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

PATENT DUKTUS ARTERİYOZUS SIKLIĞI VE TROMBOSİT KİTLE İNDEKSİ İLİŞKİSİNİN PRETERM BEBEKLERDE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. İsmail POLAT

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. İbrahim CANER

ERZURUM - 2016

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

İLGİ :20.05.2016 tarih ve E.1600119043 sayılı yazınız.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta uzmanlık öğrencisi araştırma görevlisi **Dr.İsmail Polat'ın;"** Patent Duktus Arteriyozus Sıklığı ve Trombosit Kitle İndeksi İlişkisinin Preterm Bebeklerde Değerlendirilmesi" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan değerlendirme tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüriüyeleri, **31 Mayıs 2016** tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci 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. Mehmet Cahit KARAKELLEOĞLU
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Başkanı
JÜRİ BAŞKANI
31.05.2016

Doç. Dr. İbrahim Caner
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağ. ve Hast.A.D Öğretim Üyesi

JÜRİ ÜYESİ
31.05.2016

Doç.Dr.Hasan Kahveci
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağ. ve Hast.A.D. Öğretim Üyesi

JÜRİ ÜYESİ
31.05.2016

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 03.12.2015 tarih ve 187 sayılı yazısı ile **"Patent Duktus Arteriozus Sıklığı ve Trombosit Kitle İndeksi İlişkisinin Preterm Bebeklerde Değerlendirilmesi"** adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. İsmail POLAT tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş ve 03.12.2015 tarih ve 8nolu oturumunun 07 nolu kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür. Çalışma Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nca 25.11.2015 tarih ve 4 nolu oturumunun 46 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **v**
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **viii**
ÖZET ..... **ix**
ABSTRACT ..... **xi**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Prematüritenin Tanımı **3**
2.2. Erken Doğum Sebepleri **4**
2.3. Prematüre Bebeklerin Sorunları **4**
2.3.1. Respiratuvar Distres Sendromu (RDS) 5
2.3.2. Premature Apnesi 6
2.3.3. Bronkopulmoner Displazi 7
2.4. Patent Duktus Arteriyozus **9**
2.4.1. Patofizyolojisi 12
2.4.2. Tanı 14
2.4.3. Fizik Muayene 14
2.4.4. Elektrokardiyografi 15
2.4.5. Göğüs Radyografisi 16
2.4.6. Ekokardiografi 16
2.4.7. Komplikasyonlar 16
2.4.8. Tedavi 17
2.4.8.1. Medikal Destek Tedavisi 17
2.4.8.2. Medikal Farmakolojik Kapatma 17
2.4.8.2. A. İndometazin 18
2.4.8.2. B. İbuprofen 18
2.4.8.3. Cerrahi Tedavi 19
2.5. Trombositler, MPV ve Trombosit Kitle İndeksi **19**
3. GEREÇ VE YÖNTEM **22**
4. BULGULAR **24**
4.1. İstatistiksel Değerlendirme **29**

5. TARTIŞMA 30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 36
KAYNAKLAR 38

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. BPD sınıflandırılması 8
Tablo 2. Olguların cinsiyete göre dağılımı 24
Tablo 3. Olguların doğum şekline göre dağılımı 24
Tablo 4. Klinik risk faktörlerinin dağılımı 25
Tablo 5. Numerik verilerin PDA'lı hastalarda ve kontrol grubundaki hastalarla karşılaştırılması 25
Tablo 6. Demografik özelliklerin PDA'lı hastalarda ve kontrol grubundaki hastalarla karşılaştırılması 26
Tablo 7. Numerik verilerin ekokardiyografik incelemeye göre hemodinamik olarak önemli PDA olma ve olmaması durumlarının karşılaştırılması 27
Tablo 8. Demografik özelliklerin ekokardiyografik incelemeye göre hemodinamik olarak önemli PDA olma ve olmaması durumlarının karşılaştırılması 27
Tablo 9. Numerik verilerin ibuprofen verilmesinden sonra PDA'nın kapanıp kapanmama durumuna göre karşılaştırılması 28
Tablo 10. Demografik özelliklerin ibuprofen verilip PDA'nın kapanıp kapanmama durumuna göre karşılaştırılması 29
Tablo 11. PDA'lı ve kontrol grubundaki hastaların Trombosit Kitle İndeklerinin karşılaştırılması 34
Tablo 12. Hemodinamik olarak önemli PDA olan ve olmayan grupların Trombosit Kitle İndeklerinin karşılaştırılması 35
Tablo 13. İbuprofen verilip PDA'nın kapanan ve kapanmayan grupların Trombosit Kitle İndeklerininkarşılaştırılması 35

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

BPD : Bronkopulmoner Displazi
PDA (+) : PDA'sı olan
PDA (-) : PDA'sı olmayan
CO2 : Karbondioksit
AO : Aort Kökü
ADDA : Aşırı Düşük Doğum Ağırlığı
COX-1 : Siklooksijenaz 1
COX-2 : Siklooksijenaz 2
ÇDDA : Çok Düşük Doğum Ağırlığı
DA : Duktus Arteriyozus
LA : Sol Atrium
MPV : Ortalama Trombosit Hacmi
DDA : Düşük Doğum Ağırlığı
EKG : Elektrokardiyografi
EKO : Ekokardiyografi
EMR : Erken Membran Rüptürü
HooPDA (+) : Hemodinamik Olarak Önemli PDA'sı olan
HooPDA (-) : Hemodinamik Olarak Önemli PDA'sı olmayan
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
EDTA : EtilenDiamin Tetraasetik Asit
İTP : İmmun Trombositopenik Purpura
İVK : İntraventriküler Kanama
CPAP : Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı
AAP : Amerikan Pediatri Akademisi
ROP : Prematüre Retinopatisi
USG : Ultrasonografi
VON : Vermont Oxford Ağı
PG : Prostaglandin
MV : Mekanik ventilasyon
NATP : Neonatal Alloimmun Trombositopeni

NEK **:** Nekrotizan Enterokolit

NICHD : Ulusal Çocuk Sağlığı ve Gelişimi Enstitüsü

NO **:** Nitrik Oksit

PGE_2 **:** Prostoglandin E2

PGI2 **:** Prostaglandin I2

$PaCO_2$ **:** Parsiyel Arteriyel Karbondiyoksit Basıncı

PaO_2 **:** Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı

PDA **:** Patent Duktus Arteriyozus

PDW **:** Trombosit Dağılım Aralığı

RDS **:** Respiratuar Distres Sendromu

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU başta olmak üzere bütün hocalarıma; bilgi ve deneyimlerini paylaşarak bana yol göstermiş olan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. İbrahim CANER'e; eğitimimde katkısı olan tüm hocalarıma, tez yazım ve oluşturma aşamalarında bilgi ve tecrübeleriyle her an yanımda olan Uz. Dr. Yaşar DEMİRELLİ ve Uz. Dr. Remziye Seda YEŞİLÇIBIK'a,sevgisini ve ilgisini her an hissettiğim sevgili eşime,beni hep destekleyen canım annem, babam ve kardeşlerime birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan doktor arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline ***teşekkür ederim****.*

Dr. İsmail POLAT

ÖZET

Patent Duktus Arteriyozus Sıklığı ve Trombosit Kitle İndeksi İlişkisinin Preterm Bebeklerde Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışma, preterm bebeklerde trombosit kitle indeksi ile patent duktus arteriozus sıklığı arasında ilişki olup olmadığını belirlemek için yapılmıştır.

Çalışma Tasarımı ve Konular: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (YYBÜ)'nde 2010-2016 yılarında yatan, PDA (n=251)'sı olan ve PDA'sı olmayan (n=212) prematüre bebekler (≤32 gebelik haftası) değerlendirilmeye alındı. PDA'sı olan hastalar yaşamın ilk günlerinde, klinik izlem ve ekokardiyografik bulgulara göre hemodinamik olarak önemli PDA'sı (HoöPDA) olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı. HoöPDA'sı olan bebeklere ibuprofen başlandı ve 2 gün sonra duktusun kapanmasını değerlendirmek için ekokardiyografik inceleme tekrarlandı. Daha sonra hemodinamik olarak önemli olup medikal yolla duktusu kapananlar ve medikal tedaviye yanıtsız olup cerrahi ligasyona gidenler olarak iki gruba ayrıldı. Tüm bu gruplardaki bebeklerin trombosit kitle indeksi(trombosit kitle indeksi(PMI): ortalama trombosit hacmi (MPV) x platelet sayısı / 1000), trombosit sayıları ve ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit dağılım genişliği (PDW)'ni içeren trombosit endeksleri yaşamın ilk 24 saatinde kaydedildi.

Bulgular: Doğum haftası ve doğum ağırlığı PDA olan grupta anlamlı derecede düşük olarak bulundu. ($p<0,0001$). Trombosit kitle indeksi, Trombosit sayısı, mpv ve PDW, PDA sıklığı üzerinde herhangi bir etkiye sahip değildi. PDA'lı grupta antenatal steroid kullanımı daha sık görülmüş olup, yapılan logistik regresyon analizinde PDA görülme riskini kontrol grubuna göre anlamlı derecede artırmamıştır. Klinik risk faktörlerinden bebekte RDS varlığı, sürfaktan kullanımı, MV kullanımı, sepsis ve preeklampsi PDA ile ilişkili bulunmuştur.

HOÖPDA olan ve olmayan vakaların doğum ağırlığı ortalamaları anlamlı düzeyde farklıydı ($p=0.035$) ve HOÖPDA olan grupta daha düşüktü. HOÖPDA olan ve olmayan gruplar arasında TKİ, ortalama trombosit sayısı, MPV ve PDW

ortalamaları açısından anlamlı fark yoktu. HOÖPDA olan ve olmayan vakaların demografik özelliklerine göre karşılaştırıldığında surfaktan kullanımı (p:0,001), preeklampsi (p:0,05), sepsis (p:0,003) ve rds (p:0,001) HOÖPDA olan grupta anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü.

İbuprofen ile kapanan ve kapanmayan vakalar karşılaştırıldığında doğum haftası ortalamaları arasında anlamlı düzeyde fark vardı (p=0.009).İbuprofen verilip PDA'nın kapanmadığı grupta doğum haftası ortalaması daha düşüktü. İbuprofen ile kapanan ve kapanmayan gruplar arasında Trombosit kitle indeksi ortalamaları açısından anlamlı düzeyde fark tespit edildi.(p=0.028). İbuprofen verilip PDA' nın kapanmadığı grupta Trombosit kitle indeksi daha yüksek bulundu.

Tekli regresyon analizinde $p<0.1$ düzeyinde anlamlı çıkan değişkenler modele dahil edilerek (doğum şekli, doğum haftası, preeklampsi, trombosit sayısı, mpv, trombosit kitle indeksi) yapılan lojistik regresyon analizinde sadece doğum haftasının 1.2 kat PDA kapanmasını artırdığı görüldü.

Sonuç: PDA, trombosit kitle indeksi ile ilişkili değildi. Medikal tedavi sonrasında İbuprofen ile kapanan ve kapanmayan gruplar arasında Trombosit kitle indeksi ortalamaları açısından anlamlı düzeyde fark tespit edildi. İbuprofen verilip PDA'nın kapanmadığı grupta trombosit kitle indeksinin daha yüksek olduğu görüldü.

Anahtar Sözcükler: Prematürite, Patent Duktus Arteriyozus (PDA), Trombosit kite indeksi (TKİ),Ortalama Trombosit Hacmi (MPV),trombosit sayısı, Trombosit Dağılım Genişliği (PDW)

ABSTRACT

An Evaluatıon of The Frequency of Patent Ductus Arterıosus and The Relatıon Wıth The Platelet Mass Index In Preterm Babıes

Aim: To determine whether there is an association between platelet mass index (PMI) and patent ductus arteriosus (PDA) frequency in preterm newborns.

Study Design and Subjects: Premature infants (≤32 gestational week) with PDA (n=251) and a control group without PDA (n=212) hospitalized in the neonatal intensive care unit (NICU) in 2010-2016 were evaluated. Patients with PDA were assessed for presence of hemodynamically significant PDA (hsPDA) in the first days of life based on clinical follow up and echocardiographic findings. Infants with hsPDA were started on ibuprofen, and echocardiography was repeated after 48 h to assess closure of the ductus. Patients with hemodynamically significant PDA were next divided into two groups, those in which the ductus closed with medical treatment and those not responding to treatment and undergoing surgical ligation. Platelet mass index [Platelet mass index (PMI): Mean platelet volume (MPV) X Platelet count / 1000], platelet counts and indices including mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW) of the infants in both groups were recorded during the first 24 h of life.

Results: Gestational age and birth weight were statistically lower in the group with PDA ($p<0.0001$). Platelet mass index, thrombocyte count, MPV and PDW had no effect on prevalence of PDA. Antenatal steroid use was more common in the group with PDA and did not significantly increase the risk of PDA compared to the control group at logistic regression analysis. The risk factors of presence of respiratory distress syndrome in the infant, surfactant use, mechanical ventilation use, sepsis and preeclampsia were correlated with PDA.

Mean birth weights of cases with or without hsPDA differed significantly ($p=0.035$) and were lower in the group with hsPDA. There was no significant

difference between the groups with and without hsPDA in terms of mean PMI, mean platelet count, MPV or PDW. When patients with or without hsPDA were compared in terms of demographic characteristics, surfactant treatment (p:0.001), preeclampsia (p:0.05), sepsis (p:0.003) and RDS (p:0.001) were significantly higher in the group with hsPDA.

