductus arteriosus. The Journal of pediatrics. 2013;163(2):406-11. e4.
140. Knight DB, editor The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. Seminars in Neonatology; 2001: Elsevier.
141. Bagnoli F, Rossetti A, Messina G, Mori A, Casucci M, Tomasini B. Treatment of patent ductus arteriosus (PDA) using ibuprofen: renal side-effects in VLBW and ELBW newborns. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2013;26(4):423-9.
142. Clyman RI. Ibuprofen and patent ductus arteriosus. Mass Medical Soc; 2000.
143. Coceani F, White E, Bodach E, Olley P. Age-dependent changes in the response of the lamb ductus arteriosus to oxygen and ibuprofen. Canadian journal of physiology and pharmacology. 1979;57(8):825-31.
144. Patel J, Marks K, Roberts I, Azzopardi D, Edwards A. Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. The Lancet. 1995;346(8969):255.

145. Linder N, Bello R, Hernandez A, Rosen C, Birk E, Sirota L, et al. Treatment of patent ductus arteriosus: indomethacin or ibuprofen? American journal of perinatology. 2010;27(05):399-404.
146. Fowlie PW, Davis PG. Cochrane Review: Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal. 2010;5(1):416-71.
147. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. New England Journal of Medicine. 2001;344(26):1966-72.
148. Watterberg K, editor Prophylaxis of early adrenal insufficiency (Al) to prevent BPD: Multicenter trial. Pediatric Research 2004: Int Pediatric Research Foundation, Baltimore, USA
149. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. The Cochrane Library. 2010.
150. Peltoniemi O, Kari MA, Heinonen K, Saarela T, Nikolajev K, Andersson S, et al. Pretreatment cortisol values may predict responses to hydrocortisone administration for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in high-risk infants. The Journal of pediatrics. 2005;146(5):632-7.
151. Vohr BR, Allan WC, Westerveld M, Schneider KC, Katz KH, Makuch RW, et al. School-age outcomes of very low birth weight infants in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. Pediatrics. 2003;111(4):e340-e6.
152. Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. The Journal of pediatrics. 2001;138(2):205-11.
153. De Carolis MP, Bersani I, De Rosa G, Cota F, Romagnoli C. Ibuprofen Lysinate and sodium ibuprofen for prophylaxis of patent ductus arteriosus in preterm neonates. Indian pediatrics. 2012;49(1):47-9.
154. Katakam LI, Cotten CM, Goldberg RN, Dang CN, Smith PB. Safety and effectiveness of indomethacin versus ibuprofen for treatment of the patent ductus arteriosus. American journal of perinatology. 2010;27(5):425.

155. Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study. The Journal of pediatrics. 1983;102(6):895-906.
156. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. New England Journal of Medicine. 1976;295(10):530-3.
157. Hammerman C, Shchors I, Jacobson S, Schimmel MS, Bromiker R, Kaplan M, et al. Ibuprofen versus continuous indomethacin in premature neonates with patent ductus arteriosus: is the difference in the mode of administration? Pediatric research. 2008;64(3):291.
158. Heuchan AM, Clyman RI. Managing the patent ductus arteriosus: current treatment options. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 2014;99(5):F431-F6.
159. Gokmen T, Erdeve O, Altug N, Oguz SS, Uras N, Dilmen U. Efficacy and safety of oral versus intravenous ibuprofen in very low birth weight preterm infants with patent ductus arteriosus. The Journal of pediatrics. 2011;158(4):549-54. e1.
160. Erdeve O, Yurttutan S, Altug N, Ozdemir R, Gokmen T, Dilmen U, et al. Oral versus intravenous ibuprofen for patent ductus arteriosus closure: a randomised controlled trial in extremely low birthweight infants. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 2012;97(4):F279-F83.
161. Bellander M, Ley D, Polberger S, Hellström-Westas L. Tolerance to early human milk feeding is not compromised by indomethacin in preterm infants with persistent ductus arteriosus. Acta Paediatrica. 2003;92(9):1074-8.
162. Baylen BG, Ogata H, Ikegami M, Jacobs HC, Jobe AH, Emmanouilides GC. Left ventricular performance and regional blood flows before and after ductus arteriosus occlusion in premature lambs treated with surfactant. Circulation. 1983;67(4):837-43.
163. Thomas RL, Parker GC, Van Overmeire B, Aranda JV. A meta-analysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. European journal of pediatrics. 2005;164(3):135-40.

