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

PREMATÜRE BEBEKLERDE PATENT DUKTUS ARTERİYOZUS TEDAVİSİ İÇİN VERİLEN ENTERAL İBUPROFENİN HER DOZ SONRASINDA ETKİNLİĞİNİN BELİRLENMESİ

Uz. Dr. İrfan Oğuz ŞAHİN

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Haşim OLGUN

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

ERZURUM 2013

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**
TEŞEKKÜR ..... **ii**
ÖZET ..... **iii**
ABSTRACT ..... **iv**
KISALTMA VE SİMGELER DİZİNİ ..... **v**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vi**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **vii**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Prematürite 4
2.1.1. Prematüre Bebeğin Sorunları 4
2.1.1.1.Anemi 4
2.1.1.2. Respiratuvar Distres Sendromu 4
2.1.1.3. Apne 5
2.1.1.4. Prematüre retinopatisi 5
2.1.1.5.Nekrotizan enterokolit 6
2.1.1.6. İntraventriküler kanama 6
2.2. Patent Duktus Arteriyozus 7
2.2.1. Tanım 7
2.2.2. Tarihçe 8
2.2.3. İnsidans 8
2.2.4. Cinsiyet 8
2.2.5. Gestasvonel yaş ve doğum ağırlığı 8
2.2.6. PDA Genetiği 9
2.2.7. Etiyoloji 9
2.2.8. Embriyoloji, Anatomi ve Histoloji 10
2.2.9. Fizyoloji 12
2.2.10. Doğum Sonrasında PDA'nın Kapanması 12
2.2.10.1. Fonksiyonel Kapanma 12
2.2.10.2. Anatomik Kapanma 14
2.2.11. Prematüre bebeklerdeki farklılıklar 15
2.2.12. PDA Patofizyolojisi 16

2.2.12.1. Hemodinami 17
2.2.12.2. Klinik ve Patofizyoloji 18
2.2.12.2.A. İzole PDA Kliniği 18
2.2.11.2.B. Prematüre bebekte PDA 19
2.2.13. Tanı 21
2.2.13.1. Fizik Muayene 21
2.2.13.2. Elektrokardiyografi 22
2.2.13.3. Göğüs radyografisi 22
2.2.13.4. Ekokardiyografi 23
2.2.13.5. Kardiyak Kateterizasyon 25
2.2.13.6. Radyonükleid Anjiyografi 26
2.2.13.7. Manyetik Rezonans ve Bilgisayarlı Tomografi ile Görüntüleme Metodları . 26
2.2.13.8. Beyin Natriüretik Peptidler 27
2.2.14. Ek Kardiyovasküler Patolojiler 27
2.2.15. Ayırıcı Tanı 28
2.2.16. Komplikasyonlar 29
2.2.17. Tedavi 29
2.2.17.1. Medikal Destek Tedavisi 30
2.2.17.2. Medikal Farmakolojik Kapatma 31
2.2.17.2.A. İndometazin 32
2.2.17.2.B. İbuprofen 33
2.2.17.2.C. Nitrik Oksit Sentetaz İnhibitörü 34
2.2.17.3. Cerrahi Tedavi 34
2.2.17.4. Transkateter Girişimler 35
2.2.18. Mortalite 37

3. GEREÇ ve YÖNTEM 38
3.1. Verilerin İstatistiksel Analizi 40
4. BULGULAR 41
5. TARTIŞMA 54
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 61
7. KAYNAKLAR 63
8. EKLER 76

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 12.08.2011 tarih ve 559 sayılı yazısı ile '**Prematüre bebeklerde patent duktus arteriyozus tedavisi için verilen enteral ibuprofenin her doz sonrasında etkinliğinin belirlenmesi**' adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. İrfan Oğuz ŞAHİN tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş ve 18.08.2011 tarih ve 7 nolu oturumunun 19 nolu kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür. Çalışma Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nca 22.10.2013 tarih ve 6 nolu oturumunun 39 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Başta sevgili babam eşim annem kıymetli hocalarım Prof.Dr. Naci Ceviz ve Doç.Dr. Haşim Olgun olmak üzere uzmanlık eğitimime katkıda bulunan herkese teşekkür ederim.

ÖZET

Prematüre Bebeklerde Patent Duktus Arteriyozus Tedavisi İçin Verilen Enteral İbuprofenin Her Doz Sonrasında Etkinliğinin Belirlenmesi

Prematüre bebeklerde hemodinamik olarak önemli patent duktus arteriyozusun (PDA) ciddi morbidite riski nedeniyle kapatılması gerekmektedir. Cerrahi ve indometazin ile medikal tedaviye göre daha masum görünmekle birlikte enteral ibuprofen tamamen zararsız değildir.

Çalışmamızın amacı, PDA kapatılması için enteral ibuprofen verilen prematürelerde klinik ve ekokardiyografik değerlendirmenin her doz sonrası yapılarak kapanma saptandıktan sonra gereksiz doz verilmesinin önlenmesi ve ilaç yan etkilerinin en aza indirilmesidir.

Hemodinamik olarak önemli PDA tanısı alarak enteral ibuprofen tedavisi verilen 33 hafta ve altındaki 60 prematüre bebek çalışmaya alındı. Aynı zamanda tedavi verilmeksizin PDA'nın kendiliğinden kapandığı vakalar takip edildi. İbuprofen nazogastrik sondayla ilk doz 10 mg/kg, takip eden iki doz 24'er saat ara ile 5mg/kg olacak şekilde verildi. Her doz sonrası ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Patent duktus arteriyozusun kapandığının tespit edilmesi durumunda tedavi kesildi. İbuprofen tedavisi ile PDA'sının kapatılan hastalar rekanalizasyon yönünden izlendi. Kapanmanın gerçekleşmediği hastalarda komplikasyon olmaması durumunda tedavi devam ettirildi.

Kapanma oranları ilk dozdan sonra %29,3, ikinci dozdan sonra %32,7 ve üçüncü dozdan sonra %22,4 olarak saptandı. Birinci kürden sonra kapanma oranı %84,4 olarak bulundu. Rekanalizasyon oranı ilk dozdan sonra %3,3, ikinci dozdan sonra %1,6, üçüncü dozdan sonra %1,6 idi. İbuprofen ilişkili komplikasyonlar çok nadir olarak görüldü. Bu komplikasyonlar çok hafifti ve kısa sürede kendiliğinden düzeldi.

Çalışmamızda ekokardiyografi kontrolleri kür sonları yerine her doz sonrası yapılarak gereksiz ilaç alımı engellendi. İlk üç dozda yüksek oranda PDA kapanmasının saptanması (ağırlıklı olarak bir ve ikinci dozdan sonra), her doz sonrasında ekokardiyografi kontrolü ile gereksiz ilaç maruziyetini dolayısıyla ilaç yan etkilerini en aza indirilebilir. Çalışmamız bu bağlamda yeni bir tedavi yaklaşımına katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler: Patent duktus arteriyozus, prematürite, ibuprofen, ekokardiyografi, günlük kontrol

ABSTRACT

Efficiency of Enteral Ibuprofen For Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants

Hemodynamically significant patent ductus arteriosus (PDA) in premature infants must be closed due to the risk of serious morbidities. Enteral ibuprofen looks innocent compared with surgery and indomethasine but is not completely harmless.

The aim of the study is to avoid any unnecessary doses to minimize side effects of medication, by clinical and echocardiographic evaluation performed after each dose of enteral ibuprofen adminestered for PDA closure.

Sixty premature infants (≤33 week) who have hemodynamically significant PDA included in the study and treated with enteral ibuprofen Also the cases which PDA spontaneously closed followed up. Ibuprofen was given as doses which first doses 10 mg/kg and then 5mg/kg following with 24 hour interval via nasogastric tube. Echocardiographic examination was performed after 24 hour of each doses. Treatment was stopped when the PDA is closed. Patients whose PDAs closed with ibuprofen treatment were followed in terms of recanalization. Treatment was continued in the absence of complications and if PDA wasn't closed.

The rate of closure were after the first dose 29.3%, second doses 32.7% and third doses 22.4%. After the first course rate of closure was 84.4%. Recanalization rates were 3.3% after the first dose, 1.6% after the second dose and 1.6% after the third dose. There were established very rare complications associated with ibuprofen. These complications were fairly mild and improved spontaneously in a short time.

In our study, unnecessary drug intake is precluded by performing echocardiography after each doses. Echocardiography control for PDA after each doses can minimize unnecessary drug exposure and side effects wherefore closure is achieved at high rate with the first three doses, predominantly after the first and second doses. Our study can contribute to a new therapeutic approach thence.

Keywords: Patent ductus arteriosus, prematurity, ibuprofen, echocardiography, daily control.

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

DA. Duktus arteriyozus

PDA. Patent duktus arteriyozus

PG. Prostoglandin

İVK. İntraventriküler kanama

NEK. Nekrotizan enterokolit

PVR. Pulmoner vasküler rezistans

COX. Siklooksijenaz

DDA. Düşük doğum ağırlıklı

ÇDDA. Çok düşük doğum ağırlıklı

ADDA. Aşırı düşük doğum ağırlıklı

RDS. Respiratuvar Distres Sendromu

ROP. Prematüre retinopatisi

BPD. Bronkopulmoner displazi

EKO. Ekokardiyografı

EKG. Elektrokardiyografi

BNP. Beyin natriüretik peptid

ADO. Amplatzer duktal oklüder

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Patent Duktus Arteriyozus 7
Şekil 2. PDA'nın Ekokardiyografi İle Görüntülenmesi 23
Şekil 3. PDA Akım Paternleri 25
Şekil 4. PDA'nın Kateterizasyon ile Görüntülenmesi 26
Şekil 5. Manyetik Rezonans Ve Bilgisayarlı Tomografi İle PDA Görüntülenmesi 27
Şekil 6. Cerrahi Olarak PDA Kapatılması 35
Şekil 7. Transkateter Metod ile PDA Kapatılması 35
Şekil 8. PDA'nın Anjiyografik Tiplendirilmesi 36

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Postnatal Yaş İle PDA Sıklığı (%)..... 9
Tablo 2. PDA Etiyolojisi 10
Tablo 3. Duktus Arteriyozusun Komşu Arteriyel Yapılardan Histolojik Farkları 11
Tablo 4. Ayırıcı Tanı Gereken Diğer Kardiyovasküler Patolojiler 28
Tablo 5. PDA Komplikasyonları 30
Tablo 6. Olguların Demografik Özellikleri 43
Tablo 7. Olguların Klinik Özellikleri 43
Tablo 8. PDA'nın Kalıcı Olarak Kapanmasını Sağlayan Toplam İbuprofen Dozu 44
Tablo 9. Rekanalizasyon Görülen Hastalar 45
Tablo 10. Enteral İbuprofen İle Tedavinin Başarılı Olduğu ve Başarısız Olduğu Olguların Özelliklerinin Dağılımı 45
Tablo 11. İbuprofen İle Tedavinin Başarılı Olduğu ve Başarısız Olduğu Olguların Özelliklerinin Dağılımı 46
Tablo 12. Enteral İbuprofen İle PDA Kapanmasının PDA Çapı İle İlişkisi 47
Tablo 13. PDA'nın Kendiliğinden Kapandığı ve Tedavi İle Kapandığı Hastalarda PDA Çapı ve Aort/Sol Atriyum Oranları 47
Tablo 14. İhtiyaç Duyulan Doz Sayısına Göre Özelliklerin Dağılımı 48
Tablo 15. İhtiyaç duyulan İbuprofen Dozu Sayısına Göre Özelliklerin Dağılımı 48
Tablo 16. İhtiyaç Duyulan Toplam İbuprofen Dozu Sayısı İle Olguların Özellikleri .. 49
Tablo 17. İhtiyaç Duyulan Toplam İbuprofen Dozu Sayısı İle Olguların O2 İhtiyacının Karşılaştırılması 50
Tablo 18. Olguların Tedavi Öncesinde ve Sırasında Ortalama Sıvı Alım (ml/kg/gün) ve Ortalama İdrar Çıkışı (ml/kg/st) Miktarları 51
Tablo 19. Çalışma Grubunda Gözlenen Komplikasyonlar 51
Tablo 20. Komplikasyon Gözlenen Hastaların Özellikleri 52
Tablo 21. Komplikasyon Gözlenen Hastaların Özellikleri 52
Tablo 22. Verilen Doz Sayısına Göre Komplikasyon Sıklığı 53
Tablo 23. PDA Kapatılması İçin Enteral İbuprofen Verilen Prematürelerde Görülen Komplikasyonlar ve İlgili Yayınlar 58

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Duktus arteriyozus (DA) normal fötal dolaşımda pulmoner arterdeki daha az oksijenlenmiş kanı inen aortaya ve sonra da oksijenlenmek üzere plasentaya aktaran anatomik bir yapıdır. Patent duktus arteriyozus (PDA) ise doğumdan sonra duktus arteriyozusun açık kalmasını ifade eder ve prematüre bebeklerde oldukça sık karşılaşılan bir sorundur. Doğumdan sonra akciğerlerin havalanarak genişlemesi ile arteriyel oksijen saturasyonunun artması, plasentanın ortadan kalkması ve pulmoner kan akımındaki artış ile prostoglandin (PG) E_2 seviyesinin düşmesi duktus arteriyozusun konstrükte olarak kapanmasını sağlar. Ancak prematüre bebeklerde PG düzeyinin daha uzun süre yüksek kalması ve duktal dokunun oksijene hassasiyetinin az olması duktus arteriyozusun açık kalmasına neden olur (1,2). Patent duktus arteriyozus, soldan sağa şanta neden olarak intraventriküler kanama (İVK), nekrotizan enterokolit (NEK), kronik akciğer hastalığına neden olarak ölüm sıklığını artırabilir. Ayrıca pulmoner vasküler düz kasların prematüre bebeklerde iyi gelişmemiş olması pulmoner vasküler rezistansın daha çabuk düşmesine, böylece soldan sağa şantın ve konjestif kalp yetersizliğinin erkenden gelişmesine neden olur.

Prematüre bebeklerde PDA'nın erken dönemde saptanması, hemodinamik olarak önemli olup olmadığının değerlendirilmesi önemlidir. Ekokardiyografi (EKO) PDA'nın anatomik yapısının ve hemodinamik öneminin belirlenmesinde en önemli araçtır (3).

Hemodinamik olarak önemli derecede sol sağ şantı olan prematüre bebeklerde PDA ciddi morbiditeye neden olduğu için medikal ya da cerrahi yollarla kapatılması gerekmektedir (4). Patent duktus arteriyozusun medikal yolla kapatılması için siklooksijenaz (COX) inhibitörleri (indometazin ve ibuprofen) kullanılmaktadır. İbuprofenin hem intravenöz formu hem de enteral formu bu amaçla kullanılabilir ve genel eğilim kürler halinde tedavinin verilmesidir. Bir kür tedavisi de üç gün boyunca sırasıyla (10-5-5 mg/kg/gün) tek doz ibuprofen verilmesinden oluşmaktadır. Üç gün boyunca enteral yolla ibuprofen verilmesi (bir kür) uygulanan tedavi yöntemlerinden biridir. Uygulanan diğer tedavi yöntemlerine göre daha düşük sıklıkta olduğu bildirilse de bu tedavi yönteminde de yan etkiler oluştuğu bildirilmiştir (5).

Teknolojideki ilerlemeler, ekipman yeterliliği, donanımlı hekim sayısının artması ile prematüre bebeklerin bu tedavi süresince sıkça ekokardiyografik değerlendirilmesi, ve böylece PDA kapandıktan sonra gereksiz dozların önlenmesi makul bir yaklaşım olarak görünmektedir (6). Ülkemizde ekokardiyografik muayenenin ucuz, kolay ve ulaşılabilir olması nedeniyle bu inceleme yöntemi tarafımızdan da sıkça başvurulan bir tetkiktir.

Çalışmamızda, yenidoğan ünitesinde tetkik ve tedavi edilirken PDA tanısı alan ve PDA'nın hemodinamik olarak önemli olduğu düşünülen prematüre bebeklere enteral yolla ibuprofen tedavisi verildi. İlaç yan etkisini en aza indirmek için daha yaygın bir uygulama olan her kürden sonra ekokardiyografik inceleme yerine her dozdan sonra ekokardiyografik inceleme yapıldı. PDA'nın kapanmasında ilacın etkinliği her doz sonrasında değerlendirilirken ilaç yan etkileri araştırıldı. İbuprofenin yan etkilerini en aza indirebilecek ucuz, etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneğinin geliştirlmesine katkı sağlanması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Prematürite

Normal gebelik (gestasyon) süresi, annenin son adet kanamasının ilk gününden doğuma kadar geçen süredir. Bu süre normalde 38 ile 42 hafta arasındadır. Otuz yedi haftayı tamamlamadan doğan bebekler preterm veya prematüre olarak kabul edilirler (7). Günümüzde, prematüre doğum sıklığı % 10-12 olarak bildirilmektedir. Preterm doğumun fötus, plasenta, uterus, anne ile ilgili nedenleri olabileceği gibi bir bölümünde de neden belirlenemez. Prematüre bebekler yenidoğan birimlerinin en önemli ve problemli hasta grubunu oluşturmaktadırlar (8).