When the infants in whom the ductus closed or persisted after ibuprofen therapy were compared, a significant difference was determined between baseline gestational ages (p:0.009). Baseline birth week was lower in the group with PDA in which the ductus did not close after ibuprofen therapy. Baseline PMI differed significantly between the group in which the ductus closed and that in which it persisted with ibuprofen therapy (p:0.028). PMI was higher in the group which the ductus did not close after ibuprofen therapy.

At logistic regression analysis performed when variables significant at the $p<0.1$ level at univariate regression analysis (type of delivery, birth week, preeclampsia, platelet count, MPV and PMI) were added to the model, only birth week was determined to increase risk of non-closure of PDA 1.2-fold.

Conclusion: PDA was not correlated with PMI. A significant difference in mean PMI was determined after medical treatment between the group in which the ductus closed and that in which it did not close after ibuprofen. PMI was higher in the group in which PDA did not close after ibuprofen therapy.

Key words: Prematurity, patent ductus arteriosus (PDA), platelet mass index (PMI), mean platelet volume (MPV), thrombocyte count, platelet distribution width (PDW)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Perinatal ve neonatal alanlarda son yıllardakigelişmelere rağmen yardımcı üreme teknikleri ile çoğul gebelik sayısındaki artışa paralel olarak prematüre doğum insidansı da artmaktadır (1).Bununla birlikte neonatoloji alanındaki gelişmeler sonucunda daha düşük doğum ağırlıklı ve daha küçük bebeklerin yaşam oranları da artmaktadır. Bunun sonucunda da artmış yaşama oranları daha fazla morbidite ve mortaliteyi beraberinde getirmektedir (2)Prematüre bebeklerde bu morbiditeve mortalitenin önemli nedenlerinden biri de patent duktus arteriyozus (PDA)'tur (3)Preterm bebekler için PDA önemli bir sorundur (4). PDA görülme oranı çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ve çok düşük gebelik haftalı doğumlarda %46' lara varan yüksek oranlarda görülebilir.(4-5)Sürekli soldan sağa şant olması, sol ventrikülde volüm yüklenmesine ve sağ ventrikülde dolaşımın artmasına neden olur. Gebelik haftası 28 hafta üzerinde olan preterm bebeklerin hemen hemen %60- 70 oranında PDA ' ya bağlı medikal yada cerrahi tedavi almaları gerekmektedir.(4-6)

Klasik hipotezler ductus arteriozusun kapatılması gerektiğini içerir. Fetal açıklık düşük oksijen gerilimi, prostoglandin E2 ve prostosiklinleri içeren vazodilatator prostonoidler tarafından yapılmaktadır.Doğumdan sonra parsiyel arteriel O2 basıncı (PaO2) de artış, prostaglandin E2 (PGE2)veprostaglandin I2 (PGI2) de azalma duktus arteriyozusun (DA) düz kas hücrelerinin kontraksiyonunu uyararak DA kapanmasına sebep olur.Bu kontraksiyon lokal hipoksik alan oluşumuna öncülük eder.Buda hücre ölümü ve hipoksik indüklenebilir büyüme faktörlerinin serbest bırakılmasını tetikler.Bunun sonucunda da duktus arteriyozusun (DA) anatomik olarak kapanması ve vasküler yapının yeniden şekillenmesi gerçekleşir. (7)

Son zamanlardaalternatif birhipotezEchtlerve arkadaşları tarafındanönerilmiştir. Preterm bebeklerde yapmış oldukları çalışmada trombositopeninin DA kapatılmasında önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmişlerdir. Fareler üzerinde yaptıkları bir diğer çalışmalarında ise trombositlerin duktus arteriyozus'un kapanmasında etken olabileceği sonucuna varmışlardır. Bu çalışmada yenidoğan farelerin intravital mikroskopisinde kapanma

sırasında trombositlerin duktus lümeninde kümelendiği gösterilmiştir. Ayrıca yetersiz trombosit yapımı olan veya trombosit adezyon ve agregasyon gibi fonksiyonlarında bozukluk olan yenidoğan farelerde duktusun kapanmasının bozulduğu gösterilmiştir (8). Bundan yola çıkarak, prematüre bebeklerde duktus kapanmasıiletrombosit sayısı arasında ilişki olup olmadığı konusunda literatürde benzer çalışmalar yayınlanmıştır (8,9)

Trombositopeni tanısı tüm yaşlarda trombosit sayısının 150.000/mm^3 altında olması olarak tanımlanır. (10) Trombositopeni yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edilen bebeklerin %22-35 kadarının hastanede kalış süresini etkilemektedir. Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki trombosit tranfüzyonlarının yklaşık %95 kadarı spontan kanama riskini azaltmak için gerçekleştirmektedir (10,11). Yapılan çalışmalarda trombosit transfüzyonu platelet fonksiyonarına göre değil trombosit sayısı ve yenidoğanın durumuna göre yapılmaktadır. Günümüzde gereksiz trombosit transfüzyonunu azaltmak için Trombosit Kitle İndeksi (trombosit kitle indeksi(PMI): ortalama trombosit hacmi (MPV) x platelet sayısı / 1000) incelenmektedir. Trombosit kitle indeksi trombosit fonksiyonlarıyla ilgili bilgi vermektedir. Büyük trombositlerin fonksiyonları daha etkili bir trombosit tıkacının oluşmasını sağlamaktadır. Öte yandan platelet transfüzyonu bakteriyel ve viral infeksiyonlara,hemolitik ve alerjik reaksiyonlara sebep olmaktadır.Gereksiz platelet transfüzyonlarının belirlenmesi ve elimine edilmesi bu yüzden maliyet ve riski azaltmak için oldukça önemlidir.Bizde çalışmamızda 2010-2015 yılları arasında yenidoğan servisimize yatan 32 hafta ve altındaki prematüre bebekleri retrospektif olarak inceledik ve ilk 24 saatteki trombosit kitle indeksinin PDA'nın kapanmasına etki edip etmediğini araştırmak istedik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prematüritenin Tanımı

Preterm veya prematüre bebek, gestasyon süresi 37 haftadan kısa, postterm veya postmatür bebekler ise gestasyon süresi 42 haftadan uzun olan bebeklerdir. 1948'de Dünya Sağlık Örgütü prematüritenin tanımını son adet tarihinin ilk gününden itibaren 38 gebelik haftası dolmamış veya 259. günden önce doğan bebekler olarak tanımlamıştır (12).

Pretermler, gestasyon yaşlarına göre; ileri derecede preterm (<32 hafta), orta derecede preterm (32-36 hafta), geçpreterm (37 hafta) olarak da tanımlanabilir. Doğduklarında vücut ağırlıkları 2500 gr'ın altında olan bebekler "düşük doğum ağırlıklı (DDA) bebek", 1500 gr'ın altında olan bebekler "çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebek", 1000 gr'ın altında olan bebekler "aşırı düşük doğum ağırlığı (ADDA) bebek" olarak sınıflandırılmaktadır (13).

Yenidoğan bebekler hem doğum haftasına, hem de o doğum haftasında olması gereken vücut ölçümlerine göre değerlendirilmelidir. Yenidoğan bebeklerin intrauterin büyüme ve gelişmeleri Lubchenco eğrileri ile değerlendirilir ve bu değerlendirme sonucuna göre 3 gruba ayrılırlar:

1. Doğum haftasına göre kilosu düşük grup (SGA-SmalforGestational Age): İntrauterin büyüme eğrilerinde doğum ağırlıkları doğum haftasına göre 10. persentilin altında olan bebekler

2. Doğum haftasına göre uygunkiloda olan grup (AGA-Appropriatefor Gestational Age): 10-90. persentildeki bebekler

3. Doğum haftasına göre kilosu büyük grup (LGA-Largefor Gestational Age): 90. persentilin üzerindeki bebekler (14)

Gestasyonal yaşın değerlendirilmesini farklı şekillerde yapmak mümkündür. Obstetrik tarihler, obstetrik tarihlerin ultrasonografik ölçümleri ve klinik değerlendirme ile saptanabilir. Ayrıca yenidoğanın gestasyonel yaşı Dubowitz veya yeni Ballard skorlaması ile nörolojik ve fiziksel karakteristikleri değerlendirilerek belirlenebilir (15).

Prenatal dönemde yetersiz gebelik izlemi ve son adet tarihinin bilinmediği durumlarda doğum haftasının tespit edilebilmesi için bebeğin nörolojik ve fiziksel gelişimini değerlendirebilen skorlama sistemleri kullanılır.

2.2. Erken Doğum Sebepleri

Prematüre doğum sebepleri multifaktöriyeldir. Fetal sebepler arasında fetal distres, çoğul gebelik, eritroblastosisfetalis, nonimmunhidrops vs. gösterilmektedir. Plasental sebepler arasında abruptio plasenta, plasenta previa sayılabililir.Yine uterin anomaliler premature doğumu tetikleyebilir.Maternal nedenler arasında ise preeklampsi, kronik hastalıklar (siyanotikkalp hastalıkları, renal hastalıklar), enfeksiyonlar,madde kullanımı,doğum sıklığı, anne yaşının 16'dan küçük ya da 35'ten büyük olması ve sosyoekonomik düzey düşüklüğü gösterilebilir. Bu sebepler haricinde prematüre doğumların bir kısmında neden belirlenemez. Tüm bu saydığımız sebeplerin kompleks etkileşimi yine prematüre doğum riskini artırır. Sebepler ışığında riskli gebeliğin belirlenerek izlemi son derece önemlidir(16).

2.3. Prematüre Bebeklerin Sorunları

Prematür bebeklerin fizyolojik özellikleri, karşılaştıkları sorunlarında aslında birer nedenidir. Akciğerler gelişimini tamamlayamadığından solunum sistemi problemleri ilk sırada yer alır. Dolaşım sistemininve santral sinir sisteminintam gelişememesine bağlı olarak santral apne ve bradikardi görülebilir. Serebral damarların immatür olması intraventrikülergerminal matriks kanamalarına yol açmaktadır. Patent duktus arteriosus (PDA) varlığı, soldan sağa şanta neden olarak pulmoner fizyolojinin bozulmasına yol açmaktadır. Kas kitlesi vekahverengi yağ dokusunun az olması, cilt yüzeyi/vücut ağırlığının fazla olması

prematürelerdehipotermi riskini doğurmaktadır. Vücut demir, glikojen, kalsiyum depoları azdır. Bu nedenle ereken dönemde fizyolojik anemi, hipoglisemi ve hipokalsemi sık görülmektedir. Prematürelerin enfeksiyonlara eğilimleri fazladır. Sıvı elektrolit bozuklukları böbrekteki glomerülo-tübüler yetersizlik nedeniyle sık karşılaşılmaktadır. Yeterli miktarda sıvı replasmanıyapılmaması, kolaylıklahipernatremikdehidratasyon, asidoz ve hipotansiyona sebep olurken, verilen sıvı miktarının fazlalığı ise BPD, PDA ve İVK oluşma riskini artırmaktadır (17).

2.3.1. RespiratuvarDistres Sendromu (RDS)

Respiratuvar distres sendromu ve RDS'ninerken ve geç komplikasyonları, ADDA bebeklerin en önemli mortalite ve morbidite nedenlerindendir (18). Respiratuardistres sendromuasıl olarak prematüre bebeklerde görülür ve doğum haftası ve ağırlığı azaldıkça görülme sıklığı artar. Gestasyon haftası 28'in altında olanlarda %60-80, 32-36 hafta arasında olanlarda ise %15-30 oranında görülürken 37. gebelik haftasından sonra nadiren görülür (19). RDS'nin primer sebebi, erken doğum nedeniyle akciğerlerin gelişimini tamamlayamamasıdır (20).Maternaldiabet, çoğul doğum, sezeryan ile doğum, soğuk stres ve önceki doğumda erken doğum öyküsü olması durumunda RDS gelişme riski artarken kronik veya gebelik ile ilişkili hipertansiyonu olan gebelerde, maternal eroin kullanımı ve antenatal kortikosteroidprofilaksisi uygulananlardaRDS gelişme riski azalır.

Respiratuvar distres sendromunun primer nedeni, azalmış sürfaktan üretimi ve sekresyonu nedeniyle ortaya çıkan sürfaktan eksikliğidir. Sürfaktan içeriğinde asıl olarak lesitin, fosfatidilgliserol, apoproteinlerve kolesterol bulunur (21).Sürfaktan sentezi vücut ısısı, kan dolaşımı ve vücut asid-baz dengesine bağlıdır. Asfiksi, hipoksemi, hipotansiyon, soğuk stres sürfaktan sentezini baskılayarak sürfaktan yapımını azaltır. Sürfaktanın yetersiz yapımı ve salınımı, akciğerde alveollerin kollabe olup atelektazi gelişmesine yol açar (22).

Respiratuvar distres sendromunun karakteristik bulguları dakikalar içerisinde ortaya çıkar. RDS gelişen hastalarda taşipne, inleme, retraksiyonlar, burun kanadı

solunumu ve siyanoz görülür. Solunum sesleri normal veya azalmış olabilir ve derin inspiryumda ince raller duyulabilir. Sıklıkla üçüncü günde semptom ve bulgular pik yapar. İyileşmenin habercisi, spontandiürezolması, oksijen ihtiyacında ve ventilatör desteğinde azalma olmasıdır(11). Tanı; klinik, radyolojik bulgular (parankimde ince retiküler görünüm ve hava bronkogramları) ve kan gazı (respiratuvar ve metabolikasidoz, hiperkapni, hipoksi) ile konur. Ayırıcı tanıda erken neonatalsepsis, konjenitalpnömoni, siyanotikkonjenital kalp hastalığı, yenidoğanınpersistanpulmoner hipertansiyonu, akciğerin konjenital anomalileri, yenidoğanin geçici taşipnesi düşünülmelidir (22).