164. Chemtob S, Beharry K, Rex J, Varma DR, Aranda JV. Prostanoids determine the range of cerebral blood flow autoregulation of newborn piglets. Stroke. 1990;21(5):777-84.
165. Allegaert K, Anderson B, Simons S, Van Overmeire B. Paracetamol to induce ductus arteriosus closure: is it valid? Archives of disease in childhood. 2013;98(6):462-6.
166. Oncel MY, Yurttutan S, Degirmencioglu H, Uras N, Altug N, Erdeve O, et al. Intravenous paracetamol treatment in the management of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. Neonatology. 2013;103(3):166-9.
167. Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, Schimmel MS, Kaplan M, Fink D. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. Pediatrics. 2011;128(6):e1618-e21.
168. Koehne PS, Bein G, Alexi-Meskhishvili V, Weng Y, Bührer C, Obladen M. Patent ductus arteriosus in very low birthweight infants: complications of pharmacological and surgical treatment. Journal of perinatal medicine. 2001;29(4):327-34.
169. Satur C, Walker DR, Dickinson DF. Day case ligation of patent ductus arteriosus in preterm infants: a 10 year review. Archives of disease in childhood. 1991;66(4):477-80.
170. Mosalli R, AlFaleh K. Prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus for prevention of mortality and morbidity in extremely low birth weight infants. The Cochrane Library. 2008.
171. Moin F, Kennedy KA, Moya FR. Risk factors predicting vasopressor use after patent ductus arteriosus ligation. American journal of perinatology. 2003;20(06):313-20.
172. Smith ME, King JD, Elsherif A, Muntz HR, Park AH, Kouretas PC. Should all newborns who undergo patent ductus arteriosus ligation be examined for vocal fold mobility? The Laryngoscope. 2009;119(8):1606-9.
173. Chorne N, Leonard C, Piecuch R, Clyman RI. Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. Pediatrics. 2007;119(6):1165-74.

174. Pediatrics AAo. The APGAR score. Advances in Neonatal Care. 2006;6(4):220-3.
175. Çoban A, Türkmen M, Gürsoy T. Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzlem ve Tedavi Rehberi. Türk Neonatoloji Derneği. 2014:1-39.
176. Practice ACoO. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2002;77(1):67.
177. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. The Journal of pediatrics. 1967;71(2):159-63.
178. İnal HC, Günay S. Olasılık ve matematiksel istatistik: Hacettepe Üniversitesi; 1978.
179. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2007;196(2):147. e1-. e8.
180. Caner I, Tekgunduz KS, Temuroglu A, Demirelli Y, Kara M. Evaluation of Premature Infants Hospitalized in Neonatal Intensive Care Unit between 2010–2012. The Eurasian journal of medicine. 2015;47(1):13.
181. Hack M, Wright LL, Shankaran S, Tyson JE, Horbar JD, Bauer CR, et al. Very-low-birth-weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network, November 1989 to October 1990. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 1995;172(2):457-64.
182. Horbar JD, Soll RF, Edwards WH. The Vermont Oxford Network: a community of practice. Clinics in perinatology. 2010;37(1):29-47.
183. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, Soll RF, Morrow KA, et al. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. Pediatrics. 2012;129(6):1019-26.
184. Russell G, Cooke R. Randomised controlled trial of allopurinol prophylaxis in very preterm infants. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 1995;73(1):F27-F31.

185. Speer CP. New insights into the pathogenesis of pulmonary inflammation in preterm infants. Biology of the neonate. 2001;79(3):205-9.
186. Białkowski J, Głowacki J, Zabal C, Garcia A, Bermudez R, Flores R, et al. Patent ductus arteriosus at low and high altitudes: anatomical and haemodynamic features and their implications for transcatheter closure. Kardiologia Polska (Polish Heart Journal). 2011;69(5):431-6.
187. Penaloza D, Sime F, Ruiz L. Pulmonary hemodynamics in children living at high altitudes. High altitude medicine & biology. 2008;9(3):199-207.
188. Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. Pediatrics. 2010;125(5):1020-30.
189. Wyllie JP, Gupta S, editors. Prophylactic and early targeted treatment of patent ductus arteriosus. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine; 2018: Elsevier.
190. Forsey JT, Elmasry OA, Martin RP. Patent arterial duct. Orphanet journal of rare diseases. 2009;4(1):17.
191. Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Claure N, Bancalari E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. The Journal of pediatrics. 1996;128(4):470-8.
192. Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. The Journal of pediatrics. 1995;127(5):774-9.
193. Network V-O. Vermont-Oxford Network Database Project: Manual of Operations. Burlington, VT: Vermont-Oxford Network; 1993.
194. Echtler K, Stark K, Lorenz M, Kerstan S, Walch A, Jennen L, et al. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. Nature medicine. 2010;16(1):75.
195. Bancalari E. Epidemiology and risk factors for the “new” bronchopulmonary dysplasia. NeoReviews. 2000;1(1):e2-e5.
196. Sasi A, Deorari A. Patent ductus arteriosus in preterm infants. Indian pediatrics. 2011;48(4):301-8.