Yenidoğanlar, özel bakım gereksinimlerini de gösterecek şekilde, doğum ağırlığına göre düşük doğum ağırlıklı (DDA) (<2500 gr), çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) (<1500 gr), aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) (<1000 gr) ve gestasyon yaşlarına göre (24-31 hafta ileri derecede prematüre, 32-36 hafta orta derecede prematüre, 37 hafta sınırda prematüre) gruplandırılırlar (9).

Gelişmiş ülkelerde düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların yaklaşık % 70'i prematüre, %30'u term bebeklerdir (9). Benzer şekilde 2500 gram üzerinde ki bebekler de prematüre olabilirler. Prematüre bebeğin uygun değerlendirilmesi için gestasyon yaşının ve doğum ağırlığının mutlaka birlikte değerlendirilmesi gereklidir.

Gestasyon yaşı; güvenilir son adet tarihi, ultrasonografi ve yeni Ballard sistemi ile tespit edilebilmektedir. Yeni Ballard sistemi, altı fiziki ve altı nörolojik kriter ile yapılan, doğruluğu ve uygulanabilirliği kabul edilmiş bir metoddur (10).

Güncel tıp yaklaşımları erken doğum oranını daha iyi beslenme, sık doğumların önlenmesi, anne sağlığının düzeltilmesi, sosyoekonomik ve sosyokültürel yapının iyileştirilmesi, gebelik süresince çok iyi izlem gibi yollar ile azaltmaya çalışmaktadır.

Diğer yandan yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler çoğul gebelikler ve prematüre bebeklerin doğum oranını artırmaktadır (11). Preterm doğumlarda olumsuz olayların daha kolay denetlenebilmesi açısından doğumun sezeryanla yaptırılması yönünde genel bir eğilim oluşmuştur (9). Ayrıca, preterm doğumlar sonrasında en iyi şartlarla tıbbi bakım sağlanmaktadır. Neonatolojideki gelişmeler, bilgi deneyim ve

teknik olanakların artması ile önceleri 28 olan viabilite sınırı 24 haftaya, hatta son yıllarda 21 haftaya kadar düşmüştür (12). Prematüre bir bebeğin yaşama şansı 32. haftadan sonra %96, 28. haftada %77, 25.haftada %55'dir (13,14).

Sonuç olarak yenidoğan servislerinde morbidite ve mortalite yönünden prematüre bebeklerin ağırlığı yerini korumaktadır. Bu durum, prematüreliğin getirdiği ölüm ve hastalıkların daha dikkatli incelenmesini gerektirmektedir.

2.1.1. Prematüre Bebeğin Sorunları

Bebeğin immatürasyonu arttıkça erken doğumla ilgili sorunlar artar (15).

2.1.1.1.Anemi

Prematüre anemisi eritrosit yaşam süresinin kısa olması, hızlı büyüme ile birlikte kan hacminin hızlı artışı ve laboratuvar testleri için sık kan örnekleri alınması gibi nedenlere bağlı olarak gelişir.

2.1.1.2. Respiratuvar Distres Sendromu (RDS)

Günümüzde prematüre bebeklerin en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden birisi RDS'dir. Dispne, taşipne ve ekspiratuvar inleme ile karakterize olan ve doğum sonrası ilk 4- 6 saat içinde ortaya çıkan akut bir tablodur.

Respiratuvar distres sendromunun esas nedeni terminal hava yollarındaki sürfaktan eksikliğidir. Sürfaktan eksikliği ekspirasyonda alveollerin kollabe olmasına neden olur.

Sürfaktan eksikliği, sürfaktan sentezi için gerekli enzimlerin olgunlaşamamasına (prematürelik) ve sürfaktan yapan tip II pnömositlerin işlevlerinin bozulmasına bağlıdır. Hipotermi ve perfüzyon bozukluğu da sürfaktan düzeyini ve işlevlerini yakından etkiler. Akciğerlerdeki zedelenme nedeniyle alveole geçen plazma, sürfaktanın inaktive olmasına yol açar (17).

Respiratuvar distres sendromunun sıklığını belirleyen en önemli faktör prematüre doğum oranıdır. Gestasyon yaşı 26-28 hafta olanların %50'sinde, 30-31 hafta olanların ise %20-30'unda RDS gelişir.

Bebeğin kendi sürfaktanını yapmaya başlamasıyla (36-48. saatlerde) hastalığın seyri hafifler. Komplike olmayan RDS vakalarında 3-5 günde düzelme olur. Spontan diürez, periferal ödemin ve oksijen gereksiniminin azalması düzelme işaretleridir. Ağır RDS'li vakaların küçük bir kısmı doğumdan sonra 5-7 günde pulmoner kanama, İVK veya pulmoner hava kaçakları (interstisyel amfizem, pnömotoraks) ile kaybedilir.

Prematüre bebekleri RDS'den korumanın en önemli yolu perinatal hipoksinin önlenmesidir. Son yıllarda genel kabul gören yaklaşım fötal monitörizasyon (non-stres testi) ile yakın izlem, uygun zamanda antenatal steroid verilmesi, hipoksi şüphesinde bebeğin doğurtulmasıdır.

2.1.1.3. Apne

Apne, 20 saniye üzerinde solunumun duraklaması ya da daha kısa süreli durması ile birlikte bradikardi (<80 atım/dk) ve/veya siyanozun olması (SpO_2 <%80) şeklinde tanımlanır. Prematürelerde solunum merkezi immatürasyonuna bağlı prematüre apnesi olabildiği gibi, solunum merkezinin depresyonuna (hipoglisemi, menenjit, ilaç etkisi, perfüzyon bozukluğu) ya da ventilasyon bozukluğuna (pnömoni, hyalen membran hastalığı, fötal dolaşımın devam etmesi) yol açan birçok durumda da apne kolaylıkla gelişebilir (9). Apne, PDA vakalarının başlangıç belirtileri arasında yer almaktadır (18).

2.1.1.4. Prematüre retinopatisi (ROP)

Prematüre retinopatisi yoğun oksijen kullanımına ve retinal damarların immatüritesine bağlı olarak gelişir. Oksijenin primer etkisi, tam vaskülarize olmamış retinada vazokonstrüksiyondur. Bunu izleyerek kapiller endotelinde harabiyet ve vasküler yatakta dejenerasyon olur. Bu durumdan korunmak için prematüre bebeklerde pO_2 40-60 mmHg arasında tutulmalıdır (19).

Retinopati sıklığı 1500 gramdan küçük prematürelerde yüksektir. Tekrarlayan apne, immatürite, ağır sepsis, hızlı yapılan kan değişimi veya kan transfüzyonu, İVK, bronkopulmoner displazi (BPD), RDS ve PDA retinopati riskini arttırır (20).

2.1.1.5.Nekrotizan enterokolit

Nekrotizan enterokolit patogenezi iyi bilinmemektedir. Gestasyon yaşı ve doğum ağırlığının azalması riski arttırır. Bağırsak iskemisi, enfeksiyonlar ve enteral beslenmenin primer ya da sekonder rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle perinatal asfiksi, umbilikal kateterizasyon, hipoksi, hipotermi, PDA, hipertonik beslenme, formül sütlerle besleme, besin miktarının hızla arttırılması, polisitemi, kan değişimi ve siyanozlu kalp hastalıkları risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

2.1.1.6. İntraventriküler kanama

Germinal matriks zedelenmeye eğilimli primitif damarlardan zengin olup gestasyon yaşı ilerledikçe küçülür, terme yakın genellikle kaybolur. Beyin kan akımını arttıran ya da bu akımda dengeyi bozan hipoksi, hyalen membran hastalığı, pnömotoraks, ventilatör tedavisi, ani volüm genişletici tedavi, hızlı bikarbonat veya glukoz infuzyonu, aşırı girişimler, konvülziyon, hızlı trakeal aspirasyon gibi durumlar İVK riskini artırır (21).

Preterm bebeklere, özellikle 34 haftadan küçük olanlarda, ilk 3 günde ve 7. günde serebral ultrasonografı yapılmalıdır. Ultrasonografi ile yapılan Papille sınıflaması aşağıdaki gibidir:

-Evre 1: Germinal matriks ve ventrikül alanında çok küçük bir bölgede kanama var.
-Evre 2: Ventrikül içine kanama var; ancak ventrikülde genişleme yok.
-Evre 3: Ventrikülde genişleme var.
-Evre 4: Periventriküler alanda kanama, parankimde hiperekojenite alanları var.

Evre 1 ve 2'de kanama genellikle rezorbe olur. Hipoksi, menenjit, konvülzivon, tekrarlayan apne gibi başka risk faktörleri yoksa ölüm ya da sekel olasılığı evre 3 ve 4 kadar yüksek değildir. Vakaların %10-15'inde ventrikül genişlemesi ve posthemorajik hidrosefali gelişir. Hidrosefalinin, arka çukurdaki araknoid villuslarda emilim blokajı sonucu oluştuğu kabul edilir. Vakaların %15'inde görülen diğer bir komplikasyon periventriküler ak madde hemorajik nekrozu sonucu gelişen periventriküler hemorajik enfarktlardır (22).

Prematüre bebeğin önemli sorunlarından biriside PDA’dır.

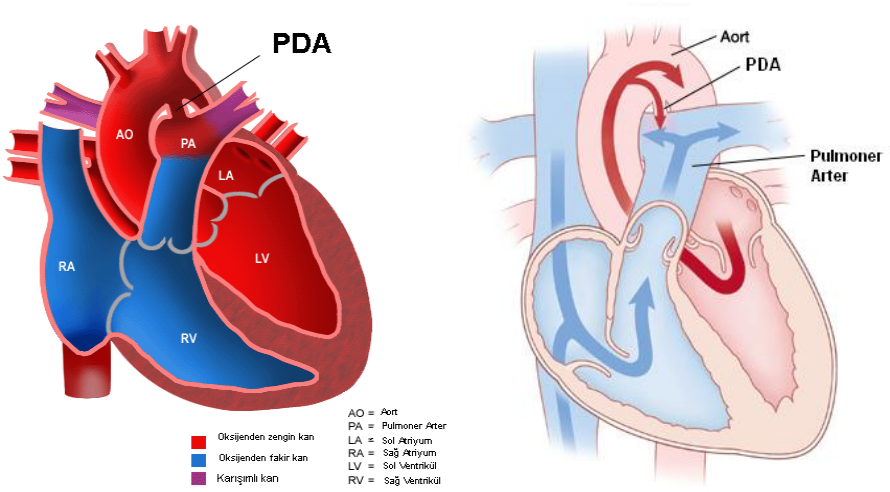
2.2. Patent Duktus Arteriyozus

2.2.1. Tanım

Patent duktus arteriyozus sistemik ve pulmoner arteriyel dolaşım arasında fötal hayatta normalde bulunması gereken DAadlı yapının postnatal dönemde devam etmesi durumudur (23).

Duktus arteriyozus desendan aortanın başlangıç kısmı ile sol pulmoner arter proksimal kısmı arasında bulunan vasküler bir anatomik yapıdır.

Fötal hayat boyunca, sağ ventrikülden çıkan kanın yaklaşık %90'nın inen aortaya (ve plasentaya) yönlenmesini sağlar (24). Bu arteriyel yapı normalde doğumdan sonra kapanır ve fibröz bir kalıntıya dönüşerek ligamentum arteriyozus adını alır. Eğer doğum sonrası 3 ay içerisinde bu kapanma gerçekleşmezse PDA'dan bahsedilir (Şekil 1).



Şekil 1. Patent Duktus Arteriyozus

Duktus arteriyozus nadiren desendan aort dışındaki aort veya dallarından (asendan aort, brakiyosefalik arter, karotis veya subklavyan arterler, distal desendan aort) kaynaklanabilir, ana veya sağ pulmoner artere birleşebilir. Bu yapının persiste etmesi durumunda ise atipik PDA'dan bahsedilir (25).

2.2.2. Tarihçe

Duktus arteriyozusun tanımını ilk defa 1. yüzyılda Galen yapmıştır. Bin dokuz yüzlü yıllarda Gibson ilk defa üfürüm ve kliniğinden bahsetmiştir (26). Harvey fetal dolaşımda patent duktus arteriyozusun rolünü göstermiştir. Munro 1888'de yenidoğan kadavrası üzerinde cerrahi girişim denemiş (27) ve 1907'de canlı üzerinde yapılabilecek cerrahi tedaviden bahsetmiştir. Patent duktus arteriyozusun cerrahi yol ile ilk defa kapatılması 1937'de Gross tarafından fulminan bakteriyel endokarditli bir hastada gerçekleştirilmiştir, ancak hasta postoperatif 4. günde mide sıvısı aspirasyonundan kaybedilmiştir (28). Aynı cerrah bir yıl sonra PDA'nın ilk başarılı cerrahi tedavisini 7 yaşındaki bir çocuk hastada gerçekleştirmiştir (29). İlk başarılı transkateter PDA kapatılması Portsmann tarafından 1971 yılında, yenidoğanda ise Rashkind ve Causo tarafından 1977 yılında bildirilmiştir (30).

Patent duktus arteriyozusun prematürelerde komplikasyonlara sebep olduğu 1950'lerden beri bilinmektedir. Patent duktus arteriyozus kapatılması için indometazin 1976 yılında kullanılmaya başlanmıştır (31).

2.2.3. İnsidans

Patent duktus arteriyozus konjenital kalp hastalıklarının % 9-12'sini oluşturur. Normal doğumlarda görülme sıklığı %0.05 (1/2000) oranında iken, tüm canlı doğan prematürelerde bu oran %0.8'e kadar yükselir (32). Deniz seviyesinden yüksekte doğan bebeklerde 30 kat daha fazla görülür (33).

2.2.4. Cinsiyet

Kızlarda erkeklere göre 2-3 kat daha fazla görülür (23).

2.2.5. Gestasvonel yaş ve doğum ağırlığı

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

gestasyon haftası ve postnatal yaşa göre PDA sıklığı görülmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Postnatal Yaş İle PDA Sıklığı (%)

Gestasyon Haftası	**0-24 saat**		**24-48 saat**		**48-72 saat**		**72-96 saat**	
	Sağlıklı	**RDS**	**Sağlıklı**	**RDS**	**Sağlıklı**	**RDS**	**Sağlıklı**	**RDS**
40	55	-	0	-	0	-	0	-
38-40	85	-	50	-	5	-	0	-
34-37	96	-	42	-	12	-	4	-
30-33	87	87	31	56	13	25	0	11
29	80	88	40	84	20	77	7	65

2.2.6. PDA Genetiği

Patent duktus arteriyozusun genetik kökeni kord kanından, venöz kandan, ağız içi mukozasından veya tükrükten alınan örneklerden birçok çalışmada araştırılmış, ancak bu çalışmalar özellikle sendromik bebeklerde yapılmış, sağlıklı prematürelerde yapılmamıştır (35,36,37).

Zhu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, torasik aort anevrizması ve PDA ile düz kas myozin ağır zincirini kodlayan MYH11 geni arasında ilişki saptanmıştır (28). Char sendromunda (yüz dismorfizmi, el anomalileri ve PDA) nöral krest hücrelerinde bulunan; gelişim, hücre siklus kontrolü ve apoptozisten sorumlu transkripsiyon faktörünü kodlayan bir gen olan TFAP2B (Transkripsiyon faktör AP2 beta)'de mutasyon saptanmıştır (38,39). Dagle ve arkadaşları ise, inflamatuar ve apoptotik yolaklarda rolü olan TRAF 1 (tumor necrosis factor receptor-associated factor) geni ile PDA arasında bağlantı olduğunu göstermiştir (40,41,42). PGIS (PG I_2 synthase) geninin de PDA ile ilişkisi saptanmıştır (43).

2.2.7. Etiyoloji (Tablo 2)

Prematürelerde duktus düz kaslarında matürasyonun tamamlanmaması, term bebeklerde matürasyona bağlı olmayan elastik doku eksikliği gibi etkenler suçlanmaktadır. Yüksek rakımdaki düşük oksijen basıncı arteriyel hipoksi gelişimine ve

PDA kapanmasında gecikmeye neden olabilir. Deniz seviyesinden 4500-5000 metre yükseklikte PDA insidansının deniz seviyesine göre 30 kat daha fazla olduğu bilinmektedir (44). Patent duktus arteriyozus görülme sıklığı hamileliğinin ilk 3 ayında rubella geçiren annelerin bebeklerinde artar.

Tablo 2. PDA Etiyolojisi

Fizyolojik (< 3 ay)
Prematüre
Düşük doğum ağırlığı
Respiratuvar distres sendromu
Genetik
Ek kardiyak patolojiler
Hipoksi
Yüksek seviyelerde yaşama (düşük oksijen basıncı)
Annenin ilk trimestırda rubella enfeksiyonu geçirmesi

2.2.8. Embriyoloji, Anatomi ve Histoloji

Duktus arteriyozus, tüm memeli fötuslarında bulunur. Embriyolojik olarak altıncı sol aortik arkın distal kısmından gelişerek sol pulmoner arterin ana pulmoner arter ile birleşim yeri hizasında pulmoner artere açılır. Sağ aortik ark varlığında sağ DAbulunabilir, ancak daha sıklıkla yine sol tarafta yer alır. Bilateral bulunması ise nadirdir.