Tedavide öncelikle sürfaktan konsantrasyonunu azaltan klinik tabloların ortadan kaldırılması gerekmektedir (asidoz, hipotermi, hipoksi, hiperkapni). Sonraki amaç, uygun sıvı replasmanı ile böbrek fonksiyonlarını korumak ve akciğerdeki eksik sürfaktanın yerine konmasıdır (23). Gereksiz ve uygun zamanda yapılmayan sezeryan doğumlardan kaçınma, yüksek riskli gebeliklerin ve doğumların uygun yönetimi önleyici stratejiler de RDS gelişimini önlemede önem arz eder. Ayrıca 24-34 gebelik haftasında olan ve doğumun 1 hafta içerisinde gerçekleşmesi beklenen annelere betametazon uygulanması RDS riskini azalmaktadır (22).

2.3.2. Premature Apnesi

Premature apnesi, 15-20 saniyeden uzun süren ve çoğu kez bradikardi ve saturasyon düşüklüğünün eşlik ettiği solunum durmasına denir (24).

Apne, oluşma nedenine göre 3 gruba ayrılır:

1) Santral apne: Solunum çabası ve diafragma hareketi yoktur. Santral sinir sistemi kaynaklı problemlerde görülür. %40 oranında görülür.

2) Obstrüktif apne: Solunum yollarındaki obstrüksiyondan dolayı hasta soluk alıp veremez. Ancak solunum çabası vardır. %10 oranında görülür.

3) Miks apne: Obstrüktif tipte başlayıp santral apneye dönen apne tipidir. %50 oranında görülür (24,25).

Prematüre apnesi için risk faktörleri şunlardır (26):

1. Hipoksi ve hipovolemi
2. NEK
3. Elektrolit bozuklukları (Hiponatremi, hipokalsemi)
4. Hipotermi, hipertermi
5. Anemi
6. Hipoglisemi
7. İntraventrikuler kanama
8. GÖR
9. Bakteriyemi, sepsis
10. İlaçlar

Prematüre bebeklerde apne ve periyodik solunumun birbirinden ayrılması önemlidir. 5-10 saniyelik solunum durmasını izleyen 10-15 saniye hızlı solunum sikluslarının oluşturduğu, kalp tepe atımı ve oksijen saturasyonunundüşüklüğünün eşlik etmediği solunum türü periyodik solunumdur. Uyku sırasında daha sık görülmekte olup prognozu iyidir ve tedavi gerektirmez (27).

2.3.3. Bronkopulmoner Displazi

Kronik akciğer hastalığı, doğum sonrası 28. günden itibaren ek oksijen ihtiyacının sürmesi ve akciğer grafisinde fibrozise bağlı dansite artışları, amfizematöz ve atelektazik alanlar ile karakterize bir klinik durumdur (28).

İlk olarak Northway ve arkadaşları tarafından 30-37. gebelik haftasında doğan bebeklerin RDS sebebiyle yüksek basınç ve oksijen düzeyleri ile ventile edildiğinde bu durumun BPD (klasik BPD) gelişim riskini artırdığı tespit edilmiştir. Yenidoğan alanındaki gelişmeler, antenatalsteroiduygulanması vesürfaktanın kullanıma girmesi sonucunda daha az travmatik ventilasyon tekniklerinin

kullanılmasıyla BPD'nin ortaya çıkma şekli değişmiştir (29). Klasik BPD'nin oluşumunda iki önemli etken olan yüksek basınç ve yüksek oksijen ile karşılaşmadıkları halde hastalarda BPD oluşumu "yeni BPD" veya "kronik akciğer hastalığı" olarak tanımlanmıştır. Bronkopulmoner displazi için tanısal ölçütler, doğum sonrası 28. günden sonraki oksijen gereksinimi ve patolojik röntgen görünümü olarak belirlenmiştir. BPD'li bebekler önce doğum haftasına göre ayrılır. Doğum haftası <32 hafta ve doğum haftası >32 hafta olarak ayrılır. Ayrıca belirtilerin ağırlık derecesine göre hafif, orta ve ağır BPD olarak sınıflandırılmaktadır. Eğer bebeğin %30'un üzerinde oksijen ihtiyacı ve/veya pozitif basınçlı ventilasyon veya nCPAP gereksinimi varsa "ağır" BPD, %30'un altında oksijen ihtiyacı varsa "orta", oda havası soluyorsa "hafif" olarak değerlendirilmiştir (30,31,32) (Tablo 1).

Tablo 1. BPD sınıflandırılması

	<32.gh	**≥32.gh**
Değerlendirme zamanı	36.gh veya taburculukta	56. günde veya taburculukta
Hafif BPD	Oda havası	Oda havası
Orta BPD	<%30 O2	<%30 O2
Ağır BPD	≥%30 O2 ve/veya nCPAP/PPV	≥%30 O2 ve/veya nCPAP/PPV

Yeni BPD, klasik BPD'denhisto patolojik olarak, dismorfikkapiller oluşumun ve alveol sayısının azalması,interstisyel fibroproliferasyon, pulmoner hipertansiyon ve havayolu epitelizasyonunda değişmeler olması ile ayırt edilmektedir (33).

BPD'de Tedavi: Mekanik ventilasyon: BPD patogenezinde ciddi bir etken olmasına rağmen optimal kan gazı değerlerinin sağlanmasında ve solunum yetersizliğinde kullanılması ve akciğer hasarlanmasının azaltılması açısından önemlidir(34).

Oksijen: Kronik hipoksi nörolojik sekellere, pulmoner hipertansiyona, pulmoner damarlarda daralmaya neden olduğundanhipoksemiyi önlemek ve oksijen konsantrasyonunu belli bir seviyede (%92-95) tutmak önemlidir(28).

İlaç tedavisi: Uzun süreli ilaç kullanımında ilaç etkileşimleri ve ilaç yan etkileri dikkatli takip edilmeli ve hastalar yan etki açısından yakın takip edilmelidir.

Sıvı kısıtlaması ve diüretik**:** Sıvıyükü hastalığın oluşmasında rol oynamakta olduğundan dikkat edilmeli ve bu sıvı yükünü engelleyecek tiyazid grubu diüretikler, spironolakton ve furosemid kullanılabilmektedir (29).

Kortikosteroidler: Kortikosteroidler antiinflamatuar etkiye sahiptir. Steroid tedavisi akciğer kompliyansını artırarak ventilasyon süresini ve oksijen gereksinimini azaltmaktadır (29). Postnatalsteroid uygulaması neden olabileceği yan etkiler açısından yakın takip edilmekle beraber kullanılması, hastanın ventilatörden ayrılmasına katkı sağlamaktadır. Ventilatör tedavisinde meydana gelebilecek komplikasyonları önleme adına düşük konsantrasyonlarda oksijen ve basınçlar kullanılmalıdır (37).

Bronkodilatatörler: Hava yolu direncini azaltmak için kullanılırlar. Bu maksatla albuterol ve ipratropium bromid kullanımı yaygındır (38).Beslenme: BPD'li hastaların yeterli büyümelerinin sağlanması için beslenme ile artmış enerji ihtiyacı karşılanmalıdır. Gerekli enerji ihtiyacı 150 kcal/kg/gün'e ve protein desteği 3,5-4 gr/kg/gün'e kadar artırılabilir (36).

2.4. Patent Duktus Arteriyozus

Desenden aortanın ilk kısmı ile sol pulmoner arter proksimal bölümü arasında bulunan vasküler yapıya duktus arteriozus denir. Patent duktusarteriozus, doğum sonrası bu yapının açık kalmaya devam etmesidir.(38).Doğumdan sonra normalde bu yapı fibröz bir hal alarak ligamentum arteriozus adını alır ancak doğumdan sonra 3 ay içinde kapanmazsa PDA olarak adlandırılır.

Prematüreler hariç doğuştan oluşan tüm kalp hastalıklarının %5-10'unu PDA oluşturur (38).PDA çocuklarda görülen doğuştan kalp hastalıkları içinde ikinci en sık görülen hastalıktır (39). Cinsiyet olarak çok değişmemekle beraber kızlarda erkeklerden iki kat daha fazla görülür (38).

Patent duktus arteriyozusun görülme sıklığı gestasyon yaşı ile ters orantılıdır. Örneğinbebek 34-36 haftalık ise %20, 28-30 haftalık ise %80 civarında PDA görülür. Yine doğum ağırlığı azaldıkça PDA görülme sıklığı artmaktadır.

Patent duktus arteriyozus etyolojisinde çeşitli faktörler rol oynamaktadır. PDA fizyolojik olarak yaşamın ilk 3 ayında görülebilmektedir. Yine prematürite, düşük doğum ağırlığı, respiratuvar distres sendromu, maternal rubella (özellikle gebeliğin ilk trimesterında),genetik faktörler, yüksek seviyelerde yaşama (düşük oksijen konsantrasyonu), hipoksi de etyoloji de rol almaktadır.

Doğumdan sonra PDA kapanması 2 şekilde olur:

1. Fonksiyonel kapanma: Miadında doğan ve normal doğum ağırlığındaki bebeklerde doğumdan sonra ilk 12 saat içerisinde damar düz kaslarının kasılması sonucunda fonksiyonel kapanma meydana gelir. Ekokardiyografik değerlendirmelere göre 72 saat içinde %100'e yakın kapanma görülür. Prematüre bebeklerde ise fonksiyonel kapanma gecikmekte ve neredeyse dört gün sürmektedir.

Fötal ve neonatal dönemde duktusun açıklığının sağlanması içinvazodilatör prostoglandinler (PG) önemli bir rol alırlar (40).Prostoglandin E_2'nin vazodilatatör etkisi diğer damarlara nazaran duktus üzerinde daha etkilidir. Duktus kasıintramuralüretilen ve plasentadan salınarak dolaşıma verilen PG E_2 ve PG I_2'den etkilenir (41).ProstoglandinE_2, duktal kapanma açısından en etkili olanıdır ve bir çok reseptör üzerine etki etmektedir (42).

Doğum PG seviyesini ciddi olarak değiştiren bir olaydır. Yoğun PG sentezi yapan plasenta göbek kordonunun kesilmesiyle devredışı kalır. Akciğerler, PG'lerin metabolize edildiği organlar olduğundan akciğerlerin devreye girmesiyle PG yıkımı

da hızla artar. Yüksek oksijen saturasyonlu kan duktusun içine pompalandığı zaman duktusta lokal PG sentezi durur. Sonuç olarak PG düzeyi çok düşük düzeylere iner(43,44).

Doğum sonrası arteriyal Pa02'nin artması PDA'nın kapanmasında diğer bir etkendir. Fötal dönemde oksijen içeriği düşük kan duktustan geçerken, solunumun başlaması ile yüksek oksijen içerikli kan duktustan geçmeye başlar ve duktusun daralmasına yol açar (45,46). Oksijen, K^+ kanallarını inhibe ederek membran depolarizasyonuna, düz kas intraselüler kalsiyum artışına ve potent bir vazokonstrüktör olan endotelin-1 oluşmasına sebep olur. Kalsiyum ve endotelin-1 fötal duktusarteriyozusun bazal tonusunu sağlamada majör rol oynar (47,48).Duktusun düz kası, kalsiyumun kontraktil etkisine aort ve pulmoner arterin düz kasına göre daha duyarlıdır (49). Neticede, duktus arteriyozusun kapanmasında oksijenin nasıl bir mekanizma ile etki gösterdiği henüz bilinmemektedir.

Duktus arteriyozus tarafından salınan vazodilatatör ajan olan nitrik oksit (NO) salgılanır. Çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir ki NO sentetaz enziminin inhibitörleri yenidoğan duktusunu kapatmaktadır (50,51,52).

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

2. Anatomik kapanma: Fonksiyonel kapanmayı 14-21 gün içinde anatomik kapanma izler. Müsküler medya tabakasının kasılmasıyla, dairesel kas lifleri lümeni daraltmaya, longitüdinal lifler de duktus arteriyozusu kısaltmaya başlar. Böylece intramural vazo vazorumdaki kan akışı, term yenidoğan duktusunda ciddi bir şekilde azalır. Azalan kan akımıyla birlikte duktus duvarında hipoksik iskemi olur. Hipoksik iskemi, lokal PG E_2 ve nitrik oksit sentezini baskılayarak transforming büyüme faktörü, interlökin-6 ve vasküler endotelyal büyüme faktörü gibi bir dizi enflamatuvar molekülü düzenler (53,54). Endotel proliferasyonu, muskularis medyadan göç eden düz kas hücreleri ve subendotelyal ödem; tümsekler halinde intima kalınlaşmasına neden olur. Subintimal proliferasyon ve dejeneratif

değişiklikler ile de damar lümeni iyice kapanır. İntimal kabarıklıklar karşı lümene ulaşınca aralarında kaynaşma başlar. İskemi, hemoraji, nekroz oluşur. Fibrozis gelişimi uyarılır. Bunu internal elastik laminada parçalanma, dağılma ve düz kas hücrelerinde ATP'nin tükenmesi ve duktal duvarın iç kısmındaki apopitotik hücre ölümü izler.