197. Behrman RE, Martin CG, Snider AR, Katz SM, Peabody JL, Brady JP. Abnormal cerebral blood flow patterns in preterm infants with a large patent ductus arteriosus. The Journal of pediatrics. 1982;101(4):587-93.
198. Kumar P, Sankar MJ, Deorari A, Azad R, Chandra P, Agarwal R, et al. Risk factors for severe retinopathy of prematurity in preterm low birth weight neonates. The Indian Journal of Pediatrics. 2011;78(7):812-6.
199. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2013;4.
200. Ohlsson A, Shah P. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. The Cochrane database of systematic reviews. 2018;4:CD010061-CD.
201. El-Farrash RA, El Shimy MS, El-Sakka AS, Ahmed MG, Abdel-Moez DG. Efficacy and safety of oral paracetamol versus oral ibuprofen for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2018(just-accepted):1-11.
202. Tekgunduz KS, Ceviz N, Demirelli Y, Olgun H, Caner İ, Sahin İO, et al. Intravenous paracetamol for patent ductus arteriosus in premature infants-a lower dose is also effective. Neonatology. 2013;104(1):6-7.
203. Ment LR, Stewart WB, Ardito TA, Huang E, Madri JA. Indomethacin promotes germinal matrix microvessel maturation in the newborn beagle pup. Stroke. 1992;23(8):1132-7.
204. Nurdan U, Ender Ö, Alparslan T, Sadi T, Mansur T. Preterm Bebeklerde Patent Duktus Arteriozusun Enteral? buprofen ile Tedavisi. Yeni Tıp Dergisi. 2007;24(3):164.
205. Tekgündüz KŞ, Ceviz N, Caner İ, Olgun H, Demirelli Y, Yolcu C, et al. Intravenous paracetamol with a lower dose is also effective for the treatment of patent ductus arteriosus in pre-term infants. Cardiology in the Young. 2015;25(6):1060-4.
206. The Patent Ductus Arteriyozus in the Prematüre infant In: Ronald, Clyman, editors. Averv's Disease of the Newbom. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005. p. 816-23.

EKLER

EK-1. Hasta Değerlendirme Formu

HASTA DEĞERLENDiRME FORMU

Dosya No. :

Telefon :

1	Annenin Adı Soyadı	:					
2	Annenin TC Kimlik No	:					
3	Annenin yaşı	:					
4	Annenin gebelik haftası Postmenstruel	:					
5	Gebelik takibi düzenli mi?	:	Evet(1)	Hayır(0)			
6	Evet ise takip nerede?	:					
7	İlk Trimester USG var mı?	:	Evet(1)	Hayır(0)			
8	Evet ise USG çekim haftası?	:					
9	USG'ye göre gestasyon haftası?	:					
10	Gebeliği nerede geçirdi?	:					
11	Annenin hastalıkları	:	Yok DM	Hipertansiyon	Kalp Hastalığı	Hipotiroidi	Diğer
12	Newballard	:					
13	Bebeğin doğum tarihi	:		Saat:			
14	Cinsiyeti	:	Kız	Erkek			
15	Doğum kilosu	:	SGA	AGA	LGA		

16	Yardımcı üreme tekniği var mı?	:	IVF	İndüksiyon	Diğer Açıklayınız	Yok	
17	Doğum şekli	:	C/S	NSVY			
18	C/S ise endikasyonu nedir?	:					
19	Antenatal Steroid	:	2 Doz	1 Doz	Yok		
20	Preeklampsi/ Eklampsi	:	Evet(1)	Hayır(0)			
21	Korioamnionit	:	Evet(1)	Hayır(0)			
22	APGAR?	:	1. Dk:	5.Dk:	10.Dk:		
23	Doğum sonrası canlandırma ihtiyacı oldu mu?	:	Evet(1)	Hayır(0)			
24	Evet ise nedeni?	:					
25	Doğum sonrası yapılan müdahaleler (PBV sonrasında)	:					
26	Hastanede yatış süresi?	:					
27	Sevk ihtiyacı oldu mu?	:	Evet(1)	Hayır(0)			
28	Hastanede yatış endikasyonu?	:	RDS YDGT	Pnömoni	Sepsis	Prematürite	Diğer Açıklayınız
29	RDS	:	Evet(1)	Hayır(0)			
30	Erken Sepsis	:	Evet(1)	Hayır(0)			
31	Sürfaktan aldı mı?	:	Evet(1)	Hayır(0)			
32	Evet ise kaç kez?	:					
33	Yatış sırasında eşlik eden hastalık var mı?	:	Yok DM	KKH	Dismorfizm	Hipotiroidi	Diğer Açıklayınız