Anatomik olarak sol subklavyen arterin 5-10 mm distalinden ve karşı tarafından kaynaklanır. Fötal dönemde çapı desendan aortaya eşittir ve doğumdan hemen sonra genişliği yaklaşık 10 mm kadardır. Uzunluğu değişkendir (genellikle 5-10 mm).

Pulmoner arter tarafı genellikle daha dardır. Bu darlık, sol-sağ şantı engellemeye yöneliktir. Patent duktus arteriyozus uzun bir tüp ya da ortası konstrükte olarak kum saati görünümü de alabilir.

Fötal hayatta DA, desendan aortaya proksimalde (istmus tarafında) < 40° ve distalde (desendan aort tarafında) ortalama 135°'lik (110 -160°) bir açı ile bağlanır (38).

Bu şekilde PDA ile desendan aort birbirine paralel gibi bulunur ve desendan aortaya kan akımının engellenmemesi sağlanır.

Ciddi sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu olan anomalilerde ise geniş PDA asendan aortaya kan akımını sağlamak için proksimalde (istmus tarafında) dik bir açı (40°-90°) gösterir. Desendan aortaya kan akımını sağlamak için distal açı değişmemiştir.

Pulmoner atrezi gibi pulmoner kan akımının istmustan PDA yolu ile sağlandığı durumlarda PDA, desendan aortadan hemen hemen dik bir açı ile ayrılır. Sağ ventrikül çıkım yolu darlıkları şiddetli ise (Fallot tetralojisi pulmoner stenoz, pulmoner atrezi, büyük arterlerin transpozisyonu) çoğunlukla PDA bulunmaz.

Histolojik olarak, komşu olduğu desendan aorta ve pulmoner arterden önemli ölçüde farklıdır (Tablo 3). Her iki arteriyel yapının media tabakası sirkumferansiyel dizilmiş elastik liflerden oluşmuşken, duktusun media tabakası, genel olarak elastik liflerden fakirdir. Daha ağırlıklı olarak, disorganize (sirküler veya uzunlamasına dizilmeyen), sağa sola yönelmiş, yüksek hiyaluronik asit içerikli spiral şekilli düz kas hücreleri bulunur. Müsküler yapılar pulmoner arter tarafında, aort tarafına göre elastik liflerden daha da fazladır. Bu da ilk önce pulmoner arter tarafının kapanmasının nedeni olarak görülmektedir (45).

Küçük arterlerden oluşan bir ağ olan vaza vazorum duktus arteriyozusun dış duvarına girer ve lümene doğru büyür. Duktus arteriyozusun intima tabakası da komşu arteriyel oluşumlardan farklıdır. Artmış mukoid madde nedeniyle daha kalınlaşmıştır. Subendotelyal bölgede küçük, ince duvarlı damarlar mevcuttur (46).

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

Tablo 3: Duktus Arteriyozusun Komşu Arteriyel Yapılardan Histolojik Farkları

	Aort ve Pulmoner Arter	**Duktus Arteriyozus**
İntima tabakası	İnce	Kalın ve mukoid içeriği fazla
Media tabakası	Elastik liflerden zengin	Disorganize spiral şekilli

		düz kas hücrelerinden zengin
Subendotelyal tabaka	Damarsız	İnce duvarlı damarlar (+)

2.2.9. Fizyoloji

Fötal dönemde, plasentadan gelen oksijenize kan vena kava inferior ile sağ kalbe ulaşır. Fötal hayat boyunca, akciğerler sıvı ile doludur ve pulmoner vasküler rezistans yüksektir. Duktus arteriyozus, sağ ventrikülden çıkan kanın yaklaşık %90'ının (toplam kardiyak atım hacminin yaklaşık %55-60'ının) yüksek dirençli pulmoner yatak yerine, düşük dirençli periferik sisteme iletilmesini sağlayarak vücudun alt kısımlarının beslenmesini sağlar (47).

Doğum sonrasında ise oksijenizasyon plasenta yerine akciğerler tarafından üstlenilir. Duktus arteriyozus, doğum öncesi dolaşım fizyolojisinde açık olması gereken normal bir yapı iken, doğum sonrası dolaşım fizyolojisinde kapalı olması gereken bir anomali haline dönüşür.

2.2.10. Doğum Sonrasında PDA'nın Kapanması

2.2.10.1. Fonksiyonel Kapanma

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

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

Vazodilatör PG'ler, fötal ve neonatal dönemde duktusun açıklığının sağlanması için önemli bir görev üstlenirler (48). Prostoglandin E_2'nin vazodilatatör etkisine duktusun duyarlılığı, diğer damarlara göre belirgin fazladır. Duktus kası, kendi içinde (intramural) üretilen ve plasentadan salınarak dolaşıma verilen PG E_2 ve prostasiklin (PG I_2)' den etkilenir (49). Prostoglandin E_2 bu konuda PG'lerden en önemli olanıdır ve

duktal kapanmayı birçok reseptör üzerine (EP2, EP3, EP4) etki ederek gösterir (50).

Doğum ile birlikte PG seviyesi ciddi bir değişim gösterir. Göbek kordonunun kesilmesi ile yoğun PG sentezi yapan plasenta devre dışı kalır. Böylece PG üretimini oldukça azalır.

Fötal dolaşımda toplam kardiyak kan akımının sadece %7'lik bir kısmını alan akciğerlerin doğum ile açılması sayesinde pulmoner kan akımı artar. Akciğerler PG'lerin metabolize edildiği organlar olduğundan PG yıkımı da ciddi şekilde artar.

Doğum sonrasında arterlere yüksek oksijen saturasyonlu kan pompalandığı için duktusta lokal PG sentezi durur. Sonuçta PG düzeyi çok düşük düzeylere iner (51-54). Ayrıca doğum sonrasında duktus duvarındaki PGE reseptör sayısı da hızla azalır.

Doğum sonrası dönemde PDA kapanmasında diğer bir etken, doğumla beraber arteriyal Pa02'nin artmasıdır. Fötal dönemde oksijen içeriği düşük (PaO_2 18-28 mmHg) kan duktustan geçerken solunumun başlaması ve pulmoner vasküler direncin hızla düşmesiyle yüksek oksijen içerikli kanın (PaO_2 40-60 mmHg) duktustan geçmeye başlar. Bu da duktusun ciddi konstrüksiyonuna neden olur (55,56).

Nöral ve hormonal faktörler duktusun kapanmasında rol oynasa da, oksijen ilişkili duktus kapanmasında rolleri bulunmamaktadır. Vasküler düz kas sitoplasma membranında yer alan bir sitokrom olan P-450 hemoprotein, oksijen ile tetiklenen kontraksiyon için reseptör görevi görmektedir (57,58). Oksijen K^+ kanallarını inhibe ederek membran depolarizasyonuna, düz kas intraselüler kalsiyum artışına ve potent bir vazokonstrüktör olan endotelin-1 oluşmasına sebep olur.

Kalsiyum ve endotelin-1 fötal duktus arteriyozusun basal tonusunu sağlamada majör rol oynar (59,60). Duktusun düz kası, kalsiyumun kontraktil etkisine aort ve pulmoner arterin düz kasına göre daha duyarlıdır (61). Endotelin-1'in postnatal duktus kapanmasında veya oksijenin sebep olduğu duktus kasılmasında nasıl bir role sahip olduğu bilinmemektedir. Aynı şekilde, membran potansiyellerini değiştiren mekanizma da tam olarak belli değildir (62,63,64).Neticede, duktus arteriyozusun kapanmasında oksijenin nasıl bir mekanizma ile etki gösterdiği henüz bilinmemektedir.

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

Duktus arteriyozus, pulmoner vasküler direncin düşmesi nedeniyle duktus lümeninde kan basıncının düşmesi ve salınan kimi vazokonstrüktif ajanlar da (asetilkolin, bradikinin, endojen katekolaminler,vb) bu işlemi hızlandırır (65).

Duktus arteriyozus ayrıca vazodilatatör etkili nitrik oksit (NO) salgılar. Hem invivo hem de invitro çalışmalarda gösterilmiştir ki NO sentetaz enziminin inhibitörleri yenidoğan duktusunu kapatmaktadır (66,67,68).

Gebeliğin ilerlemesiyle beraber duktusun kapanmasında hangi endojen faktörlerin etkili olduğu bilinmemektedir. Prenatal A vitamini verilmesinin, hem hücre içi kalsiyum cevabının, hem de duktusun oksijene kontraktil cevabının artmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Fötusta endojen kortizolün artmasının, duktusun PG E_2'ye duyarlılığını azalttığı rapor edilmiştir (69). Prenatal glukokortikoid uygulanmasının prematüre insan ve hayvanlarda PDA sıklığını azalttığı gösterilmiştir (70). Postnatal dönemde glukokortikoid verilmesinin de PDA sıklığını azalttığı gösterilmiş olsa da glukokortikoidlerin çok fazla yan etkisinin olması nedeniyle PDA tedavisi için tercih edilmemektedir (62).

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

2.2.10.2. Anatomik Kapanma

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

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

yenidoğan duktusunda, intramural vazo vazorumdaki kan akışı ciddi bir şekilde azalır. Duktus duvarında hipoksik iskemi olur. Hipoksik iskemi, lokal PG E_2 ve nitrik oksit sentezini baskılayarak transforming büyüme faktörü, interlökin-6 ve vasküler endotelyal büyüme faktörü gibi bir dizi enflamatuar molekülü regüle eder (62,71).

Endotel proliferasyonu, muskularis medya dan göç eden düz kas hücreleri ve subendotelyal ödem; tümsekler halinde intima kalınlaşmasına neden olur. Subintimal proliferasyon ve dejeneratif değişiklikler ile de damar lümeni iyice kapanır. İntimal kabarıklıklar karşı lümene ulaşınca aralarında kaynaşma başlar.

İskemi, hemoraji, nekroz oluşur. Fibrozis gelişimi uyarılır. Bunu internal elastik laminada parçalanma, dağılma ve düz kas hücrelerinde ATP'nin tükenmesi ve duktal duvarın iç kısmındaki apopitotik hücre ölümü izler.

Özet olarak, doğumu takiben fizyolojik kapanmanın gerçekleşmesiyle, medial tabakada oluşan hipoksi ile inflamatuar medyatörler salgılanır. Bu maddeler duktus duvarında dejenerasyon ve fıbrozisi tetikleyerek kalıcı olacak bir yapılanmayı başlatır. Anatomik kapanma en geç 2-3 hafta içerisinde gerçekleşir. Sonuçta oluşan yapıya "ligamentum arteriyozum" adı verilir (72).

Eğer kendiliğinden kapanma ilk 3 ay içerisinde olursa fizyolojik PDA'dan bahsedilir. İlk 3 ay içinde kapanmayan PDA'ların daha ileride spontan kapanma oranı %0.6 hasta yılı olarak bulunmuştur. Duktus arteriyozus doğumdan sonraki ilk 8 haftada %88 kendiliğinden kapanır.

2.2.11. Prematüre bebeklerdeki farklılıklar

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

Ayrıca prematürelerdeki ince duvarlı duktus arteriyozus, oksijen ve besinlerin sağlanması için intramural vazo vazoruma bağımlı değildir ve luminal akımın ancak tam olarak kesilmesi yeterli derecede hipoksi oluşturabilir. Yani duktal hipoksinin oluşabilmesi için term yenidoğanlara göre prematürelerde daha fazla konstrüksiyon

gereklidir. Fakat duktal konstrüksiyon birçok prematüre bebekte yeterince derin hipoksi geliştirmemekte, yeterli remodeling olamamaktadır. Bu nedenle de kapanmış duktus prematürite ile orantılı şekilde tekrar açılmaya yatkındır. Ekokardiyografi ile duktusun kapanmış olmasının tespit edilmesine rağmen, 26 gestasyon haftasının altında doğan prematürede tekrar açılma sıklığı %23, 26-27 gebelik haftası arasında doğanlarda %9 olarak saptanmıştır (35).

Herhangi bir nedenle arteriyel oksijen saturasyonu düşerse veya kanda bulunan PG miktarı artarsa PDA kapanmasının geciktiği bilinmektedir. Prematüre bebeklerde sık görülen RDS varlığı da duktusun kapanmasını geciktirir. Solunum sıkıntısı olan 30 hafta ve altı prematürelerde PDA'nın kapanmama olasılığı oldukça yüksektir (Tablo 1).

2.2.12. PDA Patofizyolojisi

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

- duktusun çapı ve uzunluğu
- aort ile pulmoner arter arasındaki basınç farkı
- sistemik ve pulmoner vasküler direnç farkı

Duktusun geniş, pulmoner vasküler direncin düşük olması şant miktarını artırırken, tersi durumlar azaltmaktadır.

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

Küçük PDA'larda sol-sağ kan akımı fazla değildir. Şant iki sistem arasındaki direnç farkından etkilenmez ve duktusun çapına bağlıdır.

Orta genişlikteki PDA'larda pulmoner kan akımı normale göre 2-3 kat artar. Sol-sağ şant miktarı hem duktus çapına, hem de vasküler dirençler arasındaki farka bağlıdır.

Geniş PDA'larda pulmoner kan akımı çok artar ve pulmoner arter basıncı ile aort basıncı eşitlenir. Kan akımının yönü ve büyüklüğü pulmoner ve sistemik vasküler dirençler arasındaki farka bağlı hale gelir.

2.2.12.1. Hemodinami

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

Sol ventrikül yetmezliği geriye yansıyarak pulmoner hipertansiyon ve pulmoner interstisyel ödem gelişmesine neden olduğunda sağ kalp yetmezliği de tabloya eklenebilir. Pulmoner ödem, pulmoner diffuzyon kapasitesini ve gaz alış verişini bozar. Pulmoner vasküler dirençte de artış görülebilir.

Pulmoner vasküler direncin uzun süre değişmeden kalabilmesi için çeşitli kompansasyon mekanizmaları devreye girer. Bunların başında endojen katekolaminlerin artması gelmektedir. Artan sempatik stimulasyon kalp hızı ve kontraksiyonunu artırarak miyokardiyal hipertrofi gelişimini uyarır. Kompansasyon mekanizmaları çocuklarda ve erişkinlerde belirgin olarak fonksiyon görürken, yeni doğanlarda etkileri sınırlı kalabilir. Özellikle prematüre bebeklerde bu kompansasyon mekanizmaları etkin değildir. Çünkü prematüre miyokardı yeterli kontraktil elemanlara sahip değildir ve az miktardaki sol-sağ şant bile bebeği hızla kalp yetmezliğine sokabilir.

Şantın hem sistolik hem diyastolik olması nedeni ile geç diyastolde kan akımı desendan aortadan duktusa doğru olur (diastolic run-off). Sistemik arteriyel diyastolik

basınç düşer, nabız aralığı genişler, azalan sistemik kan akımına bağlı olarak distal organ perfüzyonu (renal, intestinal, hepatik) bozulur. Bu organlar, özellikle PDA genişliği arttıkça, henüz sol ventriküler fonksiyonlarında bozulma olmadan hipoperfüzyona maruz kalabilir.

Diğer bir etken koroner perfüzyonun devamlılığıdır. Bilindiği gibi, sol ventrikülün koroner perfüzyonu diyastol süresince meydana gelir ve aort ile intramiyokardiyal koroner arterlerin diyastol basıncı arasındaki farka bağımlıdır. Geniş PDA nedeni ile aort içerisindeki diyastolik kan basıncı azalırsa ve artan sol ventrikül volüm yüklenmesine bağlı olarak sol ventrikül diyastol basıncı yükselirse miyokardiyal perfüzyon azalır. Bunu kompanse etmek için meydana gelen taşikardi diyastol süresini kısaltarak miyokardiyal beslenmeyi daha da bozabilir.

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

Orta büyüklükteki PDA'larda ise kompansasyon mekanizmaları ile infant dönemini atlatan hastalarda ölüm genellikle üçüncü ve dördüncü dekatta, kronik volüm yüklenmesine bağlı gelişebilir.

2.2.12.2. Klinik ve Patofizyoloji

Beraber bulunan anomalilere göre dört patofizyolojik klinik gösterir:

1. İzole PDA patofizyolojisi

2. Prematürelerde izole PDA patofizyolojisi

3. İntrakardiyak diğer patolojilerle birlikte bulunan PDA patofizyolojisi

4. Siyanotik kalp hastalıklarında sol-sağ şantın devamını sağlamak için mevcut olan PDA patofizyolojisi

2.2.12.2.A. İzole PDA Kliniği

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

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

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

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

2.2.11.2.B. Prematüre bebekte PDA

Hastanın klinik bulguları; soldan sağa şantın miktarına, kardiyak ve pulmoner cevaba bağlıdır (73). Patent duktus arteriyozus prematürelerin yaklaşık üçte birinde ciddi sol-sağ şanta ve/veya kardiyak dekompansasyona neden olabilmektedir.

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

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

Prematürelerde PDA'yı üç grupta gözden geçirmek doğru olacaktır:

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

Şant fazla ise sol kalp yetersizliği de gelişebilir. Akciğer alanlarında raller, taşikardi, takipne ortaya çıkar. Tedavi edilmezse sıklıkla bradikardinin eşlik ettiği apne epizodları da tabloya eklenir.