Özet olarak, doğum sonrası fizyolojik kapanmanın gerçekleşmesiyle, medial tabakada oluşan hipoksi ile inflamatuvar medyatörler salgılanır. Bu maddeler duktus duvarında dejenerasyon ve fibrozisi tetikleyerek kalıcı olacak bir yapılanmayı başlatır. Anatomik kapanma en geç iki-üç hafta içerisinde gerçekleşir. Sonuçta oluşan yapıya "ligamentum arteriyozum" adı verilir(55).Fizyolojik PDA'dan bahsedebilmek için ilk üç ay içerisinde kendiliğinden kapanmanın olması gerekir.

2.4.1. Patofizyolojisi

Açık kalan duktus arteriyozusun neden olduğu sol-sağ şantın şiddetini ve buna bağlı gelişecek patofizyolojik değişiklikleri ve klinik tabloyu belirleyen üç ana faktör vardır. Bunlar; duktusun çapı (< 5 mm ise küçük çaplı duktus; 5-10 mm ise orta ve >10 mm ise büyük çaplı duktus) ve uzunluğu (akıma karşı oluşacak direnci belirler), pulmoner arter ile aort arasındaki basınç farkı, sistemik ve pulmoner vasküler direnç farkıdır (56). Duktus küçük ise duktus tarafından oluşturulan direnç çap, uzunluk, tortiozite ile belirlenir. Duktus geniş iseduktus tarafından oluşturulan dirençpulmoner vasküler direnç düzeyi ile belirlenir (57). Duktus genişse veya pulmoner vasküler direnç düşükse şant miktarı artarken, tersi durumlarda kan akımı azalır. Doğumdan hemen sonra pulmoner ve sistemik vasküler dirençler birbirine yakın olduğundan PDA'nın büyüklüğünden bağımsız olarak şant kan akımı çok azdır. Zamanla yenidoğanda sistemik vasküler direnç ve sistemik arteriyel basınç yükselirken, pulmoner sisteme ait değerler düşer. Sol-sağ şant (ve buna bağlı pulmoner kan akımı), pulmoner vasküler direncin azalmasına paralel ilk iki ay içerisinde artarak plato seviyesine ulaşır ve bu dönemden sonra pulmoner vasküler direnç sabitlendiğinden şant sadece PDA yapısına bağlı hale gelir. İleride pulmoner hipertansiyon gelişirse artan pulmoner vasküler direnç tekrardan kan akımını azaltır. Şant kalp dışı olduğu için hem sistol hem de diyastolde devam eder (56). Sol-sağ kan

akımı küçük PDA'larda duktusun çapına bağlıdır. Doğum sonrası basınç ve pulmoner vasküler direnç normal değerlere gelirken, sistol ve diastolde aort ile pulmoner arter arasında önemli bir basınç gradiyenti oluşur; bu da yüksek jet akımına neden olur, kalp döngüsünün her iki fazında da sol-sağ şant görülür (56,58). Orta genişlikteki PDA'larda pulmoner kan akımı normale göre iki-üç kat artmıştır ve solsağ şant miktarı hem duktus çapına, hem de vasküler dirençler arasındaki farka bağlıdır. Şanta bağlı pulmoner kan akımının artması, pulmoner rezistansın düşmesine engel olmaz. Hemodinamik olarak orta derecede sol ventrikül yüklenmesine ve sol atriyal basınç artışına yol açar, ancak kompansasyon mekanizmaları ile bu tablo uzun yıllar (30 - 40 yaşlarına kadar) iyi tolere edilir. Sağ kalp basınçları artmaz, pulmoner konjesyon görülebilmesine karşın gaz alışverişi etkilenmez. Azalan kardiyak debiye rağmen periferik organ perfüzyonu yeterlidir ve organ hasarlanması nadirdir (56,58). Geniş PDA varlığında ise pulmoner kan akımı çok artar ve pulmoner arter basıncı ile aort basıncı eşitlenir. Kan akımının yönü ve büyüklüğü pulmoner ve sistemik vasküler dirençler arasındaki farka bağlı hale gelir. Doğum sonrası sistemik vasküler direnç pek değişmediğinden patofizyolojik değişiklikler pulmoner vasküler dirençte zamanla meydana gelecek değişimlere bağlıdır. Pulmoner vasküler direncin düştüğü ilk aylarda şant soldan sağa doğru iken, ileride gelişecek pulmoner vasküler hastalık sonrası kan akımı tersine dönebilir (Eisenmenger sendromu). Sadece sistolik değil, diyastolik şant da meydana gelir. Böylelikle geç diyastolde kan akımı desandan aortadan duktusa doğru olur ve sistemik arteriyel diyastolik basınç düşer, nabız aralığı genişler. Sonuçta sol ventrikül volümyüklenmesi ve sol atriyal basınç artışı meydana gelirken, azalan sistemik kan akımına bağlı olarak distal organ perfüzyonu (koroner, renal, intestinal) bozulur (56,58).

Artan pulmoner kan akımı, sol kalbe dönen kan miktarının artmasına neden olur. Küçük veya orta büyüklükteki PDA'larda artan bu kan akımı önemli hemodinamik değişikliklere yol açmazken, geniş PDA varlığında ise sol atriyum ve sol ventriküle dönen kan miktarının aşırı artması sonucu sol atriyum ve sol ventrikül basınçlarında artış meydana gelir. Sol ventrikül diyastol volümü artarak Frank-Starling mekanizmasına uygun olarak strok volümü artırır. Zamanla sol ventrikül diyastol sonu basıncı artışına sekonder olarak sol ventrikül dilatasyonu ve ciddi sol

ventrikül yetmezliği gelişir. Sol ventrikül yetmezliği geriye yansıyarak pulmoner hipertansiyon ve pulmoner interstisyel ödem gelişmesine neden olduğunda sağ kalp yetmezliği de tabloya eklenebilir. Pulmoner ödem gelişimi gaz alışverişini bozar. Hastanın pulmoner diffüzyon kapasitesi bozulur (56). Ancak pulmoner vasküler direncin uzun süre değişmeden kalabilmesi, çeşitli kompansasyon mekanizmalarının devreye girmesine bağlıdır. Bunların başında kanda endojen katekolaminlerin artması gelmektedir. Artan norepinefrine bağlı olarak belirginleşen sempatik stimulasyon kalp hızı ile kontraksiyonunu artırır, sonuçta miyokardiyal hipertrofi gelişimi uyarılır. Bu kompansasyon mekanizmaları çocuklarda ve erişkinlerde belirgin olarak fonksiyon görürken, yenidoğanlarda ise etkileri sınırlı kalabilir. Özellikle preterm doğan bebeklerde bu kompansasyon mekanizmaları etkin değildir. Çünkü bu bebeklerde kalp hızı normalde artar vemiyokard yeterli kontraktil elemanlara sahip olmadığından az miktardaki sol sağ şant bile yenidoğanı hızla kalp yetmezliğine sokabilir. Diğer bir etken koroner perfüzyonun devamlılığıdır. Bilindiği gibi, sol ventrikülün koroner perfüzyonu diyastol süresince meydana gelir ve aort ile intramiyokardiyal koroner arterlerin diyastol basıncı arasındaki farka bağımlıdır. Geniş PDA nedeni ile aort içerisindeki diyastolik kan basıncı azalırsa ve artan sol ventrikül volüm yüklenmesine bağlı olarak sol ventrikül diyastol basıncı yükselirse süresini kısaltarak miyokardiyal beslenmeyi daha da bozabilir. Bu durum bazen ciddi koroner perfüzyon bozukluğuna da neden olabilir (56).

2.4.2. Tanı

Patent duktus arteriyozus tanısında öncelikle klinik semptom ve bulgular önemlidir. Göğüs radyografisi ve elektrokardiyografi (EKG) tanıda kullanılan yardımcı yöntemler olmakla beraber kesin tanı sağlayan altın standart yöntem Ekokardiografi (EKO)'dir.

2.4.3. Fizik Muayene

İnspeksiyon ve palpasyonda önemli olan sternumun sol üst kenarı boyunca ele gelen tril tespit etmek, hiperaktif prekordiyum ve artmış sol ventrikül fonksiyonudur. Nabız basıncı artabilir ve periferik nabazanlar sıçrayıcı olabilir. Fakat

bu, daha çok yüksek şant akımı olan olgularda izlenir. Hepatomegali ve juguler venöz dolgunluk da görülebilir. Oskültasyonda infraklavikular ve interskapular bölgede duyulan devamlı üfürüm PDA için tipiktir. En iyi sol ikinci interkostal aralıkta duyulur ve inspiryum esnasında şiddeti artar. Üfürüm tüm kardiyak siklus boyunca devam etmekle beraber sistolde artar, diyastolde azalır. Bunun nedeni duktus açıklığında akımın aortadan pulmoner artere doğru sistolo-diastolik olmasıdır.

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

2.4.4. Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografi, küçük PDA varlığında normaldir. Orta veya büyük PDA varlığında yenidoğanda elektrokardiyografi normal olmakla birlikte, ileriki aylarda ve çocukluk döneminde sol atriyum ve sol ventrikül hipertrofi bulguları (sol prekordiyal V5-V6 ve DIl, DIII ve aVF derivasyonlarında geniş QT ve yüksek R dalgaları) ön plana geçer. Geniş P dalgası sol atriyal genişlemeye işaret eder. Eğer pulmoner hipertansiyon da gelişirse, yüksek P dalgası ile kendini gösteren sağ atriyal genişlemeninde tabloya eklendiği anlaşılır. Zamanla sağ ventrikül hipertrofisi bulguları (sağ prekordiyal derivasyonlarında dominant R dalgası) da kendini belli eder ve biventriküler hipertrofi görülür (59). Pulmoner vasküler obstrüktif hastalık geliştiyse sağ ventrikül hipertrofisi bulguları vardır (60).

2.4.5. Göğüs Radyografisi

Göğüs radyografisi küçük PDA'larda normaldir. Orta ve büyük PDA'larda ise sol kalp boşluklarının büyümesine bağlı kalp gölgesinin genişlemesi, pulmoner arterlerin belirginleşmesi ve periferik pulmoner vaskülaritede artma gibi klasik sol-sağ şant bulguları önplandadır. Pulmoner konjesyon bulguları da görülebilir. Eğer pulmoner hipertansiyon belirginleşirse sağ ventrikül ve ana pulmoner arter belirginleşmesi ön plana geçerken, sol ventrikül büyümesi azalır ve periferik pulmoner vaskülarite artışı geriler. PDA'lı hastalarda PA AC grafisindeki daha spesifik olan bulgular, kardiak apekse doğru belirginleşen bir meyil oluşturan sol ventrikül ve sol atrium genişlemesidir. Lateral görüntülemede sol ana bronkusun posterior yerleşimi gibi PDA ile ilişkili olarak sol atriumun, grafide görülen genişlemiş gölgesi PDA'lı infantlarda tespit edilen bir bulgudur (61).

2.4.6. Ekokardiografi

Ekokardiyografi, patent duktus arteriyozus tanısında en sık kullanılan non-invaziv ve ucuz tanı yöntemidir (62). 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 (63). Transtorasik EKO ile parasternal ve subkostal kısa eksende, suprasternal uzun eksende ve subklavikular eksenlerde yapılan incelemeler ile PDA görüntülenebilir. Ekokardiyografi ile belirlenen duktus çapına göre PDA üç gruba ayrılır (64). Duktus çapı 1,5 mm altında olanlar küçük, 1,6-2,5 mm arasında olanlar orta, 2,5 mm üzerinde olanlar büyük PDA olarak adlandırılır. Duktus çapının l,5mm üzerinde olması, sol atriyum/aorta oranı l,4'ten fazla olması, soldan sağa şant mevcut olması, diastol sonu aortta olan ters kan akımı olması ve kardiak fonsiyonların azalmış olması önemli derecede şant olduğunu düşündüren ekokardiyografik kriterlerdir (64).

2.4.7. Komplikasyonlar

Patent duktus arteriyozusu olan prematürelerde IVK, NEK ve kronik akciğer hastalığı gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Patent duktus arteriyozusun tedavi

edilmeden kaldığı süre ne kadar uzarsa, komplikasyonlarının gelişme olasılığı o kadar artar. Bakteriyel endarterit, anevrizma gelişimi tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, pulmoner vasküler hastalık ve pulmoner hipertansiyon, aort disseksiyonu,konjestif kalp yetmezliği PDA'nın tedavi edilmeden önceki komplikasyonlarındandır.

2.4.8. Tedavi

Patent duktus arteriyozusta bebeğin hemodinamik durumuna ve kardiyak patolojilere göre tedavi belirlenir. Şant ciddi değilse sadece izlem yeterlidir. Çünkü PDA'nın spontan kapanma oranı doğumdan sonra yüksektir. Şant ciddi ise pulmoner vasküler direncin yükselip Eisenmenger patofizyolojisine yol açabileceğinden erken tedavi uygulanmalıdır.