34	BPD gelişti mi?	:	Evet(1)	Hayır(0)			
35	``Evet`` ise evresini yazınız.	:	Hafif	Orta	Ağır		
36	NEK gelişti mi?	:	Evet(1)	Hayır(0)			
37	``Evet`` ise evresini yazınız.	:	I	II	III		
38	İKK gelişti mi?	:	Evet(1)	Hayır(0)			
39	Evet ise evresini yazınız.	:	I	II	III	IV	
40	ROP gelişti mi?	:	Evet(1)	Hayır(0)		Lazer foto-koagülasyon:	
41	Evet ise evresini yazınız.	:	I	II	III	IV	V
42	Solunum desteği ihtiyacı	:	KONVANSİYONEL VENTİLASYON (4)	HFO (3)	NCPAP (2)	SERBEST O2 (1)	O2' SİZ ODA HAVASI (0)
	Doğumda 2.GÜN						
	5.GÜN	:					
43	Mekanik ventilatörde kalış süresi?	:	gün				
44	Toplam nCPAP süresi	:	gün				
45	Toplam O2 süresi	:	gün				
46	Sarılığı oldu mu?	:	Evet(1)	Hayır(0)			
47	Evet ise en yüksek düzeyi?	:					
48	Sarılık nedeniyle fototerapi verildi mi?	:	Evet(1)	Hayır(0)			
49	2.gün Dopamin alıyor mu?	:	Evet(1)	Hayır(0)			
50	Evet ise dozu	:					

49	İlk 72 saatte aldığı sıvı miktarı	:	Ml/Kg/Gün					
50	Enteral beslenme başlama zamanı (Postnatal saat)	:	saat					
51	Total beslenmeye geçiş zamanı	:	gün					
52	Doğum kilosuna ulaşma zamanı?	:	gün					
53	28.Gün VA	:	gr					
54	EKO kontrolü (48.saat)	:	PDA Çapı:	LA:Ao oranı:	SVD:	ml/kg/dk	SVEDÇ:	
55	Hemodinamik Belirteç (48.saat EKO kontrolünde)	:	Kreatin HipoTA 0 1	O2 İhtiyacı 0 1	Solunum desteği tipi	Beslenme intoleransı 0 1	İdrar çıkışı ml/kg/h	
56	EKO kontrolü (5.gün)	:	PDA Çapı:	LA:Ao oranı:	SVD:	ml/kg/dk	SVEDÇ:	
57	Hemodinamik Belirteç (5.gün EKO kontrolünde)	:	Kreatin HipoTA 0 1	O2 İhtiyacı 0 1	Solunum desteği tipi	Beslenme intoleransı 0 1	İdrar çıkışı ml/kg/h	
58	3.EKO kontrolü gerekirse	:	PDA Çapı:	LA:Ao oranı:	SVD:	ml/kg/dk	SVEDÇ:	
59	Hemodinamik Belirteç (3.EKO kontrolünde)	:	Kreatin HipoTA 0 1	O2 İhtiyacı 0 1	Solunum desteği tipi	Beslenme intoleransı 0 1	İdrar çıkışı ml/kg/h	
60	PDA kapatma tedavisinde verilen ilaç?	:	48.saat EKO sonrası:	5.gün EKO sonrası:	3.EKO kontrolü sonrası:	İbuprofen (1)	Parasetamol (2)	
61	PDA kapatma tedavisinde verilen ilacın veriliş yolu		Per oral (1)	İntravenöz (2)				
62	İlaca bağlı komplikasyon?	:	YOK	BUN:	KREATİN:	PLT:	AST:	ALT:

63	Tedavi sonrası EKO kontrolü	:			
64	Kaç kür PDA kapatma tedavisi aldı?	:			
65	PDA kaçıncı tedavide kapandı?	:	48.saat EKO sonrası(1)	5.gün EKO sonrası(2)	3.EKO kontrolü sonrası(3)
66	MED. tedavi ile kapanmadı ise PDA'nın cerrahi kapatma gerekliliği?	:			
67	Hemodinamik olarak anlamlı KKH var mı? (PDA dışında)	:	Evet(1)	Hayır(0)	