2- Akciğer hastalığından düzelmekte olan bebeklerde PDA:

En sık rastlanan gruptur. Genellikle tartıları 1000-1500 g arasındadır. Orta ya da ağır respiratuar distresden düzelmekte iken PDA ve sol-sağ şant bulguları ortaya çıkar. Bu bebeklerde duktus muhtemelen doğumdan itibaren mevcut iken doğumdan hemen sonra başlayan akciğer problemler nedeniyle pulmoner vasküler rezistans yüksek kalmış ve sol-sağ şantı engellemiştir. İyileşme sırasında veya sürfaktan tedavisi ile parsiyel O_2 basıncı yükselecek ve pulmoner vasküler direnç azalacaktır. Ancak duktus prematürelik nedeniyle kapanmayacaktır (74).

Bu bebeklerin büyük kısmı hala mekanik ventilasyon veya CPAP'da olduğu için üfürüm duyulması güç olabilir ve solunum probleminin ağırlaştığı zamanlarda şantın azalmasına bağlı kaybolup, iyileşme dönemlerinde yeniden duyulabilir. Respiratuar distres sendromundan düzelmekte olan bir bebekte, akciğer hastalığının tekrarlaması, pnömotoraks veya sepsis gibi durumlar söz konusu değilken, açıklanamayan apne, solunum distresi, CO_2 retansiyonu, oksijene bağımlılık, radyolojik olarak kardivomegali ve akciğer damarlanmasında artış gözleniyorsa akla PDA getirilmelidir.

3- Akciğer hastalığı ile birlikte olan PDA:

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

Üfürüm varsa genellikle sadece sistoliktir, 2. sesin pulmonik komponenti kuvvetlenmiştir ve gallop ritmi duyulabilir. Artmış prekordiyal aktivite vardır, nabızlar sıçrayıcıdır (75).

2.2.13. Tanı

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

2.2.13.1. Fizik Muayene

İnspeksiyon ve palpasyon sırasında hiperaktif prekordiyum, artmış sol ventrikül aktivitesi ve sternumun sol üst kenarı boyunca ele gelen tril önemlidir. Periferik nabazanlar sıçrayıcı olabilir ve nabız basıncı artabilir. Ancak bu daha çok yüksek şant

akımı olan olgularda görülür. Hepatomegali ve juguler venöz dolgunluk tabloya eklenebilir. Oskültasyonda infraklavikular ve interskapular bölgede duyulan devamlı üfürüm PDA için tipiktir. En iyi sol ikinci interkostal aralıkta duyulur ve inspiryum esnasında şiddeti artar. Üfürüm sistolde artar, diyastolde azalır ancak tüm kardiyak siklus boyunca devam eder. Bunun nedeni duktus açıklığında akımın aortadan pulmoner artere doğru sistolo-diastolik olmasıdır.

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

2.2.13.2. Elektrokardiyografi

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

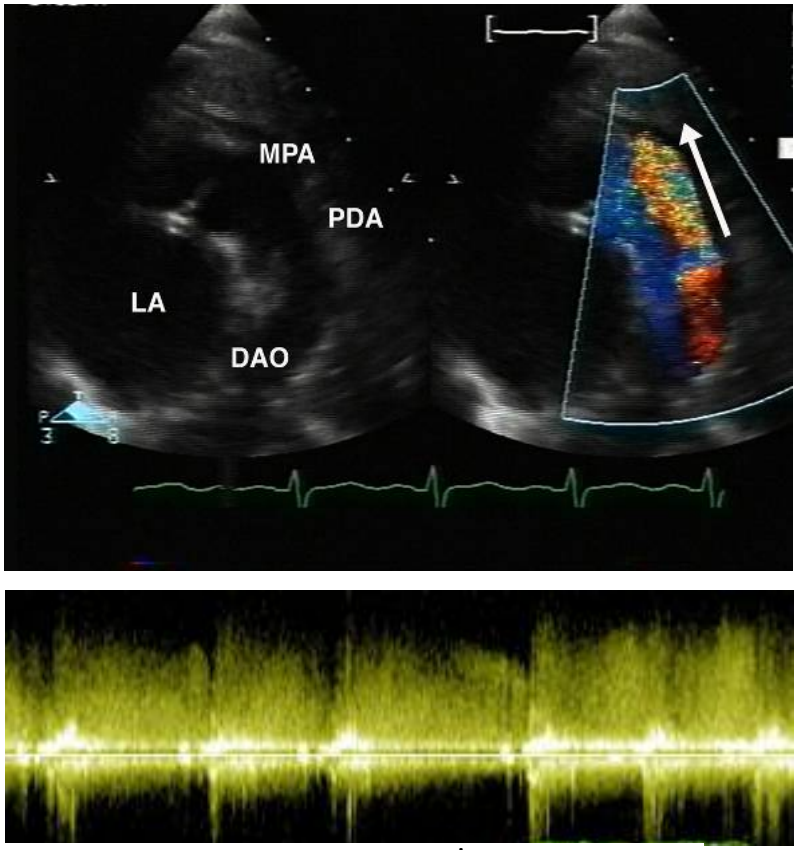
2.2.13.3. Göğüs radyografisi

Göğüs radyografisi küçük PDA'larda normaldir. Orta ve büyük PDA'larda ise sol kalp boşluklarının büyümesine bağlı kalp gölgesinin genişlemesi, pulmoner arterlerin belirginleşmesi ve periferik pulmoner vaskülaritede artma gibi klasik sol-sağ şant bulguları ön plandadır. Pulmoner konjesyon bulguları da görülebilir. Eğer pulmoner hipertansiyon belirginleşirse sağ ventrikül ve ana pulmoner arter belirginleşmesi ön

plana geçerken, sol ventrikül büyümesi azalır ve periferik pulmoner vaskularite artışı geriler.

2.2.13.4. Ekokardiyografi

Patent duktus arteriyozus tanısında en sık kullanılan non-invaziv ve ucuz tanı yöntemidir (76). 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 (77). Transtorasik EKO ile parasternal ve subkostal kısa eksende, suprasternal uzun eksende ve subklavikular eksenlerde yapılan incelemeler ile PDA görüntülenebilir (Şekil 2).



Şekil 2: PDA'nın Ekokardiyografi İle Görüntülenmesi

Ekokardiyografi ile belirlenen duktus çapına göre PDA üç gruba ayrılır (78):

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

Ekokardiyografide sol atriyum, sol ventrikül ve pulmoner arter geniştir. Doppler USG'de ana pulmoner arterde devamlı türbülan akım saptanır (73).

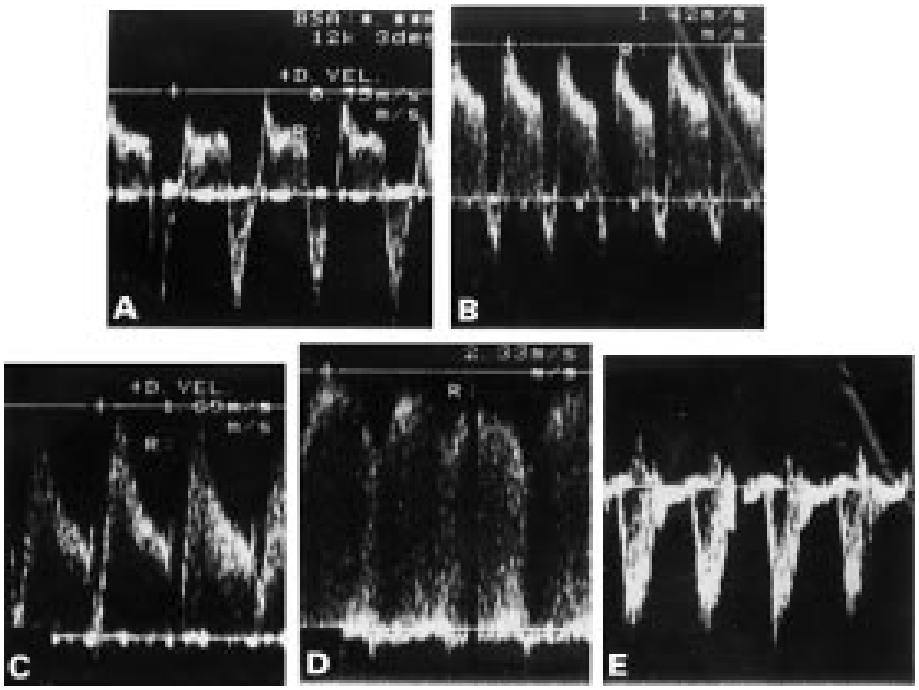
Devamlı, akımlı veya renkli Doppler ölçümlerinden herhangi biriyle birlikte olmasının tanı için sensitivisitesi ve spesifisitesi yüksektir (62,79). Bu yöntemlerle duktus içindeki aorta-pulmoner arter arası basınç gradiyenti de ölçülebilir.

Patent duktus arteriyozus üzerinden önemli derecede şant olduğunu düşündüren ekokardiyografik kriterler şunlardır (78):

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

Ayrıca Doppler kullanılarak PDA akım paterni de saptanabilir. PDA akımı şu şekilde sınıflandırılır (Şekil 3):

- Pulmoner hipertansiyon paterni: Erken postnatal hayatta ve PVR yüksek iken sıktır. Sağdan sola şant hakim olacak şekilde iki yönlü akım profili vardır.
- Growing patern: PVR düşük iken restrikte olmayan duktustan şantın devam etmesi ile oluşur.Soldan sağa şant hakim olacak şekilde iki yönlü akım profili vardır.
- Pulsatil patern: PVR düşük iken restrikte olmayan duktustan şantın devam etmesi ile oluşur.Soldan sağa şant yanında pik akım hızı 1,5 m/sn olacak şekilde pulsatil bir profil vardır.
- Kapanma paterni: PVR düşük iken restrikte olan duktustan hızlı velosite ile Soldan sağa şant yanında pik akım hızı 2 m/sn olacak şekilde devamlı bir profil vardır.

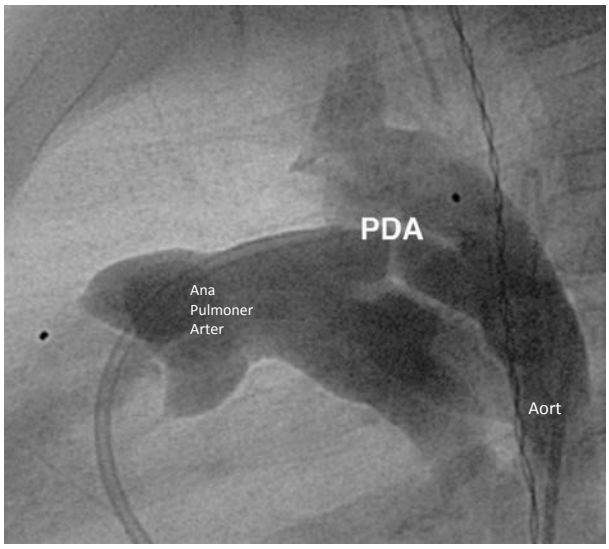


Şekil 3: PDA Akım Paternleri (A; Pulmoner Hipertansiyon Paterni, B; Growing Patern, C;Pulsatil patern, D; Kapanma Paterni, E; Kapanmış Patern)

Ekokardiyografi ile ek kardiyovasküler patolojiler de saptanır.

2.2.13.5. Kardiyak Kateterizasyon (Şekil 4)

Ekokardiyografi ile saptanması zor olan PDA (küçük ya da pulmoner hipertansiyon nedeniyle azalmış şant) ve pulmoner vasküler yatağın vazodilatatörlere verdiği reaksiyonun incelenmesi de faydalı bilgiler verebilir.



Şekil 4: PDA'nın Kateterizasyon ile Görüntülenmesi

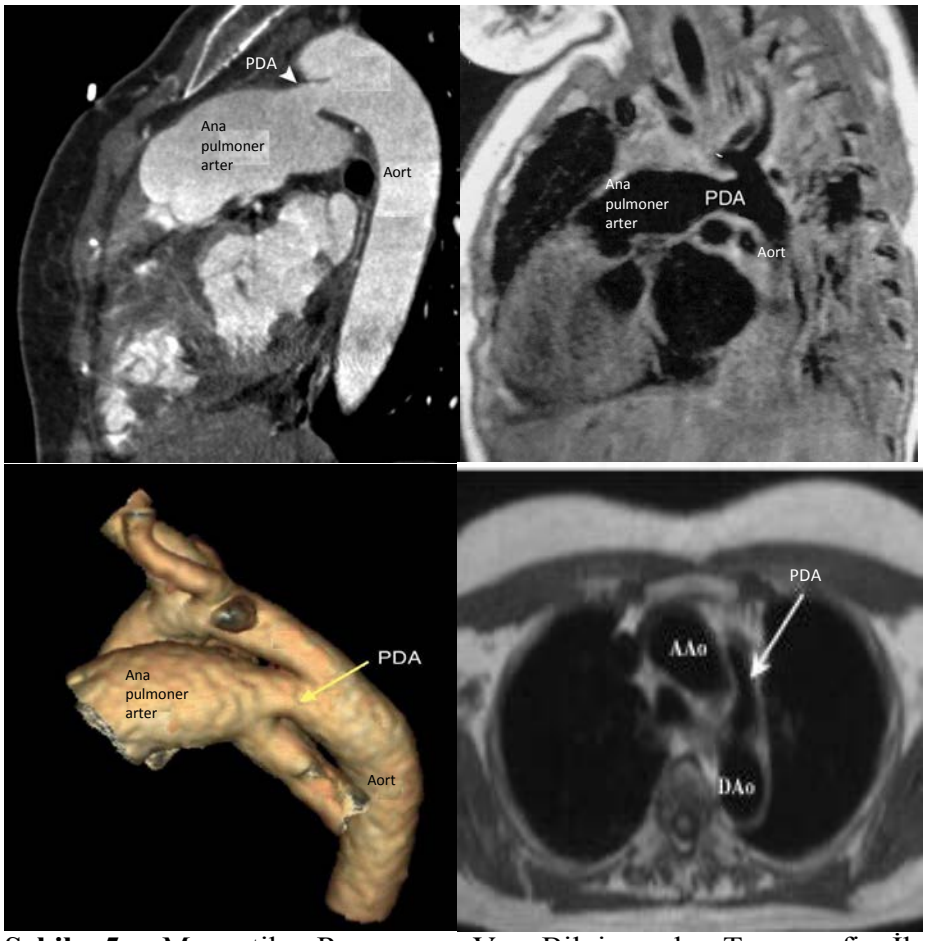
2.2.13.6. Radyonükleid Anjiyografi

Günümüzde tercih edilen bir yöntem değildir.

2.2.13.7. Manyetik Rezonans ve Bilgisayarlı Tomografi ile Görüntüleme

Günümüz gelişen teknolojisinde kalp damar hastalıklarının tanısında önemli bir yer almaya başlayan görüntüleme teknikleri ile büyük damarlara ait anomaliler çok detaylı bir şekilde ortaya konabilmektedir (Şekil 5). Ancak infantlarda henüz kolay uygulanabilir hale gelememiştir.

Manyetik rezonans anjiyografi, gelecekte konvansiyonel anjiyografik incelemenin yerini alacak gibi görünmekle birlikte, halen PDA tanısında tercih edilen bir yöntem olarak yer almamaktadır.



Şekil 5: Manyetik Rezonans Ve Bilgisayarlı Tomografi İle PDA Görüntülenmesi

2.2.13.8. Beyin Natriüretik Peptidler

Erişkin hastaların kalp yetersizliği tanısında kullanılan beyin natriüretik peptid (BNP) çocuklarda PDA tanısında, birçok yayın ile desteklenmesine rağmen, henüz yaygın kullanılmamaktadır. Prematürelerde, özellikle kompleks kardiyak anomaliden şüphe edilmiyorsa ve EKO yapılamıyorsa, hemodinamik olarak anlamlı şantı olan PDA tanısı için BNP tetkiki de kullanılabilir (80).

2.2.14. Ek Kardiyovasküler Patolojiler

Eğer kan akımı, normal fötal fizyolojiye uygun olarak sağ-sol yönünde ise duktal hücreler duktusun aortaya birleştiği yerin gerisine (istmus) veya ilerisine yayılabilir ve aort koarktasyonu nedeni olabilirler. Eğer fötal kan akımı ters yönde ise (sol-sağ), o zaman bu hücreler komşu pulmoner artere yayılarak burada darlık oluşturabilirler.

Sağ ventrikül çıkım yolu darlığı fötal kan akımını engellediğinden, bu tür olgularda DAgelişimi de anormallik gösterir (81). Yine bu olgularda pulmoner dolaşım duktus bağımlı olduğundan, doğumdan sonra kapanması ilerleyici hipoksiye, asidoza ve ölüme neden olur. Aort atrezisi veya kesintili aort gibi sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu bulunan bebeklerde ise sistemik dolaşım PDA'ya bağımlıdır. Bu nedenle yeni doğanın hayatta kalabilmesi, erkenden PG infüzyonu ile duktus arteriyozusun açık tutulmasına bağlıdır.