2.4.8.1. Medikal Destek Tedavisi

Semptomatik PDA'da öncelikle destek tedavi uygulanır. Daha sonra şantın artmasını önlemek, pulmoner konjesyona engel olmak için medikal tedavi uygulanmalıdır. İleri derecede kalp yetmezliği ve pulmoner ödem mevcutsa hızlı destekleyici tedavi şarttır. Bu amaçla intravenöz inotropik ajanlar (dopamin, dobutamin gibi) verilerek oluşabilecek klinik tablonun önüne geçilmeye çalışılır.Ciddi solunum yetmezliği ve pulmoner ödem gelişen hastalara ventilatör desteği verilerek sol-sağ şantın miktarı azaltılır.Bu derecede ağır klinik tabloya yol açan PDA prematürelerde erkenden kapatılmalıdır.Erken kapatılma ile birlikte PDA'ya bağlı bradikardi ve apne engellenirken, İVK,BPD,NEK gelişimi de önlenmiş olur (65)..

2.4.8.2. Medikal Farmakolojik Kapatma

Patent duktus arteriyozusun ilaç tedavisi ile kapatılmasında siklooksijenaz (COX) inhibitörleri rol almaktadır. Siklooksijenaz (COX) inhibitörleri araşidonik asidin prostoglandinlere dönüşümünü inhibe ederek plazma PG seviyesini düşürüp duktus arteriozusun kontraksiyonunu artırarak kapanmasına yol açar.

Prematüre PDA'sının medikal ve cerrahi yol ile kapatılması arasında bir yıl süreli yapılan çalışmalarda ciddi bir fark olmadığı belirtilmiştir (6). Bunedenle PDA kapatılmasında önce medikal tedavi tercih edilmektedir.

2.4.8.2. A. İndometazin

Nonselektif COX inhibitörü olan indometazin COX-1 üzerine daha etkilidir ve bu nedenle vazokonstrüksiyon akabinde oluşan yan etkileri daha fazladır.

İndometazin prematürelerde efektiftir. BPD, NEK, beslenme intoleransı gibi PDA'ya bağlı komplikasyonları önlemede etkilidir (54). Tedavinin başarısızlık oranı %10'dur.

İndometazin tedavisi uygulanabilmesi için hastada duktusa bağımlı bir kalp hastalığı olmamalıdır. Yine böbrek yetmezliği, bilirubin yüksekliği, trombosit sayısının 50.000 altında olması gibi durumlar tedavinin kesin konrendikasyonlarındandır. Rölatif kontrendikasyonlar ise sepsis, ciddi konjestif kalp yetmezliğive diğer organ sistemlerin patolojileridir.

İndometazin esas etkisini PG sentezini inhibe ederek PG düzeyini düşürüp duktusun kontraksiyonunu artırmak suretiyle kapanmasına yol açarak yapar. Ayrıca lipooksijenaz sistemi, histamin ve endotelin salınımı üzerine de etkilidir (54).

2.4.8.2. B. İbuprofen

Patent duktus arteriyozusun medikal yolla kapatılması için kullanılan bir diğer nonselektif siklooksijenaz inhibitörü ibuprofendir (66). Daha sonra yapılan karşılaştırmalı ve çift kör çalışmalarda ibuprofen ve indometazinin etkiniğinin benzer olduğu görülmüştür. İbuprofenin COX-1'e olan etkisinin daha az olduğu ve buna bağlı olarak vazokonstrüksiyona bağlı yan etkilerinin daha az olduğu saptanmıştır(53).

Ülkemizde intravenöz ibuprofen preperatı bulunmamakla birlikte PDA'nın farmokolojik tedavisinde enteral ibuprofen kullanımının %95,5 başarı sağladığı bildirilmiştir (67).

İbuprofen kullanmak için de indometazinle benzer olarak, duktusa bağımlı bir kalp hastalığı olmamalı, hastada trombositopeni, NEC, aktif kanama ve ciddi böbrek yetmezliği bulunmamalıdır.

İbuprofen dozu: Üç dozdan oluşan bir tedavidir. İlk gün 10 mg/kg günde bir kere verilir. Sonrasında 12-24 saat aralarla ikinci ve üçüncü dozlar 5 mg/kg olarak verilir (68). İbuprofenin oral ve İV kullanım dozları aynıdır.

2.4.8.3. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi endikasyonları içinde medikal tedavi için kontrendikasyon bulunması (trombositopeni), farmakolojik tedavide başarısızlık, ileri yaş ve kalp yetmezliği yer alır. Pulmoner hipertansiyon gelişmiş ise ve medikal tedavi ile kalp yetersizliği düzeltilemez ise yenidoğan dönemi dahil her yaşta acil ameliyat önerilir.

2.5. Trombositler, MPV ve Trombosit Kitle İndeksi

Trombositler diskoid şekle sahiptirler ve nükleusları yoktur. Sayıları fetal hayat süresince kademeli olarak artarak 150.000/mm³'e ulaşır. Erişkinlerle 22 hafta üzeri sağlıklı yenidoğanlarda trombosit benzer sayıdadır (150.000 - 450.000/mm³) (69). 22 hafta ve üzerinde doğan yenidoğanlarda trombosit sayısının 150.000/mm³ altında olması trombositopeni olarak adlandırılır (70).

Yenidoğanlar ve erişkinlerde trombositopeni yapan sebepler benzerdir: Trombosit yapımının azalması, tüketiminin artması, hipersplenizm veya bunların birlikteliği trombositopeniye yol açar (69,70,71). Yenidoğanlarda altta yatan mekanizmayı tespit etmek, altın standart testleri (kemik iliği biyopsisi, aspirasyonu) uygulamadaki zorluktan dolayı çoğunlukla mümkün olmamaktadır. Etyoloji araştırmalarımız genellikle altta yatan problemlerin tespitiyle mümkündür. Örneğin

trombosit tüketiminin artmasına yol açan NEK ve sepsis, trombositopeniden sorumlu tutulmaktadır (69). Trombosit üretiminde azalmaya yol açan ciddi plasental yetmezliği olan annelerin bebeklerinde trombositopeni gözlenir (69,72,73). Buradaki trombositopeninin asıl nedeni plasental yetmezliğe bağlı olarak gelişen kronik hipoksidir ve %75 olguda ilk 72 saatte gözlenir (70,72,74). Trombositopeni birçok yenidoğanda birden fazla sebebe bağlı olabilir(71,75). Örneğin intrauterin büyüme geriliği olan bir yenidoğanda NEK geliştiğinde hem trombosit üretimi azalır, hemde tüketimi artar (75).

Neonatal trombositopenide etyoloji araştırmasında trombositopeninin başlama zamanıda fikir verir. İlk üç günden sonra başlayan trombositopenilerin %80'den fazlası NEK veya sepsise bağlıdır. Böyle durumlarda trombositopeni bir-iki gün içerisinde hızlı gelişir ve iyileşme birkaç haftayı bulabilir (70).Erken başlangıçlı trombositopeni de en fazla IUGR olan yenidoğanlarda, gestasyonel diyabeti veya hipertansiyonu olan annelerden doğan yenidoğanlarda kronik fetal hipoksiye bağlıdır. Genellikle hafif düzeyde olup birçoğunda ortalama on gün içerisinde kendini sınırlar ve ek tetkik gerekmez (69).Azalmış megakaryopoezis, trombositopeninin asıl nedenidir (70). Yenidoğan klinik olarak hasta görünümünde ve trombosit düzeyi <50.000/mm³ ise trombositopeninin plasental yetmezliğe sekonder olmasından çok neonatal alloimmun trombositopeni (NAİT), sepsis gibi farklı tanılar düşünülmelidir (70). Olguların <%5'inde görülmesine rağmen erken trombositopeninin en önemli nedenlerinden biri de NAİT'dir. NAİT ve kronik fetal hipoksi ekarte edildiğinde perinatal asfiksi, prenatal viral enfeksiyonlar (CMV gibi), perinatal bakteriyel enfeksiyonlar (h. influenza, grup B streptokoklar, e. coli gibi) veya anöploidi (trizomi 13, 18, 21 veya triploidi) trombositopeniye sebep olabilir (70,71). İki haftadan fazla süren erken başlayan trombositopenilerde ileri tetkik gerekir.

Çocuk ve yetişkinlere göre ortalama trombosit hacimleri (MPV) yenidoğanlarda daha düşüktür(75). Ortalama trombosit hacmi hakkında literatürde çok az veri mevcuttur. Ortalama trombosit hacmi, trombosit fonksiyonunun ve aktivasyonunun bir belirtecidir (76). Genel anlamda artmış MPV, rejenaratif trombositopenide beklenir. Kemik iliği tarafından artmış trombosit üretimi

(megakaryositik hiperplazi) ile birlikte olan trombositlerin periferal kaybı, yıkımı ve kullanımı buna örnek verilebilir.

Trombosit kitle indeksi gün geçtikçe önem kazanmaktadır. Trombosit kitle indeksi trombosit fonksiyonlarıyla ilgilidir.Büyük trombositlerin daha etkili bir trombosit tıkacı oluşturmak için gerekli olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda trombosit transfüzyonu platelet fonksiyonlarına göre değil trombosit sayısı ve yenidoğanın durumuna göre yapılmasının uygun olduğunu öngörmektedir. Günümüzde gereksiz trombosit transfüzyonunu azaltmak için Trombosit Kitle İndeksi (trombosit kitle indeksi(PMI): ortalama trombosit hacmi (MPV x platelet sayısı /1000) incelenmektedir. Trombosit kitle indeksi trombosit fonksiyonlarıyla ilgili bilgi vermektedir. Büyük trombositlerin fonksiyonları daha etkili bir trombosit tıkacının oluşmasını sağlamaktadır. Öte yandan platelet transfüzyonu bakteriyel ve viral infeksiyonlara,hemolitik ve alerjik reaksiyonlara sebep olmaktadır. Bu yüzden gereksiz platelet transfüzyonlarının belirlenmesi ve elimine edilmesi, maliyet ve riski azaltmak için oldukça önemlidir (4).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne Ocak 2010 ve Ocak 2016 tarihleri arasında yatırılarak izlenen 23-32 gebelik haftasında doğan prematüre bebekler retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya 425 prematüre bebek alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Gestasyonel yaşın 32 hafta ve altında olması
2. Kan sayımının ilk 24 saat içinde yapılmış olması
3. Ekokardiografi görüntülemesinin yaşamın ilk 5 gününde yapılmış olması

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. Kan sayımının ilk 24 saat içinde yapılmamış olması
2. Ekokardiografi görüntülemesinin yaşamın ilk 5 gününde yapılmamış olması
3. Konjenital kalp hastalığı mevcut olan bebekler
4. Persistan pulmoner hipertansiyon tespit edilen bebekler
5. Ağır konjenital anomalisi olan bebekler
6. Gestasyonel yaşın 32 hafta üzerinde olması
7. İlk 24 saat içinde eksitus olanlar

Çalışmaya alınan tüm bebeklerin hasta yatış dosyalarından ve hastane verilerinden demografik ve klinik özellikleri ile kan sayımı parametreleri (trombosit sayısı, MPV, PDW) retrospektif olarak elde edildi. Yalnızca ilk 24 saat içinde alınan kan parametreleri değerlendirilmeye alındı. Periferik venlerden alınan kan, etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) içeren tüplere alındı. Tüm kan parametreleri Coulter Counter model LH (Coulter electronics, Hialeah, FL, USA) cihazında çalışıldı. Bu veriler eşliğinde Trombosit Kitle İndeksi (Trombosit kitle indeksi(PMI):Ortalama trombosit hacmi (MPV)xPlatelet sayısı/1000) hesaplandı. Klinik risk faktörlerinden sepsis, MV desteği, antenatal steroid kullanımı, annede EMR varlığı, annede

preeklempsi varlığı, sürfaktan kullanımı, RDS ve asfiksi varlığı tüm bebeklerde kaydedildi.

Hasta grupları (≤32 gebelik haftası olan prematüre bebekler) başlangıçta PDA'sı olan ve PDA'sı olmayan (kontrol) olarak iki gruba ayrıldı. PDA'sı olan hastalar yaşamın ilk günlerinde, klinik izlem ve ekokardiyografik bulgulara göre hemodinamik olarak önemli PDA'sı (HoöPDA) olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı. HoöPDA'sı olan bebeklere ibuprofen başlandı ve 2 gün sonra duktusun kapanmasını değerlendirmek için ekokardiyografik inceleme tekrarlandı. Daha sonra bu bebekler, hemodinamik olarak önemli olup medikal yolla duktusu kapananlar ve medikal tedaviye yanıtsız olup cerrahi ligasyona gidenler olarak iki gruba ayrıldı. Hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde patent duktus arteriyozusu olan, hemodinamik olarak stabil olmayan, trombositopeni, sepsis, renal yetmezlik, NEK, kanama diyatezi, ciddi indirekt hiperbilirübinemisi ve elektrolit bozukluğu olmayan bebeklerde ilk tercih olarak oral ibuprofen tedavisi kullanıldı. Üç kür (Bir kür: İlk doz 10 mg/kg/gün, ikinci ve üçüncü doz 5 mg/kg/gün) ibuprofen tedavisi aldıktan sonra klinik ve ekokardiyografik bulgulara göre düzelme olmayan hastalara cerrahi ligasyon uygulandı.

4. BULGULAR

Çalışma grubumuz Ocak 2010-Ocak 2016 tarihleri arasında hastanemizde doğan ve yenidoğan yoğunbakım ünitesinde izlenen 32 hafta ve altı 463 prematüre bebekten oluşmaktadır. Bu bebeklerin 230'u (%49,7) kız, 233'ü (%50,3) erkek olarak tespit edildi (Tablo2). Olgularımızın ortalama gestasyonel yaşları 28,97±2,3 olup dağılım aralığı 23 ile 32 gestasyonel haftalar arasında idi. Doğum tartısı ortalaması 1184,08±382,07 gr, dağılım aralığı 415 gr-3340 gr olarak bulundu.

Tablo 2. Olguların cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	n	%
Kız	230	49,7
Erkek	233	50,3
Total	463	100,0

Olguların 87'i (%20,5) normal spontan doğum ile dünyaya gelirken, 338'i (%79,5) sezaryan ile doğmuştu (Tablo 3).

Tablo 3. Olguların doğum şekline göre dağılımı

Doğum Şekli	n	%
Sezaryan	338	79,5
Vajinal doğum	87	20,5
Total	425	100,0

Annelerin 208'sinde (%44,9) antenatal steroid kullanımı, 81'inde (%17,35) EMR, 80'inde (%17,3) preeklampsi tespit edildi. Bebeklerin 377'sinde (%81,4) RDS, 76'sında (%16,4) sepsis, 378'inde (%81,6) sürfaktan kullanımı, 386'sında (%83,4) MV, 38'inde (%8,2) asfiksi görüldü (Tablo 4).

Tablo 4. Klinik risk faktörlerinin dağılımı

	n	%
Antenatalsteroid	208	%44,9
Erken membranrüptürü (EMR)	81	%17,35
Preeklampsi	80	%17,3
RDS	377	%81,4
Sepsis	76	%16,4
Sürfaktan	378	%81,6
MV	386	%83,4
Asfiksi	38	%8,2

Çalışmaya alınan bebeklere ekokardiyografik inceleme yapıldı. Ekokardiyografide 463 prematüre bebeğin 251'inde PDA (%54,2) tespit edilirken 212'sinde (%45,8) PDA saptanmadı. PDA olan gruptaki hastaların ortalama trombosit sayısı 210051,79 iken, kontrol grubundaki hastaların 222716,98 olarak bulundu. Her iki grup karşılaştırıldığında hastaların trombosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p:0,081). Yine PDA olan grupta trombosit kitle indeksi 1684806,77 iken, kontrol grubunda 1749046,70'ti ve bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p:0,127).Doğum haftası ve doğum ağırlığı, PDA'lı hasta grubunda anlamlı derecede düşük olarak bulundu (p <0,001)(Tablo 5).

Tablo 5. Numerik verilerin PDA'lı hastalarda ve kontrol grubundaki hastalarla karşılaştırılması

Numerik Veriler	PDA olan Grup Ortalaması (n:251)	Kontrol grubu ortalaması(n:212)	P
Trombosit Kitle İndeksi	1684806,77	1749046,70	0,127
Doğum Haftası	28,31	29,63	**<0,001**
Doğum ağırlığı (Gram)	1083,29	1282,74	**<0,001**
Trombosit Sayısı	210051,79	222716,98	0,081
MPV	8,07	7,88	0,067
PDW	17,68	17,66	0,241

PDA'sı olan ve PDA'sı olmayan gruplar arasında cinsiyet ve doğum şekli dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p:0,082, p:0,051) (Tablo 5).

PDA'lı grupta annede antenatalsteroid kullanımı daha sık olup, PDA görülme riski kontrol grubuna göre anlamlı derecede artırmıştır(p:0,013).

Klinik risk faktörlerinden bebekte RDS varlığı, sürfaktan kullanımı, MV kullanımı, sepsis ve preeklampsi PDA ile ilişkili bulundu. Ancak logistic regresyon analizinde anlamlı bir kat artırımı görülmemiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Demografik özelliklerin PDA'lı hastalarda ve kontrol grubundaki hastalarla karşılaştırılması

Demografik özellikler	PDA hasta grubu	Kontrol grup	İstatiksel değer (ki kare testi)
Cinsiyet	134 /117	96 /116	p:0,082
Doğum şekli	212 /39	164/48	p:0,051
Steroid	126 /125	82 /130	**p:0,013**
EMR	37/214	43/169	**p:0,116**
RDS	232/19	145/67	**p:0,001**
Surfaktan	233/18	145/67	**p:0,001**
Preeklampsi	56/195	24/188	**p:0,002**
Mekanik ventilatör	239/12	147/65	**p:0,001**
Sepsis	74 / 177	2 / 212	**p: 0,001**
Asfiksi	22 / 229	16 / 196	p: 0,634

Cinsiyet: Kız/erkek, doğum şekli: Sezeryan/vaginaldoğum, steroid: Aldı/almadı, EMR: Var/yok, RDS: Var/yok, surfaktan: Aldı/almadı, preeklampsi: Var/yok, mekanik ventilatör: Uygulandı/uygulanmadı, sepsis: Var/yok, asfiksi: Var/yok

PDA olan grup, ekokardiografik incelemeye göre hemodinamik olarak önemli PDA'sı olanlar [HoöPDA(+)] ve hemodinamik olarak önemli PDA'sı olmayanlar [HoöPDA(-)] olmak üzere iki gruba ayrıldı. 251 hastanın 216'sında (%86.1) HoöPDA vardı. HOÖPDA olan ve olmayan vakaların doğum ağırlığı ortalamaları anlamlı düzeyde farklıydı (p:0.035). HoöPDA olan ve olmayan gruplar arasında TKİ, ortalama trombosit sayısı, MPV ve PDW ortalamaları açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 7).

Tablo 7. Numerik verilerin ekokardiyografik incelemeye göre hemodinamik olarak önemli PDA olma ve olmaması durumlarının karşılaştırılması

Numerik veriler	HoöPDA (+) ortalaması n:216	HoöPDA(-) ortalaması n:35	P
Trombosit kitle indeksi	1698047,69	1603091,43	0,212
Doğum haftası	28,23	29,0	0,09
Doğum ağırlığı (Gram)	1071,18	1158,00	**0,035**
Trombosit sayısı	211657,41	200142,86	0,274
MPV	8,06	8,13	0,388
PDW	17,67	17,71	0,586

HOÖPDA olan ve olmayan vakalar, demografik özelliklerine göre karşılaştırıldığında RDS (p:0,001),surfaktan alımı (p:0,001), preeklampsi (p:0,05), ve sepsis (p:0,003) açısından her iki grup arasında anlamlı fark vardı (Tablo 8). İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanan bulgular logistic regresyon yapıldığında anlamlı bir kat artırımı görülmedi.

Tablo 8. Demografik özelliklerin ekokardiyografik incelemeye göre hemodinamik olarak önemli PDA olma ve olmaması durumlarının karşılaştırılması

Demografik özellikler	Hoöpda (+)	Hoöpda (-)	İstatistiksel değer (ki kare testi)
Cinsiyet	120/96	14/21	p:0,087
Doğum şekli	185/31	27/8	p:0,198
Steroid	102/114	24/11	p:0,019
EMR	30/186	7/28	p:0,344
RDS	205/11	27/8	**p:0,001**
Surfaktan	206/10	27/8	**p:0,001**
Preeklampsi	53/163	3/32	**p:0,05**
Mekanik ventilatör	208/8	31/4	p:0,069
Sepsis	71/145	3/32	**p:0,003**
Asfiksi	16/200	6/29	p:0,098

Cinsiyet: kız/erkek, doğum şekli: sezeryan/vaginal doğum, steroid: aldı/almadı EMR: var/yok, RDS: var/yok, surfaktan:aldı/almadı, preeklampsi: var/yok Mekanik ventilatör: uygulandı/uygulanmadı, sepsis:Var/yok, asfiksi:Var/yok

Hemodinamik olarak önemli PDA'sı olan hastaların 184'ünde (%85.2) PDA, ibuprofen kullanılması ile kapanmıştı. İbuprofen ile kapanan ve kapanmayan vakaların doğum haftası ortalamaları arasında anlamlı düzeyde fark vardı (p=0.009).İbuprofen ile kapanan ve kapanmayan gruplar arasında TKİ ortalamaları açısından anlamlı düzeyde fark vardır (p=0.028) (Tablo 9).Ancak yapılan lojistik regresyon analizinde anlamlı bir kat artımı saptanmadı.

Tablo 9. Numerik verilerin ibuprofen verilmesinden sonra PDA'nın kapanıp kapanmama durumuna göre karşılaştırılması

Numerik veriler	İbuprofen verilip PDA'nın kapandığı grup ortalaması (n:184)	İbuprofen verilip PDA'nın kapanmadığı grup ortalaması (n:32)	P
Trombosit kitle İndeksi	1645892,93	1997937,50	**0,028**
Doğum haftası	28,39	27,34	**0,09**
Doğum ağırlığı (gram)	1082,50	1006,09	0,185
Trombosit sayısı	207125,00	237718,75	0,087
MPV	8,01	8,37	0,062
PDW	17,6434	17,9067	0,241

İbuprofenle kapanan ve kapanmayan gruplar arasında preeklampsi sıklığı anlamlı düzeyde farklı bulundu (p:0.031). İbuprofenle kapanan grupta prekeklampsi daha yüksekti(Tablo 10). İbuprofenle kapanan ve kapanmayan gruplarda doğum şekli dağılımları anlamlı düzeyde farklıydı (p:0.026). Sezaryan doğumlu PDA'larda ibuprofenle kapanmanın daha yüksek olduğu bulundu (%87,6).

Tablo 10. Demografik özelliklerin ibuprofen verilip PDA'nın kapanıp kapanmama durumuna göre karşılaştırılması

Demografik özellikler	İbuprofen verilip PDA'nın kapandığı grup	İbuprofen verilip PDA'nın kapanmadığı grup	İstatistiksel değer (ki kare testi)
Cinsiyet	100/84	20/12	p:0,392
Doğum şekli	162/22	23/9	p:0,026
Steroid	83/101	19/13	p:0,136
EMR	28/156	2/30	p:0,267
RDS	176/8	29/3	p:0,212
Surfaktan	176/8	29/3	p:0,646
Preeklampsi	50/134	3/29	**p:0,031**
Mekanik ventilatör	178/6	30/2	p:0,337
Sepsis	61 / 123	10 / 22	p: 0,833
Asfiksi	14 / 170	2 / 30	p: 0,786

Cinsiyet: Kız/erkek, doğum şekli: sezeryan/vaginaldoğum, steroid: aldı/almadı,EMR: var/yok, RDS: var/yok, surfaktan: aldı/almadı, preeklampsi: var/yok Mekanik ventilatör: uygulandı/uygulanmadı, sepsis: var/yok, asfiksi: var/yok

Tekli regresyon analizinde $p<0.1$ düzeyinde anlamlı çıkan değişkenler modele dahiledilerek (doğum şekli, doğum haftası, preeklampsi, trombosit sayısı, MPV, trombosit kitle indeksi) yapılan lojistik regresyon analizinde sadece doğum haftasının PDA kapanmasını 1.2 kat artırdığı görüldü.

4.1. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (NumberCruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapıldı. Numerik değişkenler ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler ise mutlak değer ve yüzde olarak sunuldu. Normal dağılıma uymayan numerik değişkenler arasındaki analizlerde Mann Whitney U, kategorik değişkenler arasındaki analizlerde ise ki kare testleri kullanıldı. PDA kapanmasını etkileyen değişkenleri ortaya koymak amacı ile lojistik regresyon analizi uygulandı. Regresyon modeline tekli regresyon analizinde $p<0.1$ düzeyinde anlamlı çıkan değişkenler alındı. Analizlerde $p<0.05$ olduğunda anlamlı kabul edildi.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda PDA sıklığı %54,2[PDA(+):251, PDA(-):212; toplam 463] olarak tespit edildi. Patent duktus arteriyozus saptanan hastalar ekokardiografik ve klinik bulgulara göre HooPDA(+) ve HooPDA(-) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hemodinamik olarak önemli PDA(+) olgularımızın 216'sına (%86,1) oral ibuprofen verildi. Hemodinamik olarak önemli PDA(-) grupta ise 36 (%13,9) hasta vardı. Tedavi verilen hastaların 184'inde (%85,2) duktal kapanma gerçekleşirken [ibuprofen(+) grup], 32'ünde (%14,8) ibuprofen ile kapanma olmadı [ibuprofen(-) grup]. Duktusu kapanmayan olgularımıza cerrahi ligasyon uygulandı.

Term yenidoğanlarda PDA insidansı 100.000 canlı doğumda 57 olarak tahmin edilir. Oysa doğumkilosu 501-1500 arasında her 3 preterm infanttan birinin persistan PDA'ya sahip olması beklenir (77). Ayrıca doğum ağırlığı 1000 gr altında olan (ÇDDA) bebeklerin %55'inde medikal tedaviye uzanan semptomatik PDA tanımlanmıştır.(78) Vermont-Oxford Network çalışmasında ADDA bebeklerde PDA sıklığı %66 olarak bildirilmiştir (79). Waal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PDA, ADDA bebeklerin %51,4'ünde saptanmıştır (80). Ülkemizde Yurttutan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ADDA bebeklerdeki PDA oranı %53,9 olarak bildirilmiştir (81).)Bizim çalışmamızda 32 hafta ve altındaki bebeklerde doğum ağırlığı ortalaması 1083,29 gr olarak tespit edilmiş ve bu değer, ÇDDA bebek sınırına yakın olup PDA insidansımız da %54,2 ile literatürle uyumlu olarak tespit edilmiştir.