Koroner arter anomalileri nadir de olsa birlikte bulunabilir. Özellikle preoperatif tanıda gözden kaçabilir, çünkü PDA tanısı için kullanılan ekokardiyografik tetkikler ile koroner anomali tanısı konamamaktadır. Duktusun kapatılması halinde ciddi koroner iskemi meydana geleceğinden, nadir bir kompleks olmasına rağmen koroner sirkülasyon açısından da hastalar değerlendirilmelidir (82).

2.2.15. Ayırıcı Tanı

Patent duktus arteriyozusun ayırıcı tanısında devamlı üfürüme neden olan diğer durumlar bulunmaktadır (Tablo 4).

Tablo 4. Ayırıcı Tanı Gereken Diğer Kardiyovasküler Patolojiler

Aorto-pulmoner pencere
Trunkus arteriyozus
Pulmoner kapak yokluğu
Pulmoner atrezi
Periferik pulmoner stenoz
Non-obstrukte suprakardiyak total pulmoner venöz dönüş anomalisi
Rüptüre sinüs valsalva
Ventriküler septal defektin eşlik ettiği aort yetmezliği
Arteriyo-venöz fıstüller
Sol koroner arterin pulmoner arterden kaynaklanma anomalisi
Venöz üfürüm

2.2.16. Komplikasyonlar

Günümüzde erken tanı ve tedaviler sayesinde görülme sıklığı azalmakla birlikte tedavide gecikmeler olması durumunda çeşitli komplikasyonlar görülebilir. Bunlar arasında, bakteriyel endarterit, anevrizma gelişimi, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, pulmoner vasküler hastalık, pulmoner hipertansiyon, aort disseksiyonu, konjestif kalp yetmezliği ve ölüm bulunmaktadır (83-86).

Prematürelerde ise IVK, NEK, BPD ve kronik akciğer hastalığı gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (87-89)(tablo 5).

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

Tablo 5. PDA Komplikasyonları

Nekrotizan enterokolit
Bronkopulmoner displazi
Enteral beslenme intoleransı
Konjestif kalp yetmezliği
Uzamış ventilatör bağımlılığı
İntraventriküler kanama
Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları
Pulmoner hipertansiyon ve Eisenmenger sendromu
Enfektif endokardit

2.2.17. Tedavi

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

Pulmoner vasküler hastalık gelişmişse (PVR>8 Wood Ünite) veya doğumsal siyanotik kalp anomalilerine eşlik ediyorsa duktusun kapatılması kontrendikedir.

2.2.17.1. Medikal Destek Tedavisi

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

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

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

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

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

Pulmoner ödem ve solunum yetmezliğine karşın bebekler mekanik solunum desteğine alınarak solunum cihazına bağlanmalıdır. Pozitif end ekspiratuar basıncın arttırılması oksijenizasyonu düzeltir, sol-sağ şant miktarını azaltır. Sonuç olarak efektif

sistemik kan akımını artırır. Düşük hematokrit değeri pulmoner vasküler kan akımı rezistansını azaltarak sol- sağ şantın derecesini artırırken, yüksek hematokrit değeri PDA'daki şantı azaltır. Yüksek hematokrit değeri böylece perfüzyonun yetersiz olduğu durumlarda sistemik oksijenlenmeyi olumlu etkiler. Anemisi olan bebekler uygun transfüzyonlardan fayda görürler.

Kalp yetmezliği mevcut ise pulmoner vasküler yatakta dilatasyon yapıcı tedaviler (fazla O_2 ve vazodilatör ajanlar)'den, şant miktarını artıracağı için kaçınılmalıdır. Agressif intravenöz diüretik tedavi faydalıdır.

Bu şekilde infantın hemodinamisi stabil tutulabiliyorsa tedavilere 2-3 ay devam edilerek PDA'nın spontan kapanması beklenebilir. Bakteriyel endarterit gelişirse hemen uygun antibiyoterapiye başlanmalıdır.

Prematürelerde ciddi sol-sağ şant ve konjestif kalp yetmezliği gelişimi varsa, solunum sıkıntısı sendromu gelişiyorsa erken kapatılma endikasyonu vardır. Erken kapatmanın avantajları, intraventriküler hemoraji, pulmoner ödem ve kanama, NEK ve BPD gelişmesinin önlenmesi, apne ve bradikardi ataklarının engellenmesi ve gelişmenin duraksamasının önlenmesini sağlamasıdır (90).

Duktus arteriyozusu açık kalan prematüre bebeklerde hipoksi ve duktusun yapısındaki immatürite suçlanmakta iken miad bebeklerde genellikle endotel ve media tabakasında bozukluk vardır. Bu nedenle prematürelerde duktus genellikle bebek büyüdükçe spontan olarak kapanabilirken, miadında doğanlarda açık kalan duktus genellikle sonradan kapanmaz, müdahale gerektirir (91). Üçüncü günde konservatif tedaviye yanıt alınamayan hastalara medikal tedavi uygulanır (91).

2.2.17.2. Medikal Farmakolojik Kapatma

Patent duktus arteriyozusun farmakolojik yolla kapatılmasında siklooksijenaz (COX) inhibitörleri kullanılmaktadır. Siklooksijenaz inhibitörleri, araşidonik asidin PG'lere dönüşümünü inhibe ederler (92,93). Yaklaşık 6-7 gün süre ile plasmadaki PG konsantrasyonu düşük kalır. Böylece duktus arteriyozusun konstrüksiyonunu ve kapanmasını sağlar.

Siklooksijenaz inhibitörleri ile uygulanan medikal tedavi, cerrahi ligasyona etkili bir alternatif olarak kabul görmüştür. Yapılan bir araştırmada prematüre PDA'sının farmakolojik ve cerrahi yol ile kapatılması arasında 1 yıllık sonuçlarda önemli bir fark olmadığı ortaya konulmuştur (94). Bu nedenle PDA kapatılması amacıyla önce farmakolojik tedavi tercih edilmektedir.

Siklooksijenazların COX-l ve COX-2 olmak üzere iki izoformu bulunmaktadır (95). Her iki izotip DAüzerine etkilidir. Tedavide kullanılan indometazin ve ibuprofenin kimyasal yapıları, dolayısıyla COX 1 ve 2 izoformlarına olan etkileri farklıdır (96).

2.2.17.2.A. İndometazin

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

İndometazin prematürelerde efektif olmakla birlikte, zamanında doğan bebeklerde de ilk 10 gün içerisinde denenebilir. En az cerrahi tedavi kadar nekrotizan enterokolit, BPD, enteral beslenme intoleransı gibi PDA'ya bağlı komplikasyonları önlemede etkili olduğu belirlenmiştir (62). Tedavi %10 oranında başarısızlıkla sonuçlanır.

İndometazin tedavisi verilebilmesi için öncelikle hastada duktusa bağımlı bir kalp hastalığının olmadığının gösterilmesi gerekir. Renal disfonksiyon, hiperbilirubinemi, trombositopeni (<50.000/mm^3), kanama diyatezi, aktif kanama ve NEK tedavinin kesin kontrendikasyonlarıdır. Rölatif kontrendikasyonlar ise ciddi konjestif kalp yetmezliği, yetersiz doku perfüzyonu, sepsis veya diğer organ sistemlerin patolojileri olarak bilinmektedir.

İndometazinin i.v. infüzyonu yan etkileri en aza indirmek için pompa ile en az 30 dakikada verilmelidir. İntraarteriyel asla verilmez. Genellikle her kür üç dozdur. Doz aralıkları idrar çıkımı takip edilerek 12-24 saat arasında ayarlanmalıdır. İndometazinin plasma klerensi ve yarılanma ömrü postnatal yaştan etkilenir. Bu nedenle dozlar postnatal yaşa göre ayarlanmalıdır.

İndometazin uygulaması; trombositopeni, santral sinir sistemi veya diğer sistem kanamalarına neden olabilir. Ayrıca mezenterik ve renal kan akımında belirgin azalma yapmaktadır. Bu kan akımı azalmasının da yan etkilerinin patogenezinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Serebral kan akımında da azalmaya sebep olduğundan serebral iskemiye neden olduğu bilinmektedir ancak nörogelişimsel bir geriliğe sebep olup olmadığı bilinmemektedir (62).

İndometazin esas etkisini PG sentezini inhibe ederek göstermekle birlikte lipooksijenaz sistemi, histamin ve endotelin salınımı üzerine de etkisi olduğu bilinmektedir. Fakat bunların morbiditeyi nasıl etkilediği henüz bilinmemektedir (62).

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

2.2.17.2.B. İbuprofen

Patent duktus arteriyozusun farmakolojik yolla kapatılması amacıyla kullanılan bir diğer nonselektif siklooksijenaz inhibitörü ibuprofendir. 1979'da Cocceani ve arkadaşları ibuprofenin yenidoğan duktus arteriyozusunda vazokonstrüksiyona yol açtığını göstermişlerdir (97). Daha sonra yapılan karşılaştırmalı ve çift kör çalışmalarda ibuprofen ve indometazinin etkinliğinin yaklaşık olduğu (91), bununla beraber ibuprofenin COX 1'e olan etkisinin, dolayısıyla da vazokonstrüksiyona bağlı yan etkilerinin daha az olduğu saptanmıştır (98).

Patent duktus arteriyozus kapanmasında en az indometazin kadar etkilidir (62). Ülkemizde intravenöz ibuprofen preperatı bulunmamakla birlikte PDA'nın farmokolojik tedavisinde enteral ibuprofen kullanımının %95,5 başarı sağladığı bildirilmiştir (99).

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

İbuprofen dozu: Üç dozdan oluşan bir tedavidir. İlk gün 10 mg/kg günde bir kere verilir. Sonrasında 12-24 saat aralarla 2. ve 3. dozlar 5 mg/kg olarak verilir (100). İbuprofenin oral ve İV kullanım dozları aynıdır.

Hem indometazinin hem de ibuprofenin trombosit fonksiyonlarını bozabildikleri de bilinmektedir (73). İki ilaç da proteine bağlanır ve karaciğer yoluyla elimine edilir. Her iki ilacın NEK, BPD ve nöromotor gelişim üzerindeki etkileri arasında belirgin fark saptanmamıştır (90,101,102).Yapılan metaanalizlerde daha az renal yan etkisi olduğu, hayvan deneylerinde daha fazla nöroprotektif etkisinin olduğu (91), intestinal kanalda sitoprotektif etkisi olduğu gösterilmekle beraber, kronik akciğer hastalığının indometazine göre daha sık olduğu düşünülmektedir (103,104).

2.2.17.2.C. Nitrik Oksit Sentetaz İnhibitörü

Nitrik oksit sentetaz inhibitörlerinin de duktus kapanmasına yardımcı olacağı yapılan hayvan deneyleriyle gösterilmiştir. Ancak henüz kullanıma girmemiştir.

2.2.17.3. Cerrahi Tedavi

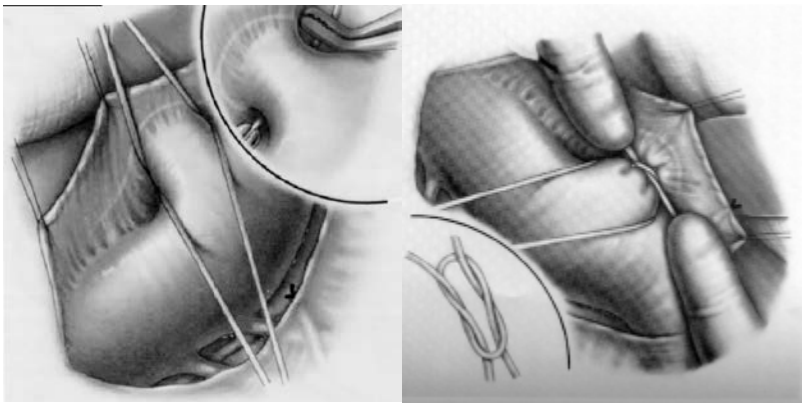
Cerrahi tedavi endikasyonları arasında medikal tedavide başarısızlık, medikal tedavi için kontrendikasyon (trombositopeni, böbrek yetmezliği vb.), kalp yetmezliği ve ileri yaş yer alır.

Pulmoner hipertansiyon gelişmiş ise ve medikal tedavi ile kalp yetersizliği düzeltilemez ise yenidoğan dönemi dahil her yaşta acil ameliyat önerilir. Prematürelerde duktus ligasyonu yenidoğan yoğun bakım ünitesinin olduğu merkezlerde yapılabilmektedir ve morbidite ve mortalite riski oldukça düşüktür (Şekil 6).

Duktus ligasyonu eğer postnatal 14 günden önce yapılırsa erken ligasyon, 14 günden daha sonra yapılırsa geç ligasyon denir. Erken ligasyonun enteral beslenme toleransını arttırıp total parenteral beslenme kullanımını ve ventilatör ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (105).

Buna rağmen 28 gebelik haftasından küçük prematüreler; solunum sıkıntısı, kan basıncı dalgalanmaları, intrakranial kanama, enfeksiyon, şilotoraks, reküren laringeal sinir paralizisi ve ölüm risklerini taşımaktadırlar (106). Cerrahi sonrası duktusun geri açılma oranı oldukça düşük olmasına karşın, anestezinin ve de neonatal dönemde yapılan cerrahi işlemin nörogelişimsel açıdan nasıl bir sonuç doğurduğu tam olarak bilinmemektedir (107,108). Ayrıca medikal tedavi sonrası olan akciğer fonksiyonunda

iyileşme ve alveolar matürasyon cerrahi ligasyon sonrası görülmemektedir (109,110).

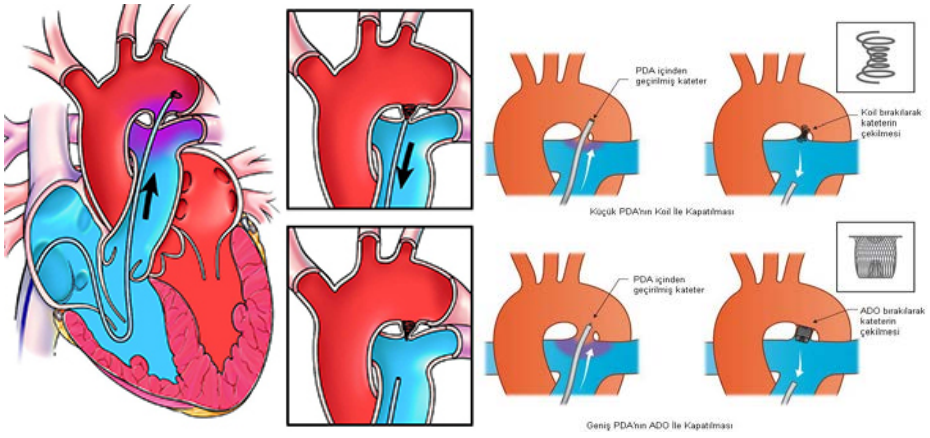


Şekil 6. Cerrahi Olarak PDA Kapatılması

Medikal tedavi ile kapanmamışsa küçük PDA bile olsa, infektif endokardit riski nedeniyle tercihen 1 yaş içinde, en geç okul çağından önce ligasyon yapılmalıdır. Ancak artık çoğu vaka PDA'ya transkateter metodlar ile cihaz konularak kapatılabilmektedir (73).

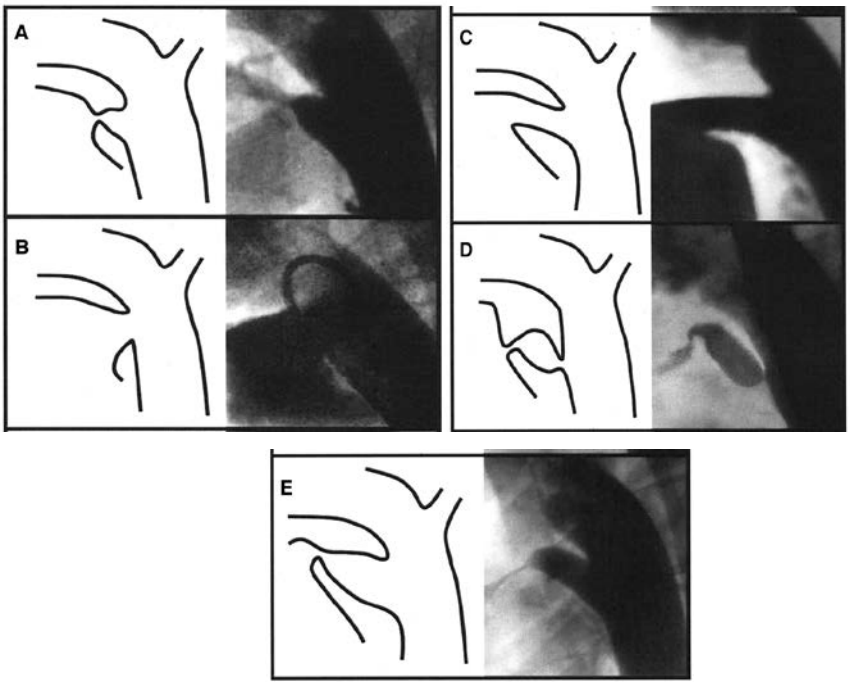
2.2.17.4. Transkateter Girişimler

Kardiyolojik invaziv girişimler (koil, şemsiye, clam- pshell aletleri vb) diğer alternatiflerdir (111-114). Koil uygulaması birkaç aylık çocuklardan başlayarak ileri yaşlara kadar tüm hastalarda uygulanabilir (Şekil 7).