Ayrıca Ulusal Çocuk Sağlığı ve Gelişimi Enstitüsü'nün (NICHD) 28 hafta ve altında yapılan çalışmanın verilerine göre hemodinamik anlamlı PDA sıklığı %71 (dağılım aralığı: %33-91) olarak görülmüş iken, sekonder ligasyon sıklığı %27 (dağılım aralığı: %10-41) olarak bulunmuştur (82). Çalışmamızda olgularımız 32 hafta ve altında olmasına rağmen HooPDA sıklığı (%86,1) NICHD'in verilerinde belirtilen dağılım aralığının üst sınırına yakın olarak tespit edilmiş, cerrahi ligasyon oranımız (%14,8) ise alt sınıra yakın olarak görülmüştür. Ayrıca çalışmamız orta yükseklikteki rakım bölgesinde yapılmıştır. Yüksek rakım bölgelerinde parsiyel arteriyel O2 basıncının daha düşük olmasına bağlı deniz seviyesine göre daha hipoksik ortam olduğu bildirilmektedir (83,7).Duktusun kapanmasında oksijenin

önemi düşünüldüğünde çalışmamızdaki HooPDA sıklığında artma, yüksek rakıma bağlı oksijen basıncının düşük olması nedeniyle olabilir.

Yaptığımız çalışmada PDA olan grubun ortalama doğum ağırlığı ve doğum haftası (1083,29gr; 28,31), PDA olmayan kontrol gruptan (1282,74gr; 29,63) daha düşük tespit edilmiştir (doğum ağırlığı için: p<0,0001; doğum haftası için: p<0,0001).Bizim yaptığımız çalışmaya benzer şekilde doğum ağırlığı ve haftası azaldıkça PDA görülme riskinin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (78,84). HooPDA(+) olan hastaların ortalama doğum ağırlığı 1071,18 gr,HooPDA olmayan hastaların ise 1158,00 gr olarak bulunmuş. Her iki grubun doğum ağırlığı ortalamaları anlamlı düzeyde farklı olduğu görülmüştür (p=0.035). Bas suarez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çalışmamızla benzer şekilde HooPDA(+) olan grupta olmayan gruba göre doğum ağırlığı anlamlı derecede düşüktü (85). Yine yaptığımız çalışmada ibuprofen ile kapanan ve kapanmayan vakaların doğum haftası ortalamaları arasında anlamlı düzeyde fark vardı (p=0.009). İbuprofen verilip PDA'nın kapanmadığı hastaların doğum haftasının daha düşük olduğu görüldü.

Patent duktus arteriyozusu olan hastalarda indometazin veya ibuprofen tedavileri kullanılmaktadır. Primer duktal kapanma oranları, ileri derecede prematür infantlarda azalan etki ve yüksek rekürrens oranlarıyla birlikte her iki ilaç için benzerdir(%60-%80).1000 gr altı veya 28 hafta altında doğan infantlarda primer tedavi başarısızlığından sonra ikinci bir kür indometazinle kapanma oranı %44 bulunmuşken, ikinci kür ibuprofen kullanımından sonra %40 olarak bulunmuştur(86,87,88).Bizim çalışmamızda HooPDA'sı olan 216 hastaya oral ibuprofen tedavisi uygulanmış olup 184 (%85,2) hastada kalıcı kapanma gözlendi ve kapanma başarısı literatür ile uyumlu olarak görüldü.

Patent duktus arteriyozusu olan hastalar ile PDA'sı olmayan kontrol grubunun demografik ve klinik risk faktörleri tek değişkenli analizlerde karşılaştırılmıştır. PDA(+) olan grup ve kontrol grubunun cinsiyet ve doğum şekli dağılımları arasında istatistiksel bir fark yoktu (p:0,082, p:0,051).Salmon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak erkek cinsiyetin PDA ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu belirtilmiştir (89).

PDA'lı grupta annede antenatal steroid daha sık kullanıldığı görülmüş olup, bu durum, PDA görülme riskini kontrol grubuna göre anlamlı derecede artırmıştır(p: 0,013).

Klinik risk faktörlerinden bebekte RDS varlığı, sürfaktan kullanımı, MV kullanımı ve sepsis ve preeklampsi PDA ile ilişkili bulunmuştur. Ancak yapılan logistic regresyon analizinde anlamlı bir kat artırımı görülmemiştir. N.Demir ve arkadaşlarının YDYÜ'nde yatan 243 hastada yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak doğum ağırlığı, gastasyonel hafta ve maternal risk faktörleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştı (90). MV uygulanan ve sürfaktan verilen hastalarda PDA'nın daha sık görülmesinin asıl nedeni RDS ile ilgilidir. Respiratuar distres sendromlu hastalarda akciğerlerde PGE2'nin düzeyi yeterli seviyede azaltılamamış olup yüksek PGE2 seviyesi nedeniyle duktusun kapanması engellenmiştir(91). Uraş ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada PDA(+) hastalarda RDS sıklığı (%67) olarak saptanmıştır (92). Terek ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada hemodinamik olarak anlamlı PDA saptananlarda sürfaktan uygulama oranının anlamlı olarak arttığı belirtilmişir (93). Bizim çalışmamızda yer alan vakalar içerisinde PDA(+) olan hastalarda RDS sıklığı (%80) olarak sapt anmıştır ve bu değer, üst sınırlarda tespit edilmiştir.Üst sınırda olmasının sebebinin hastalarımızın 32 hafta altında olması olduğu düşünülmektedir. Benzer mekanizma sepsis içinde geçerli olup sepsisli hastalarda PDA görülme riski artmıştır. Gonzalez ve arkadaşları bakteriyemi sırasında serum PGE2 seviyelerinin yükseldiğini ve bununda preterm yenidoğanlarda duktusun kapanmasının engellenmesinde rol aldığını da belirtmiştir (8).Çalışmamızda benzer şekilde sepsis sıklığı PDA(+) grupta daha sık gözlenmiştir.

PDA yenidoğanlarda kısa, orta ve uzun dönemlerde her zaman komplikasyonları yönüyle göz önünde olmuştur. PDA'ya sebep olan etkenler bir çok araştırmacı tarafından araştırılarak mevcut komplikasyonlar gelişmeden önüne geçilmesi amaçlanmıştır.Bu nedenle ilk kez Echtler ve ark.,trombositler ile duktusun kapanması arasındaki ilişki konusunda bir çalışma yayınlamışlardır (8). Bu çalışmada farelerde doğumdan sonra trombositlerin duktus lümeninde kümelendiği ve konstrükte duktusta trombotik oklüzyonu başlattığı ifade edilmiştir. Bunun

sonucunda duktus arteriyozusun kapanmasında birçok mediatörle birlikte endotelyal hücre hasarlanmasının rol aldığı ve bu sürece trombositlerin katkıda bulunabileceği belirtilmiştir. Ayrıca, trombosit yapışması, toplanması ve kusurlu trombosit biyogenezisi olan yenidoğan farelerde duktal kapanmanın bozulmuş olduğununu belirtmişlerdir. Bunun akabinde klinik bir çalışma yapılmış, 24-30 hafta arası doğan 123 yenidoğan içindeki trombositopenik grupta PDA sıklığı araştırılmış ve trombositopeninin PDA için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.Bu çalışma temel alınarak daha sonra PDA ve trombosit sayısı ilişkisi bir çok çalışmada hedef alınmıştır. Echtler'den sonra Fujioka ve arkadasları 142 prematüre yenidoğan (24-30 doğum haftasında) üzerinde PDA ve trombosit sayısı arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve Echtler'in aksine Japon prematüre yenidoğan popülasyonunda platelet sayısının PDA kapanmasıyla ilişkili olmadığını ve insan yenidoğanlarla karşılaştırıldığında farelerin damar duvarının inceliği yada vasa vasorumun yokluğunun ötesinde DA kapanma mekanizmalarına ilişkin insan ve farelerin arasında fizyolojik farklılıklar olabileceği belirtilmiştir. Sonuç olarakta Japon yenidoğanlarda trombositopeninin PDA'yla ilişkili olmadığı ve Echtler'in çalışmasının klinik yönden şüphe oluşturduğu ve yeni çalışmaların gerekli olduğu belirtilmiştir (94). Bu konuda en geniş çalışma Sallmon ve ark. tarafından 1350 ÇDDA'lı prematüre bebekte retrospektif olarak yapılmıştır. Bu çalışmada PDA için medikal tedavi uygulanan (HoöPDA) hastalar ile tedavi uygulanmayan hastaların trombosit sayıları karşılaştırılmış ve trombosit sayılarının her iki grupta benzer dağılımlarda olduğu belirtilmiştir. Ayrıca yaptıkları ROC analizinde trombosit sayılarının HoöPDA ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir. (%95 GA:0,445-0,528; AUC:0,487) (9).Tüm bu çalışmalar eşliğinde bizde 32 hafta ve altı 463 yenidoğan üzerinde geniş çaplı bir araştırma yaptık. Önce grupları PDA(+) (n:251) ve PDA(-) (n:212) olarak ayırdık. PDA olan gruptaki ortalama trombosit sayısı 210051,79 iken, kontrol grubunda 222716,98 olarak bulundu. Aralarında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p:0,081).Daha sonra PDA olan grup, ekokardiyografik incelemeye göre hemodinamik olarak önemli PDA'sı olanlar [HoöPDA(+)] ve hemodinamik olarak önemli PDA'sı olmayanlar [HoöPDA(-)] olmak üzere iki gruba ayrıldı.251 hastanın 216'sı (%86.1) HoöPDA olarak tespit edildi. HoöPDA olan ve olmayan gruplar arasında trombosit sayıları benzerdi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Hemodinamik

olarak önemli PDA'sı olan hastaların 184'ünde (%85,2) PDA, ibuprofen ile kapandı. İbuprofen ile kapanan ve kapanmayan gruplar arasında da yine trombosit sayıları arasında anlamlı fark yoktu (p:0,087). Dolayısıyla bulgularımız bize gösterdiki Echtler'in çalışmasının aksine PDA ve trombosit sayısı arasında ilişki yoktur.

Bizim çalışmamızın asıl amacı trombosit sayısıyla beraber günümüzde kendine yavaş yavaş yer edinen ve klinikte kullanıma başlanan trombosit kitle indeksi ve PDA arasında ilişki olup olmadığıydı. Günümüzde gereksiz trombosit transfüzyonunu azaltmak için trombosit kitle indeksi (trombosit kitle indeksi(PMI), ortalama trombosit hacmi (MPV) x platelet sayısı/1000) incelenmektedir. Trombosit kitle indeksi, trombosit fonksiyonlarıyla ilgili bilgi vermektedir. Büyük trombositlerin fonksiyonları daha etkili bir trombosit tıkacının oluşmasını sağlamaktadır. Literatürde trombosit sayısı ve PDA ilişkisini inceleyen bir çok geniş çaplı çalışma olmasına rağmen trombosit kitle indeksi ile ilgili nadir çalışma bulunmaktadır. Akar ve arkadaşlarının 32 hafta altında 107 yenidoğan üzerinde yaptıkları çalışmada 77 preterm yenidoğanda PDA spontan kapanmış olup 30 preterm yenidoğanda PDA kapanmamıştı.PDA olan ve olmayan grupta trombosit kitle indeksi açısından anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir (p:0,753). Bizim yaptığımız çalışmada PDA olan (n:251) ve olmayan (n:212) hastalar kıyaslandığında PDA olan grupta trombosit kitle indeksi 1684806,77 iken, kontrol grubunda 1749046,70 olarak bulundu ve yine bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p:0,127) (Tablo11).

Tablo 11. PDA'lı ve kontrol grubundaki hastaların Trombosit Kitle İndeklerinin karşılaştırılması

Numerik veriler	PDA olan grup ortalaması (n:251)	Kontrol grubu ortalaması(n:212)	P
Trombosit kitle indeksi	1684806,77	1749046,70	0,127

Yine çalışmamızın devamında HoöPDA olan ve olmayan gruplar arasında TKİ, MPV ve PDW ortalamaları açısından anlamlı fark olmadığı bulundu (Tablo 12).

Tablo 12. Hemodinamik olarak önemli PDA olan ve olmayan grupların Trombosit Kitle İndeklerinin karşılaştırılması

Numerik veriler	PDA olan grup ortalaması (n:251)	Kontrol grubu ortalaması(n:212)	P
Trombosit kitle indeksi	1684806,77	1749046,70	0,127

Hemodinamik olarak önemli PDA'sı olan hastaların 184'ünde (%85.2) PDA, ibuprofen ile kapanmıştır. İbuprofen ile kapanan ve kapanmayan gruplar arasında TKİ ortalamaları açısından anlamlı düzeyde fark vardır (p:0.028).Ancak yapılan lojistik regresyon analizinde anlamlı bir kat artırımı saptanmamıştır.**(Tablo 13).**

Tablo 13. İbuprofen verilip PDA'nın kapanan ve kapanmayan grupların Trombosit Kitle İndeklerininkarşılaştırılması

Numerik veriler	İbuprofen verilip PDA'nın kapandığı grup ortalaması (n:184)	İbuprofen verilip PDA'nın kapanmadığı grup ortalaması (n:32)	P
Trombosit kitle indeksi	1645892,93	1997937,50	**0,028**

Çalışmamızda, ibuprofen verilip PDA'nın kapandığı gruptaki trombosit kitle indeksi kapanmayan gruptan daha düşük tespit edilmiştir. Bu konu ile ilgili yeni çalışmalara ihitiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Doğum haftası ve doğum ağırlığı PDA olan grupta anlamlı derecede düşük olarak bulundu.