Şekil 7. Transkateter Metod ile PDA Kapatılması

Patent duktus arteriyozus kapatılması için kullanılacak metod PDA şekli ve en küçük duktal çapa göre belirlenmektedir. Duktus şekli: Konik, tübüler, kısa ve uzun gibi eski tanımlamalar artık yerini Krichenko tarafından tanımlanan sınıflandırmaya bırakmıştır. Bu sınıflamada PDA konik şekilli ise A tipi, kısa ise B (pencere) tipi, tübüler ise C tipi, kompleks şekilli ise D tipi, elonge ise E tipi olarak tanımlanır (Şekil 8).



Şekil 8. PDA'nın Anjiyografik Tiplendirilmesi

Duktus küçük veya çok küçükse, duktusun şekli PDA kapatılması konusunda ön planda değerlendirilmeyebilir. Bununla birlikte, duktus orta-geniş boyutta ise duktusun şekli özellikle değerlendirilmelidir. Duktus konik ise (Krichenko tip A ve D) koil ya da Amplatzer duktal oklüder (ADO)'lar duktusun boyutuna göre kullanılabilir. Duktus kısa (tip B) ise ADO ya da Amplatzer septal oklüderi gerekebilir. Tübüler duktus (tip C) Gianturco-Grifka vasküler tıkayıcı cihaz ya da Amplatzer vasküler tıkayıcı ile kapatılabilir. Uzun ve değişik şekilli (tip E) duktus koil, ADO ya da Amplatzer vasküler tıkayıcı ile kapatılabilir.

Transkateter kapatma tekniklerinin başlıca avantajları morbiditenin azalması, genel anestezi kullanılmaması, cerrahi travmadan kaçınılması ve hastanın herhangi bir torakotomi izi olmadan bir gün hastanede yatırılarak ardından okuluna dönebilmesidir. Ancak cerrahi tedavi yöntemi ile karşılaştırıldığında oldukça pahalı bir yöntemdir (115)

2.2.18. Mortalite

Morbidite ve mortalite duktus çapı ve oluşan şanta bağlıdır (79). İzole PDA ile doğan bebeklerde ilk yılda %30 ölüm görülür, özellikle de ilk aylarda daha sıktır. İnfant döneminden sonra ölüm riski yıllık %0,5 civarına geriler. Ancak üçüncü dekatta yıllık %1 ve dördüncü dekatta yıllık %4 civarına yükselir. Sonuçta PDA'lı hastaların %42'si 45 yaşına kadar kaybedilir. Geniş PDA'larda mortalite nedeni infant dönemde konjestif kalp yetmezliği iken, ileri yaşlarda gelişen pulmoner vasküler hastalık ve sağ kalp yetmezliğidir. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları genelde fazla şant varlığında görülür ve infant dönemde ölüme yol açan ikinci nedendir.

Orta çaptaki PDA'larda ölüm daha çok üçüncü dekatta ve sonrasında konjestif kalp yetmezliğine bağlı olarak ortaya çıkar. Küçük PDA'larda ölüm sıklıkla bakteriyel endokardit nedeni iledir ve çok nadirdir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Ekim 2011 – Nisan 2013 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yapıldı. Çalışmaya hemodinamik olarak önemli PDA'sı olan 60 prematüre bebek dahil edildi. Olgular aşağıdaki kriterleri taşımaları durumunda çalışmaya dahil edildi;

1. Gestasyonel yaş < 33 hafta,
2. Göğüs radyografisinde RDS görünümü (sürfaktan, mekanik ventilasyon, %25'in üzerinde FiO_2 desteği gibi tedavileri gerektiren),
3. Başka bir nedenle açıklanamayan taşipne, hipoksi ve solunum bozuklukları,
4. Ekokardiyografide hemodinamik olarak anlamlı PDA bulguları (sol atriyum:aorta oranı>l,4 ya da duktal çap>1,5mm).

Olgular şu kriterleri taşımaları durumunda ise çalışma dışı bırakıldı;

1. Major konjenital kalp anomalileri,
2. Papile sınıflamasına göre grade 3 İVK,
3. Serum kreatin değeri ≥ 1,5mg/dL ya da kan üre azotu≥50 mg/dl,
4. Trombosit sayısı ≤ 60.000/mL^3,
5. Kanama bulgusu (hematüri, endotrakeal-gastrik aspiratta ya da gaytada kan, ponksiyon yerlerinde kanama),
6. Exchange transfüzyon gerektiren hiperbilirubinemi.

Hemodinamik ya da klinik olarak önemli PDA tespit edilen prematüre bebeklere kontrendikasyon olmaması durumunda PDA'nın kapatılması için enteral yol ile ibuprofen verilmesi planlandı. Bu amaçla ibuprofenin oral formu nazogastrik sonda kullanılarak verildi. Tedaviye ibuprofen 10 mg/kg/gün verilerek başlandı. Günlük fizik muayene ve EKO ile değerlendirmeler yapıldı. PDA'nın devam etmesi ve kontrendikasyon olmaması durumunda bir önceki dozdan 24 saat sonra olacak şekilde 5 mg/kg/gün dozunda ibuprofen verildi. Patent duktus arteriyozus kapandı ise tedavi kesildi. Bu şekilde 3 kürü (9 dozdan oluşan tedavi) geçmeyecek şekilde tedavi protokolü izlendi.

Hastalar tedavi kesilmesini takiben 1., 3., 7. ve 10. günlerde EKO ile tekrar değerlendirildi. Patent duktus arteriyozusun tekrar açılması durumunda aynı protokol ile tedaviye devam edildi. Üç kür ibuprofen almasına rağmen hemodinamik olarak önemli PDA devam eden hastalara cerrahi olarak kapatma tedavisi planlandı.

Patent duktus arteriyozus kapatılması amacıyla enteral ibuprofen verilen hastaların gestasyon haftası, doğum ağırlığı, doğum şekli, cinsiyeti, 1. ve 5. dakika Apgar skoru, prenatal steroid verilip verilmediği, konjential enfeksiyon, konjenital anomali varlığı; ibuprofen tedavisi öncesinde RDS varlığı, sürfaktan alıp almadığı kaydedildi. Tedavinin başlatıldığı gün ve tedavi boyunca her gün idrar çıkışı (ml/kg/st), bir önceki güne göre ağırlık farkı (tartı takibi), aldığı mayi miktarı (ml/kg), enteral aldığı miktar (ml/gün), günlük aldığı toplam sıvı miktarı, sepsis varlığı, mekanik ventilasyon ihtiyacı, O_2 saturasyonu, EKO ile ölçülen duktus çapı, duktus akım paterni, duktus üzerindeki gradient, pulmoner arter basıncı (indirekt olarak), eşlik eden konjenital kalp hastalıkları, mitral kapakta akım velositesi, aort:sol atriyum çap oranı, sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapı, ejeksiyon fraksiyonu, kısalma fraksiyonu, komplikasyonlar hasta bilgi formlarına kaydedildi. Ekokardiyografik incelemeler yenidoğan yoğun bakım ünitesinde hasta başında aynı hekim tarafından yapıldı. Ekokardiyografik incelemeler için Vivid 7 marka EKO cihazı (General Electric, USA ®) ile 10S prob kullanıldı.

İbuprofen verilen hastalar hematolojik, renal, gastrointestinal ve serebral yan etkiler yönünden izlendi. Serum BUN, kreatinin, sodyum düzeyleri ile trombosit sayıları tedavi öncesi ve sırasında takip edildi. Tedavi sürecinde serum kreatinin düzeyinin 1.6 mg/dl üzerinde olması, idrar çıkışının 0.5 ml/kg/saatten az olması, serum sodyum düzeyinin 125 mEq/L'den düşük ve trombosit sayısının 60.000 /mL^3 altında olması yan etki olarak kabul edildi. Tüm bebeklere tedavi öncesi ve sonrası IVK ve periventiküler lökomalazi açısından kranial ultrasonografi çekildi. Olguların takibinde kullanılan form ek-1'de gösterilmiştir.

3.1. Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) yanı sıra normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov - Smirnov dağılım testi kullanıldı.

Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Exact test kullanıldı.

Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki grup durumunda, normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Bağımsız örnekler (İndependent samples) t testi kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ikiden fazla grup durumunda, normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Tek yönlü (One way) Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Bonferroni testi kullanıldı. Parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı.

Sonuçlar % 95 güven aralığında, $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde ve $p<0,01$ $p<0,001$ ileri anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı Ekim 2011 - Nisan 2013 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne toplam 1051 hasta kabul edildi.

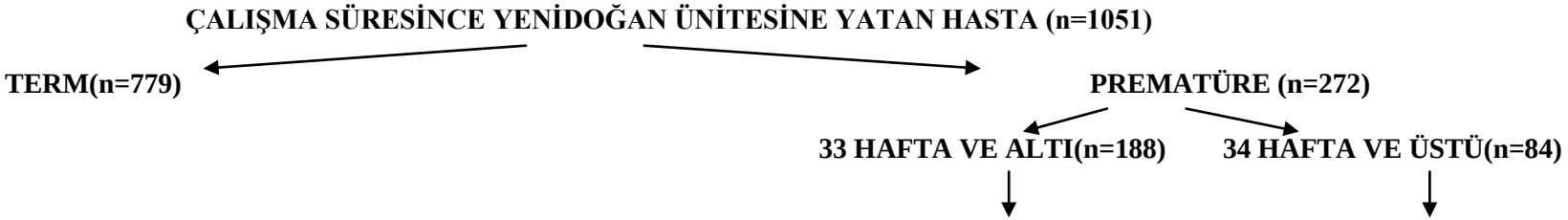
Hastaların 272'sinin (%26) gestasyonel yaşları 37 haftadan küçük, 779'unun (%74) gestasyonel yaşları 37 haftadan büyük idi. Otuz yedi hafta ve altında olan bebeklerin 188'i (%69) 33 hafta ve altında doğarken, 84'ü (%31) 34 hafta üstünde doğmuştu.

Tüm bebeklerin 252'sinde (%23,9) PDA tespit edildi. Bunların altmış ikisi term (%24,6), 190'ı preterm (%75,4) bebeklerdi. Term bebekler arasında %7,9 PDA tespit edilirken pretermlerde bu oran %69,8 olarak bulundu.

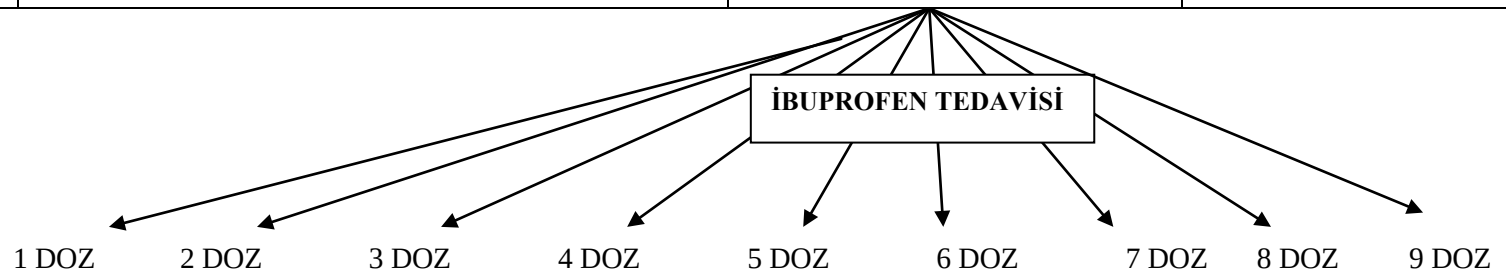
Patent duktus arteriyozus tespit edilen 190 prematüre bebeğin 122'sinin gestasyonel yaşları (%64,2) 33 hafta ve altında, 68'inin (%35,7) 34 hafta ve üstünde idi. Yapılan klinik ve ekokardiyografik değerlendirme sonucunda PDA, 33 haftadan büyük olarak doğan preterm bebeklerin 29'unda (%42); 33 hafta ve altında doğan bebeklerin de 60'ında (%49,1) hemodinamik olarak önemli bulundu. Bu hastalara PDA'nın kapatılması için ibuprofen tedavisi verildi.

Duktustan şantın az olmasına rağmen klinik olarak semptomatik olan (ventilatör bağımlılığı olan ve bunu açıklayacak başka bir neden bulunamayan) 3 hastaya da ibuprofen tedavisi başlandı.

Patent duktus arteriyozus tespit edilen ve gestasyonel yaşları 33 haftadan büyük olan bebeklerden 39'unda (%58), 33 hafta ve altındakilerin ise 62'sinde (%50,9) hemodinamik olarak önemli PDA düşünülmediğinden farmakolojik yol ile PDA kapatılması için herhangi bir tedavi verilmedi ve takipte PDA'nın spontan olarak kapandığı görüldü. Bu hastaların takibinde rekanalizasyon görülmedi.



n=62	**PDA TESPİT EDİLENLER**	**n=122**	**n=68**
	PDA'SI HEMODİNAMİK OLARAK ÖNEMLİ OLMAYAN VE KENDİLİĞİNDEN KAPANANLAR	**n=62**	**n=39**
	ENTERAL İBUPROFEN VERİLENLER	**n=60**	**n=29**



Kapanma	17/60	19/43	13/24	4/11	3/7	2/4	0/2	0/2	0/2
Kümülatif kapanma	17/60	36/60	49/60	53/60	56/60	58/60	58/60	58/60	58/60
Rekanalizasyon	2	1	1	0	0	0	0	0	0
Tekrar tedavi ile kapanma	1	1	1	0	0	0	0	0	0
CERRAHİ	0	0	0	-	-	-	-	-	2

Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri tablo 6'de verilmiştir.

Tablo 6. Olguların Demografik Özellikleri

Değişkenler	**n=60**
Cinsiyet	
Kız	32 (%53,3)
Erkek	28 (%46,7)
Gestasyonel Yaş	29,18±2,90
Gestasyonel Yaş Grupları	
<27 hafta	16 (%28,4)
27-30 hafta	21 (%33,4)
31-33 hafta	23 (%38,3)
Doğum Ağırlığı	1179±421 g (520-2200)
Doğum Ağırlığı Grupları	
DDA*	15 (%23,3)
ÇDDA**	22 (%36,7)
ADDA***	23 (%40)
Postnatal yaş	2,68±4,18

*Düşük doğum ağırlıklı, **Çok düşük doğum ağırlıklı, *** Aşırı düşük doğum ağırlıklı

Olguların klinik özellikleri tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Olguların Klinik Özellikleri

	n	**%**
Antenatal Steroid Kullanımı	33	%55
Doğum Şekli		
NSVY	4	%6,6
C/S	56	%93,4
Perinatal Asfiksi	17	%28
Koryoamnionitis	1	%1,7
Konjenital Enfeksiyon	0	%0
RDS	57	%95

	Ortalama	Aralık
Sürfaktan Doz Sayısı (Ortalama)	1,81±1,06	0-5
Apgar Skoru (1.dakika)	5,51±1,59	2-9
Apgar Skoru (5.dakika)	7,35±1,54	2-10

Farmakolojik yol ile PDA kapatılması için tedavi (ibuprofen) verilen hastaların 49'unda bir kür, 59'unda iki kür ile kapanma gözlenirken 1 hastada verilen 9 dozun (3 kürün) sonunda da kapanma saptanmamış ve önemli düzeyde şantın devam etmesi nedeni ile cerrahi yol ile PDA kapatılmıştır. Patent duktus arteriyozusun kapandığı gözlenen 59 hastadan 4'ünde rekanalizasyon görülmüştür. Bu hastaların 3'ünde kalıcı kapanma tekrarlanan tedavi ile sağlanmış, 1 hastada ise yanıt alınamayıp 9 dozun tamamlanmasının ardından önemli düzeyde şantın devam etmesi ve hastanın semptomatik olması nedeniyle cerrahi yolla PDA kapatılmıştır.

Patent duktus arteriyozusun kapanmasını (rekanalizasyon görülen ve görülmeyen hastalarda) sağlayan toplam ibuprofen doz sayıları tablo 8'te verilmiştir.

Tablo 8. PDA'nın Kalıcı Olarak Kapanmasını Sağlayan Toplam İbuprofen Dozu

Doz Sayısı	**Rekanalizasyon (-)**	**Rekanalizasyon (+)**
	n=55 (%91,6)	**n=58 (%96,6)**
1	17 (%30,9)	17 (%29,3)
2	19 (%34,5)	19 (%32,7)
3	12 (%21,8)	13 (%22,4)
4	4 (%7,2)	4 (%6,8)
5	1 (%1,8)	3 (%5,1)
6	2 (%3,6)	2 (%3,4)

Patent duktus arteriyozusun farmakolojik yol ile kapanması tüm hastalarda ilk 6 doz ile sağlandı. Yedi, sekiz ve dokuzuncu dozların verildiği hastalardan birinde kapanma hiç olmazken birinde rekanalizasyon sonrası kapanma sağlanamadı ve PDA cerrahi müdahale ile kapatıldı.