2. HOÖPDA olan ve olmayan vakaların doğum ağırlığı ortalamaları anlamlı düzeyde farklıydı. HOÖPDA olan grupta daha düşüktü

3. İbuprofen ile kapanan ve kapanmayan vakalar karşılaştırıldığında doğum haftası ortalamaları arasında anlamlı düzeyde fark vardı. İbuprofen verilip PDA'nın kapanmadığı grupta doğum haftası ortalaması daha düşüktü

4. PDA'lı grupta antenatal steroid kullanımı daha sık görülmüş olup, yapılan logistik regresyon analizinde PDA görülme riskini kontrol grubuna göre anlamlı derecede artırmamıştır.

5. Klinik risk faktörlerinden bebekte RDS varlığı, sürfaktan kullanımı, MV kullanımı, sepsis ve preeklampsi PDA ile ilişkili bulunmuştur

6. Trombosit kitle indeksi, Trombosit sayısı, mpv ve PDW, PDA sıklığı üzerinde herhangi bir etkiye sahip değildi.

7. HOÖPDA olan ve olmayan gruplar arasında TKİ, ortalama trombosit sayısı, MPV ve PDW ortalamaları açısından anlamlı fark yoktu.

8. HOÖPDA olan ve olmayan vakaların demografik özelliklerine göre karşılaştırıldığında surfaktan kullanımı, preeklampsi),sepsis ve rds HOÖPDA olan grupta anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü.

9. İbuprofen ile kapanan ve kapanmayan gruplar arasında Trombosit kitle indeksi ortalamaları açısından anlamlı düzeyde fark tespit edildi. İbuprofen verilip PDA' nın kapanmadığı grupta Trombosit kitle indeksi daha yüksek bulundu.

10. Çalışmamızın sonucunda tespit ettiğimiz PDA olan ve kontrol grubu arasında Trombosit kitle indeksi açısından fark olmaması ve İbuprofen verilip PDA' nın kapanmadığı grupta Trombosit kitle indeksi'nin daha yüksek olması nedeniyle bu alandaki çalışmaların daha çok trombosit fonksiyonlarını bozan faktörler üzerinde yoğunlaşması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. WHO, March of Dimes, Partnership for Maternal, Newborn & Child Health, Save the Children. Born too soon: the global action report on preterm birth. www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/born_too_soon/en/ (Accessed on May 04, 2012).

2. Hamilton BE, Hoyert DL, Martin JA, et al. Annual summary of vital statistics: 2010-2011. Pediatrics 2013; 131:548.

3. Mathews TJ, Mac Dorman MF. Infant mortality statistics from the 2009 period linked birth/infant death data set. National Vital Statistics Reports 2013;61:1.

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

5. 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;126:443–56.

6. Clyman RI. Ibuprofen and patent ductus arteriosus. N Engl J Med 2000;343: 728–30.

7. Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. Pediatrics 2010;125:1020–30.

8. Echtler K, Stark K, Lorenz M, et al. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. Nat Med. 2010;16:75–82

9. Sallmon H, Weber SC, Hüning B, Stein A, Horn PA, Boris C. et al: Thrombocytopenia in the First 24 Hours After Birth and Incidence of Patent Ductus Arteriosus, Pediatrics 2012;130:e623.

10. Christensen RD. Platelet transfusion in the neonatal intensive careunit: benefits, risks, alternatives. Neonatology 2011;100:311–18.

11. Von Lindern JS, van den Bruele T, Lopriore E, Walther FJ.Thrombocytopenia in neonates and the risk of intraventricularhemorrhage: a retrospective cohort study. BMC Pediatr 2011;11: 11–16.

12. Mandy GT. Incidence and mortality of the prematüre infant. In: Kim MS, Weisman LE,(eds).http://www.uptodate.com/contents/incidence and mortality of the prematüre infant. UpToDate: Waltham MA, 2014.

13. Neyzi O. Pediatri. Ankara: Nobel Kitapevleri 2002:326-40.

14.Can G, Coban A, İnce Z. Yenidoğan ve Hastalıkları. Neyzi 0, Ertuğrul T, eds. Pediatri. İstanbul: Nobel Kitapevleri 2002:296-431.

15.Öztürk M.A. (edt), Güneş T. Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerin Erken Değerlendirilmesi Türkiye Klinikleri Yenidoğan Acilleri Özel Sayısı; 2(7): 684-689, 2004.

16. Çiçek N, Vitrinel A, Cömert S, Erdağ G, Aksoy F, Akın Y. Prematüre Bebeklerin İzlem Sonuçları. Türk Pediatri Arşivi 2005;40:33-8.

17. Altuncu E, Bezen D, Kesikminare M, Kavuncuoğlu S, Aldemir E, Özbek S. Bir yıllık kısa dönem doğumhane sonuçları. 13. Ulusal Neonatoloji Kongresi (UNEKO- 13) ve Yenidoğan Hemşireliği Kongresi Kayseri. Kongre kitabı 2005:293.

18. Ambalavanan N, Carlo WA. Bronchopulmonary dysplasia: newinsights. Clin Perinatol 2004;31:613-28.

19. Stoll BJ, Kliegman RM. TheFetus and the Neonatal Infant in "Nelson textbok of pediatrics". Ed. Behrman RE, Kiegman RM, JensonHB. 18th edition. W.B. SaundersCompany U.S.A 671-703, 728-750. 2007.

20. Rodriguez RJ, Martin RJ, Fanaroff AA. Respiratory distress syndrome an ditsmanagement. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. Fanaroff and Martin's Neonatal- PerinatalMedicine: Diseases of theFetusandInfant. 7th Ed. St. Louis, MO: Mosby; 2002:1001–11.

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

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

23. Clark M, Clark LS. Thegenetics of neonatal respiratory disease. Semin Fetal Neonatal Med 2005;10:271-82.

24. Dogramaci İ. Yenidoğan ölümleri, Yurdakök M, Erdem G, eds.Türk Neonatoloj Derneği. Neonatoloji. 2003;3-5.

25. William E. Hathaway, Jessie R. Groothuis. Thepreterminfant CURRENT Pediatric Diagnosis & Treatment. 6th Ed. Mosby,StLuis-U.S.A 1997:71-85

26. Hansen T, Corbet A. Control of breathing. In: Taeusch, H.W, Ballard RA eds. Avery's Diseases of the Newborn. 7 th Ed. Philadelphia WB Saunders 1998:552-61.

27. Tekinalp G, Can G, İnce Z. Prematürite sorunları bakım izlem ilkeleri. Türkiye milli pediatri derneği Temel Pediatri 2010; 471-508.

28. Davis MJ, Rosenfeld WN. Chronic Lung Disease. In Avery GB, Fletcher AM, Macdonald MG, eds. Neonatology Pathophysiology and management of the Newborn. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkıns1999;509-31

29. Greenough A, Roberton NRC. Respiratory Distres Syndrome. In Greenough A, Milner AD, Roberton NRC, eds. Neonatal Respiratory Disorders. 1st Ed. Arnold, The Hodder Headline Group, London, 1996;238-79.

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

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

32. Jobe A: Thenew BPD: an arrest of lung development, Pediatr Res 1999;46:6.

33. Cotton RB, Lindstrom DP, Stahlman MT. Early prediction of symptomatic patent ductus arteriosus from perinatal risk factors: a discriminant analysis model. Acta PaediatrScand 1981;70:723-7.

34. Tin W, Wiswell TE. Drugtherapies in broncopulmonary dysplasia debunking the mythts. Semin Fetal Neonatal Med 2009;14:383-90.

35. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intak efor preventing morbidity ve mortality in preterminfants. Cochrane Database SystRev 2008; CD000503.

36. Türkiye'de yenidoğan bakım ünitelerinde mortalite oranları 2004. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni 2004;10:10-4.

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

38. Bernstein D. Developmentalbiology of cardiovaskulersystem. InBehrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (edts) Nelson Textbook of Pediatrics (17th ed) W.B. Saunders Company Philedelphia London New York St Louis Sydney Toronto 1475-1511.

39. Yenidoğan Hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T (ed). Pediatri (3.baskı).İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd, 2000: 295-444.

40. Bouayad A, Characterization of PGE2 receptors in fetal and newborn Jamb ductus arteriyozus. Am JPhysiol Heart CircPhysiol 200; 280: 2342-9.

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

42. Kittemran JA, Edmunds LH, Gregory GA. Patent duktusarteriyozus in prematüre infants: incidence, relationtopulmonarydiseaseandmanagement. N Engl J Med 1972; 287: 473-7.

43. Heymann MA, Rudolph AM. Control of theductusarteriyozus. PhysiolRev I975; 55: 23-24

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

45. Coceani F. Ductusarteriyozus: Involvement of thesarcolemmalcytochrome P-450 in 02 constriction. Can J PhysiolPharmacol 1989; 67: 1448-50.

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

47. Crichton CA, Smith GC, Smith GL. Alpha-Toxin-permeabilised rabbit fetal ductus arteriyozus is more sensitiveto Ca+2 than aorta or main pulmonaryartery. CardiovascRes 1997; 33: 223-9.

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

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

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

51. Clyman RI, Mauray F, Roman C et all: Effects of antenatal glucocorticoid adın inistration on ductus arteriosus of preterm lambs. Am J Physiol 1981; 241: 415-20.

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

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

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

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

56. Moss and Adams heart diesans in infants 2001; pp1226-1241.

57. Evans N, Malcolm G, Osborn D et al: Diagnosis of patent ductus arteriosus in preterm infants. Neoreviews 2004; 5: e86-e97

58. Park MK. The pediatric cardiology pharmacopoeia. Pediatric Cardiology for Practitioners 2009; 115: 826-877.

59. Bernstein D. Developmental biology of cardiovaskuler system. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (edts) Nelson Textbook of Pediatrics(17th ed) W.B. Saunders Company Philedelphia London New York St Louis Sydney Toronto 1475-1511.

60. Park MK. The pediatric cardiology pharmacopoeia. Pediatric Cardiology for Practitioners 2009; 115: 826-877

61. Swischuk LE: Imaging of the Newborn Infant and Young Child. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997, pp 234–236.

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

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

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

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

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

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

69. Sola-Vishner M, Saxonhouse MA, Brown RE. Neonatal thrombocytopenia: What we do and dont know. Early Hum Dev. 2008; 84: 499–506.

70. Roberts I, Stanworth S, Murray NA. Thrombocytopenia in the neonate. Blood Rev. 2008; 22: 173-186.

71. Sola MC, Rimsza LM. Mechanims underlying thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit. Acta Pediatrica Suppl. 2002;12: 35-41

72. Sola-Visner M, Sallmon H, Brown R. New insights into the mechanisms of nonimmune thrombocytopenia in neonates. Semin Perinatol. 2009;33: 43-51.

73. Murray NA, Roberts IA. Circulating megakaryocytes and their progenitors in early thrombocytopenia in preterm neonates. Pediatr Res. 1996;40: 112-9.

74. Watts TL, Roberts IAG. Hematoligical abnormalities in the growth-restricted infant. Semin Neonataol. 1999;4: 41-54.

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

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

77. HoffmanJI, KaplanS.Theincidenceofcongenital heart disease. J Am Coll Cardiol. 2002;39(12):1890–1900

78. Investigators of the Vermont-Oxford Trials Network Database Project. The Vermont Oxford Trials Network: very low birth weight outcomes for 1990. Pediatrics. 1993;91(3):540–545

79. Mercier CE, Dunn MS, Ferrelli KR, Howard DB, Soll RF; Vermont Oxford Network ELBW Infant Follow-Up Study Group. Neurodevelopmental Outcome of Extremely Low Birth Weight Infants from the Vermont Oxford Network: 1998– 2003. Neonatology 2010;97:329-38.

80. Waal CG, Kuperus NW, Goudoever JB, Walther FJ. Mortality, neonatal morbidity and two year follow-up of extremely preterm infants born in the Netherlands in 2007. PLoS ONE 7; e41302.

81. Yurttutan S, Özdemir R, Sandal G et all. Demographic characteristics and short term follow up outcomes of extremely low birth weight infants. Turkish J. Pediatr 2011;5:208-13

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

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

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

85. Bas suarez,Parry G, Tucker J, Tarnow-Mordi W; Group UKNSSC: CRIB II: an update of the clinical risk index for babies score. Lancet 2003; 361: 1789–1791.

86. Koch J, Hensley G, Roy L et all: Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. Pediatrics. 2006;117(4): 1113–1121

87. Weiss H, Cooper B, Brook M, Schlueter M, Clyman R. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closurewith indomethacin. JPediatr. 1995;127(3):466–471

88. Van OvermeireB, SmetsK, LecoutereD, et all. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. NEnglJ Med.2000;343(10):674–681

89. Hannes Sallmon, Sven C. Weber, Britta Hüning, Anja Stein, Peter A. Horn, Boris C. Metze, Christof Dame, Christoph Bührer, Ursula Felderhoff-Müser, Georg Hansmann and Petra Koehne Pediatrics 2012;130;e623 originally published online August 6, 2012 DOI: 10.1542/peds.2012-0499

90. Demir N ,Peker E,Ece İ et all :The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, DOI:10.3109/14767058.2015.1067296

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

92. Uraş N,Ödem E,Kırmem Ö ve arkadaşları ; Preterm Bebeklerde Patent Duktus Arteriyozusun Enteral ibuprofen ile Tedavisi. Yeni Tıp Derigisi 2007; 24: 164-167.

93. Terek D, Ayık F, Köroğlu Ö. Ligation of Patent Ductus Arteriosus in the Neonatal Intensive Care Unit Ege pediatri bülteni 2009, 16: 165-169.

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