Farmakolojik yol ile PDA'sı kapanan ve takipte rekanalizasyon saptanan hastalar tablo 9'te verilmiştir.

Tablo 9. Rekanalizasyon Görülen Hastalar

Doz Sayısı	**Rekanalize Olan Hastalar**	**Rekanalizasyon Tespit Etme Günü**	**Rekanalizasyon Sonrası Verilen Doz Sayısı**	**Sonuç**
1	1	1	2	Kapanma
	1	1	8	Cerrahi
2	1	6	3	Kapanma
3	1	2	2	Kapanma
>4	0	-	-	-

Enteral ibuprofen tedavisi ile PDA'nın rekanalizasyon olmaksızın kapandığı olgular tam başarılı tedavi grubu, rekanalizasyon görülen veya cerrahi girişim gereken olgular başarısız tedavi grubu şeklinde gruplandırıldığında hasta özellikleri tablo 10 ve tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 10. Enteral İbuprofen İle Tedavinin Başarılı Olduğu ve Başarısız Olduğu Olguların Özelliklerinin Dağılımı

		Başarısız Tedavi		**Başarılı Tedavi**		**p**
		n	**%**	**n**	**%**	
Cinsiyet	**Erkek**	2	%40,0	26	%47,3	X^2=0,097 p=0,755
	Kız	3	%60,0	29	%52,7	
Doğum Şekli	**NSVY**	0	%0,0	4	%7,3	X^2=0,390

	C/S	5	%100,0	51	%92,7	p=0,533
Perinatal Asfiksi	**Yok**	3	%60,0	40	%72,7	X^2=0,366 p=0,545
	Var	2	%40,0	15	%27,3	
Koryoamniyonit	**Yok**	5	%100,0	54	%98,2	X^2=0,092 p=0,761
	Var	0	%0,0	1	%1,8	
Antenatal Steroid	**Yok**	3	%60,0	24	%43,6	X^2=0,496 p=0,481
	Var	2	%40,0	1	%56,4	

Tedavi başarısı ile cinsiyet, doğum şekli, koryoamniyonit varlığı, perinatal asfiksi varlığı, antenatal steroid kullanımı ilişkili bulunmadı.

Tablo 11. İbuprofen İle Tedavinin Başarılı Olduğu ve Başarısız Olduğu Olguların Özelliklerinin Dağılımı

	Başarısız Tedavi (n=5)		**Başarılı Tedavi (n=55)**		**T**	**p**
	Ort	**Ss**	**Ort**	**Ss**		
Gestasyon Yaşı	27,600	3,130	29,330	2,874	1,278	,206
Doğum Ağırlığı	1035	480,18	1192,82	418,64	0,798	,428
Sürfaktan Dozu	1,600	0,548	1,840	1,102	0,472	,639
Apgar 1	4,600	2,191	5,600	1,535	1,348	,183
Apgar 5	6,600	1,517	7,420	1,548	1,133	,262

Tedavi başarısı ile yaş, doğum ağırlığı, sürfaktan doz sayısı, Apgar 1, Apgar 5 ilişkili bulunmadı.

Enteral ibuprofen ile PDA kapatma tedavisinin başarılı sonuçlanması ile PDA çapı arasındaki ilişki tablo 12'de incelenmiştir.

Tablo 12. Enteral İbuprofen İle PDA Kapanmasının PDA Çapı İle İlişkisi

	Başarısız Tedavi (n=5)		**Başarılı tedavi (n=55)**		**t**	**p**
	Ort	**Ss**	**Ort**	**Ss**		
PDA Çapı	2,660	0,550	2,231	0,434	2,075	**0,042**
PDA Çapı (Ağırlığa Göre)	2,930	1,094	2,149	0,837	1,950	0,056

Enteral ibuprofenin PDA kapanmasındaki başarısı ile PDA çapı arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Ağırlığa göre PDA çapı ile anlamlı sonuç elde edilmedi.

Otuz üç hafta ve altında olup PDA'nın kendiliğinden kapandığı hastalar ve PDA'nın tedavi ile kapandığı hastalarda PDA çapı ve aort/sol atriyum oranları tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13. PDA'sı Kendiliğinden Kapanan ve Tedavi İle Kapanan Hastalarda PDA Çapı ve Aort/Sol Atriyum Oranları

	Kendiliğinden kapanma	**Tedavi ile kapanma**	
PDA çapı	1,65±0,32	2,04±0,93	**p<0,0001**
Aort/sol atriyum oranı	1,11±0,48	1,32±0,28	**p<0,0001**

Kendiliğinden kapanma görülen olgular içinde rekanalizasyon saptanarak tedavi verilmesi gereken olmadı.

İhtiyaç duyulan toplam ibuprofen doz sayısı ile olguların klinik özellikleri arasındaki ilişki tablo 14 ve 15'da incelenmiştir.

Tablo 14. İhtiyaç Duyulan Doz Sayısına Göre Klinik Özelliklerin Dağılımı

		1 Doz		2 Doz		3 Doz		>4 Doz		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Koryoamniyonit	**Yok**	16	94,2	19	100,0	12	100,0	7	100,0	X^2=2,373 p=0,499
	Var	1	5,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Doğum Şekli	**NSVY**	1	5,8	1	5,3	2	16,7	0	0,0	X^2=2,356 p=0,502
	C/S	16	94,2	18	94,7	10	83,3	7	100,0	
Perinatal Asfiksi	**Yok**	15	88,3	13	68,4	7	68,4	4	57,2	X^2=4,464 p=0,216
	Var	2	11,7	6	31,6	5	41,6	3	42,8	
Cinsiyet	**Erkek**	8	47,1	9	47,3	7	68,4	2	28,5	X^2=3,419 p=0,331
	Kız	9	52,9	10	57,7	5	41,6	5	71,5	
Antenatal Steroid	**Yok**	8	47,1	9	47,3	6	50	2	28,5	X^2=0,908 p=0,823
	Var	9	52,9	10	57,7	6	50	5	71,5	

İhtiyaç duyulan toplam ibuprofen dozu sayısı ile cinsiyet, doğum şekli, koryoamniyonit, varlığı, perinatal asfiksi varlığı, antenatal steroid kullanımı ilişkili değildi.

Tablo 15. İhtiyaç duyulan İbuprofen Dozu Sayısına Göre Klinik Özelliklerin Dağılımı

	1		2		3		>4		F	p
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss		
Gestasyon Yaşı	29,66	2,95	29,60	2,90	28,76	2,71	27,88	3,10	0,984	0,407
Doğum	1297	475	1197	420	1178	383	905	272	1,817	0,155

Ağırlığı										
Sürfaktan Dozu	1,77	1,00	1,80	1,24	1,84	1,21	1,88	0,60	0,025	0,994
Apgar 1	6,000	1,32	5,45	1,73	5,92	1,49	4,11	1,26	3,567	**0,002**
Apgar 5	7,72	1,07	7,30	1,80	7,38	1,66	6,66	1,58	0,936	0,430

İhtiyaç duyulan toplam ibuprofen doz sayısı ile gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, sürfaktan doz sayısı, Apgar 5 arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Olguların Apgar 1 skorları ortalamalarının toplam doz değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan tek yönlü varyans analizi (Anova) sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark ise istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Farklılıkların kaynaklarını belirlemek amacıyla tamamlayıcı post-hoc Bonferroni analizi yapıldı. Toplamda 1 ve 3 doz ibuprofen alanların Apgar 1 skorları 4 dozun üzerinde ibuprofen ihtiyacı olanların Apgar 1 skorlarından anlamlı derecede yüksek bulundu.

İhtiyaç duyulan toplam ibuprofen dozu ile olguların özellikleri tablo 16'da incelenmiştir.

Tablo 16. İhtiyaç Duyulan Toplam İbuprofen Dozu Sayısı İle Olguların Özellikleri

	1	**2**	**3**	**>4**	**F**	**p**
Yaş	2,8±4,6	3,2±5,7	1,9±1,0	2,1±0,9	0,328	0,805
Ağırlık	1262±457	1195±419	1097±387	920±306	1,537	0,215
Ağırlık Kazanımı	-34±34	-2,2±38	-1,9±48	52±70	4,256	0,190
PDA Çapı	2,072±0,356	2,175±0,306	2,492±0,599	2,533±0,477	3,989	**0,012**
PDA Çapı (Ağırlığa Göre)	1,827±0,664	2,060±0,895	2,460±0,729	2,977±0,946	4,742	**0,005**
Sol Atriyum:Aorta	1,36±0,26	1,26±0,26	1,23±0,18	1,51±0,36	2,682	0,055

İhtiyaç duyulan toplam ibuprofen dozu sayısı ile olguların yaş ve ağırlıkları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Patent duktus arteriyozus çapı ortalamaları için ise sonuç anlamlı bulundu. Toplamda 3 doza ihtiyacı olan olguların PDA çapı ortalamaları, toplamda 1 ve 2 doza ihtiyacı olanların ortalamalarından anlamlı derecede yüksek bulundu. Toplamda 4 ve üzeri doz ihtiyacı olan olguların PDA çapı ortalamaları, toplamda 1 ve 2 doza ihtiyacı olanlarda anlamlı derecede yüksek bulundu.

İhtiyaç duyulan toplam ibuprofen dozu sayısı ile PDA çapı (ağırlığa göre) arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Toplamda 4 ve üzeri dozda ibuprofene ihtiyacı olanların ağırlığa göre PDA çapı ortalamaları, toplamda 1 doza ihtiyacı olanların ortalamalarından anlamlı derecede yüksek bulundu.

İhtiyaç duyulan toplam ibuprofen dozu sayısı ile olguların tedavi öncesi ve bitimindeki O2 ihtiyacı arasında ilişki tablo 17'de incelenmiştir.

Tablo 17. İhtiyaç Duyulan Toplam İbuprofen Dozu Sayısı İle Olguların O2 İhtiyacının Karşılaştırılması

		1		**2**		**3**		**>4**		**p**
		n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Tedavi Öncesinde O2 İhtiyacı	**Küvöz İçi O2**	4	22,2	3	15,0	0	0,0	0	0,0	X^2=10,276 p=0,329
	Hood İçi O2	2	11,1	1	5,0	0	0,0	0	0,0	
	CPAP	11	61,1	13	65,0	9	69,2	7	77,8	
	SIMV	1	5,6	3	15,0	4	30,8	2	22,2	
Tedavi Bitiminde O2 İhtiyacı	**Küvöz İçi O2**	4	22,2	2	10,0	3	23,1	2	22,2	X^2=5,621 p=0,777
	Hood İçi O2	2	11,1	2	10,0	0	0,0	0	0,0	
	CPAP	11	61,1	13	65,0	7	53,8	5	55,6	
	SIMV	1	5,6	3	15,0	3	23,1	2	22,2	

İhtiyaç duyulan toplam ibuprofen dozu sayısı ile olguların tedavi öncesi ve bitimindeki O2 ihtiyacı arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Olguların tedavi öncesi ve tedavi sırasında ortalama sıvı alımı (ml/kg/gün)ve ortalama idrar çıkışı (ml/kg/st) miktarları tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18: Olguların Tedavi Öncesinde ve Sırasında Ortalama Sıvı Alım (ml/kg/gün) ve Ortalama İdrar Çıkışı (ml/kg/st) Miktarları

	Tedavi öncesi	**Doz 1**	**Doz 2**	**Doz 3**	**Doz 4**	**Doz 5**	**Doz 6**	**Doz 7**	**Doz 8**	**Doz 9**
Sıvı Alımı (ml/kg/gün)	167 ±68	150 ±66	171 ±64	201 ±71	177 ±62	188 ±72	187 ±108	177 ±88	181 ±79	188 ±86
İdrar Çıkışı (ml/kg/st)	3.7 ±1.6	3.8 ±1.7	3.9 ±1.9	4.3 ±1.8	4.6 ±1.4	5.6 ±1.0	4.2 ±0.4	7.4 ±0,3	4.2 ±0,2	5.6 ±0,4

Tedavi öncesi ve tedavi sırasında ortalama idrar çıkışı miktarında azalma gözlenmedi.

Enteral ibuprofen verilen 60 hastadan 4'ünde (%6,6) komplikasyon görülmüştür. Komplikasyonlar hakkında bilgi tablo 19'da verilmiştir

Tablo 19. Çalışma Grubunda Gözlenen Komplikasyonlar

Komplikasyon	**Görülme Dozu**	**ToplamDoz**	**Eşlik Eden Patoloji**
Kreatin Yükselmesi	Üç	Dört	Perinatal asfiksi
	Dört	Dört	Perinatal asfiksi
	İki	Dört	Yok
Trombositopeni	Bir	Üç	Erken membran rüptürü

Üç hastada kreatin değerinde yükselme gözlendi. Fakat hiçbir hastada tedaviden çıkarılmayı gerektirecek düzeyde yükselme olmadı ve günlük idrar çıkışı değerleri de normal sınırlardaydı. Bu nedenle ibuprofene devam edildi. Bir hastada kısa süre renal dozda dopamin infüzyonu yapıldı. Takip edilen diğer 2 hastadan birinde 1 gün, diğerinde 2 gün içinde kreatin değerinin normale döndüğü görüldü. Erken membran

rüptürü ile doğan ve tedavi öncesinde de trombosit değeri düşük (109.000/ml) olan bir hastamızda trombosit değeri ibuprofen tedavisi süresince düşük seyretti. Trombosit değerinin düşük olmasının ibuprofen yan etkisi ya da enfeksiyona bağlı olup olmadığını ayırt etmek mümkün olmamakla birlikte hastamızda tedaviyi sonlandırmayı gerektirecek eşik değere ulaşılmadı. Tedavi bitiminde 89.000/ml olan trombosit değerinin enfeksiyon tedavisi tamamlandığında 307.000/ml olduğu görüldü.

Komplikasyon gözlenen hastaların özellikleri tablo 20 ve 21'de verilmiştir.

Tablo 20. Komplikasyon Gözlenen Hastaların Özellikleri

		Komplikasyon Yok (n=56)		**Komplikasyon Var (n=4)**		**p**
		n	**%**	**n**	**%**	
Cinsiyet	**Erkek**	26	46,4	2	50,0	X^2=0,051 p=0,467
	Kız	30	55,6	2	50,0	
Perinatal Asfiksi	**Yok**	39	69,7	2	50,0	X^2=0,422 p=0,455
	Var	17	30,3	2	50,0	

Komplikasyon görülmesi ile cinsiyet dağılımı ve perinatal asfiksi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 21. Komplikasyon Gözlenen Hastaların Özellikleri

	Komplikasyon Yok (n=56)		**Komplikasyon Var (n=4)**		**T**	**p**
	Ort	**Ss**	**Ort**	**Ss**		
Gestasyon Yaşı	29,330	2,922	28,250	2,816	0,975	0,334
Postnatal Yaş	2,292	2,898	5,250	8,828	-1,901	0,378

Doğum Ağırlığı	1206,540	436,809	1005,000	264,062	1,264	0,211
Apgar 1	5,620	1,598	4,880	1,553	1,224	0,226
Apgar 5	7,420	1,551	6,880	1,553	0,930	0,356
PDA Çapı	2,233	0,456	2,488	0,405	-1,490	0,142
PDA Çapı (Ağırlığa Göre)	2,161	0,869	2,563	0,912	-1,212	0,230

Komplikasyon görülmesi ile gestasyonel yaş, postnatal yaş, doğum ağırlığı, Apgar 1, Apgar 5, PDA çapı, PDA çapı (ağırlığa göre) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Verilen doz sayısına göre komplikasyon sıklığı tablo 22'de verilmiştir.

Tablo 22. Verilen Doz Sayısına Göre Komplikasyon Sıklığı

Komplikasyon	**1**		**2**		**3**		**>4**		**p**
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Yok	16	94,1	18	94,7	12	92,3	10	90,9	X^2=0,203 p=0,977
Var	1	5,9	1	5,3	1	7,7	1	9,1	

Komplikasyon görülme sıklığı ile ibuprofen doz sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Prematüre bebeklerin takip ve tedavilerinde kaydedilen ilerlemeler bu bebeklerin yaşam oranlarını artırmakta, bu durum prematüre bebeklerin önemli ve sık karşılaşılan sorunlarından biri olan PDA'nın tanı ve tedavisinin gündemde kalmasını sağlamaktadır.

Sağlıklı, miadında doğan bebeklerde DA'nın fonksiyonel kapanması 2-4 günler arasındadır ve 24. saatte %50, 48. saatte %90, 72. saatte neredeyse %100 oranında gerçekleşir (116). Kapanmanın gerçekleşmediği hastalarda PDA'dan bahsedilir.

Konjenital kalp hastalıklarının yaklaşık % 10'unu oluşturan PDA'nın miadında doğan bebeklerde sıklığı 1/2000-1/5000 arasındadır (117). Prematüre bebeklerde ki sıklığı ise gestasyonel yaşa göre değişmekle birlikte yaklaşık %40'tır (18).

Doğum ağırlığı 1750 gramın altındaki bebeklerde PDA sıklığı %45, 1200 gramın altında olan bebeklerde %80 olarak saptanmıştır (118). Patent duktus arteriyozus sıklığı başka bir çalışmada doğum ağırlığı 500-750 gram arasında olanlarda %50, 751-1000 gram arasında olanlarda %37, 1001-1500 gram arasında olanlarda %17, doğum haftası 26 hafta altında olanlarda ise %65 olarak bulunmuştur (119). Diğer bir çalışmada 500-1500 gram arası doğum ağırlığı olanlarda PDA sıklığı üçüncü günde ortalama %30 olarak bulunmuştur (120).

Çalışmamız süresince yenidoğan servisimize yatırılan tüm bebekler içinde PDA %23,9, prematüre bebekler içinde %69 oranında tespit edildi. Bu oran doğum haftası 34 hafta ve üzerinde olan prematüre bebeklerde %80, 33 hafta ve altında olanlarda %64 idi. Prematüre bebeklerden gestasyonel yaşı 34 hafta ve üzeri olanlarda kendiliğinden PDA kapanması %65,5, 33 hafta ve altı olanlarda ise %68,1 oranında gerçekleşmiştir.

Yapılan çalışmalarda RDS'nin PDA için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (5). Kervancıoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında 32 hafta ve altında olan PDA'lı olguların %73'üne RDS'in eşlik ettiği bulunmuştur. Çalışmamıza alınan hastalarda RDS sıklığı ise %95 olarak bulunmuştur. Yüksek oranda bulunan bu birliktelik RDS'nin PDA için bir risk faktörü olduğu yönündeki literatür bilgisi ile uyumludur.

Prematüre bebeklerde PDA üzerinden hemodinamik olarak önemli miktarda şant olup olmadığını tahmin etmek amacıyla pek çok ölçüt tanımlanmıştır. Bunlardan klinik,

elektrokardiyografik ve radyolojik bulguların özgül olmadığı görülmüştür. Doppler EKO bulgularının ise (duktus çapı, sol atriyum/aorta oranı, sol pulmoner arter ortalama akım hızı ve diyastol sonu akım hızı, sol ventrikul atım hacminin süperior vena kava akım hızına oranı) özgül ve güvenilir olduğu görülmüştür (121). Kluckow'un çalışmasında (122) ortalama gestasyonel yaşı 27 hafta olan prematüre bebeklerde yaşamın ilk 30 saatinde duktus çapının 1,5 mm ve üzerinde olmasının semptomatik PDA için prediktif değerinin olduğu bildirilmiştir. El Hajjar'ın çalışmasında (122) yaşamın ilk 48 saatinde EKO ile ağırlığa göre PDA çapının (≥1,4 mm/kg), sol atriyum/aorta oranının (≥1,4), sol pulmoner arter üzerinde ortalama diyastolik akım velositesi (≥0,42 m/s) ve diyastol sonu akım velositesinin (≥0,2 m/s) hemodinamik olarak anlamlı PDA ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Son yayınlarda özellikle sol atriyum:aorta oranının 1,4'ün üzerinde olması ve vücut ağırlığına göre duktus çapının 1,4 mm ve üzerinde olması önemsenmektedir (121). Bizim çalışmamızda da tedavi ihtiyacı olan prematüre bebeklerde ortalama duktus çapı ve ortalama sol atriyum:aorta oranının PDA'nın kendiliginden kapandığı prematüre bebeklere göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür.

Hemodinamik olarak önemli derecede şanta neden olan PDA'nın denetiminde öncelikle konservatif medikal tedavi uygulanmalıdır. Konservatif yaklaşım ile kontrol altına alınamayan vakalarda PDA kapatılması için farmakolojik tedavi amacıyla ilk olarak PG sentez inhibitörü kullanılmaya başlanmıştır (123). Bu amaçla uzun süre IV indometazin geleneksel olarak kullanılmıştır. Ancak indometazinin özellikle prematüre bebeklerde renal, intestinal ve serebral kan akımını bozarak ceşitli komplikasyonlara neden olması daha uygun alternatiflerin araştırılmasına neden olmuştur (121).

Günümüzde PDA'nın farmakolojik yol ile kapatılmasında hem yan etki insidansının düşük olması hem de başarı şansının yüksek olması (%70-95) nedeni ile ibuprofen kullanılmaktadır (124-127). Çalışmamızda ibuprofen ile PDA kapanması literatür ile uyumlu olarak yüksek oranda (58/60, %96,6) gerçekleşmiştir.

Bazı prematürelerin aşırı derecede immatür olmalarına rağmen spontan duktus kapanması gösterebildiği bilinirken bazı LGA prematürelerin de bir kür tedaviye cevap vermeyip ilave kürlere ve cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyabildiği bilinmektedir (93,128). Bizim çalışmamızda da tedavi başarısı ile doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı

arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken PDA çapının tedavi başarısını tahmin etmede kullanılabileceği görülmüştür.

Patent duktus arteriozusun kapandığı hastalar rekanalizasyon yönünden takip edilmelidirler. Ülkemizde yapılan Uraş ve arkadaşlarının çalışmasında (129) ibuprofen ile kapanmanın sağlandığı 27 hastada rekanalizasyon saptanmamıştır. Tekşam ve arkadaşlarının çalışmasında (128) da kapanmanın sağlandığı hastalarda 10 gün sonraki EKO kontrollerinde ibuprofen verilen grupta rekanalizasyon görülmezken indometazin verilen grupta %7.4 oranında PDA'nın tekrar açıldığı görülmüştür. İbuprofen verilen hastalarda rekanalizasyon Pezzati (0/9), Pourarian (0/10) ve Ghanem'in (0/33) (129,130) çalışmalarında görülmezken; Gimeno Navarro %4,3 (1/23), Su %9,4 (3/32), Mosca %12,5 (1/8), Plavka %14 (3/21) oranında yeniden açılma tespit etmişlerdir (129). Gökmen ve arkadaşlarının çalışmasında (131) 1 kür ibuprofen ile kapanmanın sağlandığı 46 hastadan ikisinde rekanalizasyon saptanmış (%4,3) ve bu hastalarda ikinci kür tedavi ile kalıcı kapanma sağlanmıştır. Çalışmamızda 1 doz ile kapanma görülen hastalarda %11 (2/17), 2 doz ile kapanma görülenlerde %5,2 (1/19), 3 doz ile kapanma görülenlerde %7,6 (1/13) ve tüm hastalara %6,6 oranında rekanalizasyon görülmüştür. Rekanalizasyon tespit edilen 4 hastadan üçünde tekrarlanan tedavi ile kapanma sağlanmış, 1 hasta rekanalizasyon sonrasında tedaviye yanıt vermemiş ve cerrahi yol ile kapatma uygulanmıştır.

Bir kür tedavi ile PDA kapanma oranı Lin'in çalışmasında (132) %84 oranında saptanmıştır. Lugt'un çalışmasında (133) 1 kür ile %66 (109/164), 2 kür ile %55 (24/43), 3 kür ile %54 (6/11) oranında kapanma sağlanmıştır. Androuche-Armani'in çalışmasında (134) ise PDA'nın 1 kür ile %32,5 (26/80), 2 kür ile %30 (16/53), 3 kür ile %40 (6/15) oranında kapandığı görülmüştür. Kushnir ve Pinheiro'nun ve Richards'ın çalışmalarında (135) üçüncü kür ibuprofenin %19-66 oranında başarı sağladığı, ancak 1 ve 2. küre göre daha sık oranda komplikasyona neden olduğu bildirilmiştir. Kushnir ve Pinheiro'nun çalışmasında (135) 1 kür ile %92,3 (108/118), 2 kür ile %53,6 (15/28), 3 kür ile %18,9 (7/37) oranında kapanma sağlanmıştır. Bir çalışmada ise üçüncü kür tedavinin de 1. ve 2. kürler kadar etkili olduğu belirtilmiştir (136). Gökmen ve arkadaşlarının çalışmasında (131) enteral ibuprofen verilen hastalarda 1 kür ile %88,4 (46/52), ikinci kür ile %83,3 (5/6) oranında kapanma olduğu saptanmıştır. Uraş ve

arkadaşlarının çalışmasında (128) PDA kapanması %40.7 hastada 10 mg/kg'lık tek doz, %18.6 hastada 10 ve 5 mg/kg'lık iki doz, %40.7 hastada, 10, 5 ve 5 mg/kg'lık üç doz tedavi ile sağlanmıştır. Bizim çalışmamızda PDA kapanmasının 1 doz ile %28,3 (17/60), 2 doz ile %44 (19/43), 3 doz ile %54 (13/24) ve birinci kür ile %81,6 (49/60); 4 doz ile %36 (4/11), 5 doz ile %42 (3/7), 6 doz ile %50 (2/4) ve ikinci kür ile %81,8 (9/11) oranında gerçekleştiği, üçüncü küre tekabül eden 7, 8 ve 9. dozlar ile hiçbir hastada kapanma sağlanamadığı görüldü. Bu durum iki kür tedavi ile başarı şansının yüksek olduğunu ancak ilk 2 kür tedavi ile kapanma sağlanamayan vakalarda üçüncü kür ile yanıt alma ihtimalinin düşük olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda PDA kapanması için 4 ve üzeri doz gereksinimi ile doğum ağırlığı, cinsiyet, doğum şekli, perinatal asfiksi, gestasyonel yaş, tedavi sırasında ağırlık kazanımı ve oksijen ihtiyacının ilişkili olmadığı; PDA çapı ve ağırlığa göre PDA çapının ise etkili olduğu görüldü.

Günümüzde PDA ile PDA'ya bağlanan morbiditeler arasındaki sebep sonuç ilişkisi, PDA kapatılmasının ne kadar yararlı olduğu tartışılmakta ve PDA'nın kapatılması için standart olarak tedavi verilmemesi ve her hasta için (gestasyonel yaş, şantın miktarı, hemodinamik durum ve RDS şiddeti göz önüne alınarak) ayrıca karar verilmesi önerilmektedir. Patent duktus arteriyozuslu prematürelerde PDA kapatılmasının etkilerini inceleyen çalışmalarda; Krauss RDS düzeyinde değişiklik olmadığını (137), Morrow akciğer, kalp ve diğer sistemik parametrelerde değişiklik olmadığını (138), Stefan ve Gerhard akciğer kompliyansinda olumlu değişiklik olduğunu rapor etmişlerdir (139, 140). Bizim çalışmamızda da PDA kapanmasının sağlandığı hastaların O_2 ihtiyacında belirgin bir değişiklik olmadığı görülmüştür.

İbuprofen tamamen masum olmamakla birlikte indometazine göre daha güvenilirdir ve daha az sıklıkta komplikasyonlara yol açmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu komplikasyonların sıklığı pulmoner hemoraji için %0-4.3, İVK için %8.3-44, periventriküler lökomalazi için %0-25, NEK için %0-40, intestinal perforasyon için %0-4.7, gastrointestinal kanama için %0-16.6, ROP için %5.7-20, oligüri için %0, trombositopeni için %2,5 olarak bulunmuştur (129). Çalışmaların detayları tablo 23'de verilmiştir.

Tablo 23: PDA Kapatılması İçin Enteral İbuprofen Verilen Prematürelerde Görülen Komplikasyonlar ve İlgili Yayınlar

Komplikasyon	Yazar	Yıl	Olgu Sayısı	Sonuç
Pulmoner Hemoraji	Aly	2007	0/12	%0
	Erdeve	2012	0/36	%0
	Aranda	2005	1/68	%1,4
	Adamska	2005	3/16	%1,8
	Gimeno Navarro	2005	1/23	%4,3
İVK	Cherif	2008	13/32	%44
	Akısu	2001	1/12	%8,3
	Fakhraee	2007	5/18	%27,7
	Supapannachart	2002	4/9	%44,4
	Salama	2008	2/21	%9,5
Periventriküler lökomalazi	Adamska	2005	3/12	%25
	Lago	2002	11/94	%11,7
	Su	2003	1/32	%3,2
	Van Overmeire	2000	2/74	%2,7
	Salama	2008	0/21	%0
	Cherif	2008	2/32	%6,2
	Su	2008	4/60	%6,6
	Cherif	2008	4/32	%12,5

NEK	Erdeve	2012	2/36	%5,5
	Gökmen	2011	2/52	%3,8
	Aly	2007	0/12	%0
	Chotigeat	2003	6/15	%40
	Fakhraee	2007	0/18	%0
	Pourarian	2008	0/10	%0
	Salama	2008	2/21	%9,5
	Supapannachart	2002	1/9	%11,1
İntestinal Perforasyon	Cherif	2008	0/32	%0
	Erdeve	2012	0/36	%0
	Aly	2007	0/12	%0
	Salama	2008	1/21	%4,7
Gastrointestinal Kanama	Erdeve	2012	0/36	%0
	Gökmen	2011	1/52	%1,9
	Akisu	2001	2/12	%16,6
	Aly	2007	0/12	%0
	Salama	2008	2/21	%9,4
ROP	Salama	2008	3/21	%14,1
	Chotigeat	2003	3/15	%20
	Erdeve	2012	5/36	%13,8
	Gökmen	2011	3/52	%5,7

Oligüri **(< 1cc/kg/st)**	Fakhraee	2007	0/18	%0
	Cherif	2008	0/32	%0
	Erdeve	2012	0/36	%0
	Gökmen	2011	0/52	%0
Trombositopeni	Uraş	2007	1/39	%2,5

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak düşük oranda (%6,6) komplikasyon görülmüştür. Çalışma grubumuzda pulmoner hemoraji, İVK, periventriküler lökomalazi, NEK, intestinal perforasyon, gastrointestinal kanama, ROP, oligüri gibi PDA ilişkili komplikasyonlar tespit edilmemiştir. Üç hastamızda kreatininin yükselmesi, bir hastamızda trombositopeni gözlenmiştir. Kushnir ve Pinheiro'nun çalışmasında ibuprofen ve indometazin verilen hastalarda anlamlı düzeyde olmamakla birlikte kreatininin değerlerinde yükselme olduğu, ancak tedavi bittikten sonra tedavi öncesi değerlere düştüğü tespit edilmiştir (135). Bizim çalışmamızda tedavi kesmeyi gerektirecek düzeyde kreatininin yükselmesi olmayıp sadece bir hastada kısa süre renal dozda dopamin uygulandı. Ayrıca bu hastalarda günlük idrar çıkışı normal sınırlarda seyretmiştir. Trombositopeni gelişen hastamız ise erken membran rüptürü ile doğmuş, doğumda 109.000/ml ölçülen trombosit değeri tedavi süresince yükselme göstermemiştir. Bu durumun enfeksiyon nedeniyle de oluşabileceği düşünülmüştür. Tedavi tamamlandığında ise olgunun trombosit değeri 89.000/ml ölçülmüştür.

Çalışmamızda doğrudan ibuprofene bağlanacak ciddi yan etki görülmemiştir. Görülen yan etkiler ilacın kesilmesini gerektirecek şiddette değildi. Komplikasyon görülme sıklığının tekrarlanan dozlar ile arttığını bildiren yayınlar olmakla birlikte (134,135) çalışmamızda komplikasyon görülme sıklığı ile doz sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum PDA'ların büyük çoğunluğunun (%81,6) ilk 3 dozdan sonra kapanması ile ilişkilendirilebilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızın sonucunda;

- patent duktus arteriyozus sıklığının RDS varlığı ile ilişkili olduğu,

- patent duktus arteriyozus çapı ve sol atriyum/aorta oranının tedavi ihtiyacı için yol gösterici olduğu,

- enteral ibuprofen ile yüksek oranda başarı elde edildiği,

- tedavinin başarısının tahmin edilmesinde PDA çapının yol gösterici olabileceği,

- ilk 3 doz sonrası yüksek oranda kapanma görüldüğü,

- üçüncü kür tedavi ile başarı şansının düşük olduğu,

- birden fazla kür ihtiyacının tahmin edilmesinde PDA çapı, ağırlığa göre PDA çapının fikir verebileceği,

- rekanalizasyonun nadir olmakla birlikte genellikle ilk kür tedaviyle kapanma gösteren olgularda olduğu,

- rekanalizasyon gösteren olgularda da PDA'ların farmakolojik yolla kapatılma şansının yüksek olduğu,

- tedaviye bağlı komplikasyonların nadir, geçici olduğu ve hafif seyrettiği görülmüştür.

Hemodinamik olarak önemsiz olarak değerlendirilen PDA'lar büyük oranda spontan kapanmaktadır. Bu nedenle bunlara tedavi gerekmemektedir. Çalışmamızda EKO ile PDA kontrolleri kür bitimleri yerine her dozdan 24 saat sonrasında yapılarak hastanın gereksiz ilaç alımı engellendi. İlk üç dozda kapanma oranımız yüksek ve ilaca bağlı yan etkiler düşüktü. Farmakolojik yol ile PDA kapatılmasına karar verilen prematüre yenidoğanlarda, enteral ibuprofen tedavisinin etkin, güvenilir ve yan etkilerinin kabul edilebilir olduğu saptandı. Ucuz olması ve yüksek etkinliği nedeniyle güvenle kullanılabilecek bir ilaç olan oral ibuprofenin yan etkileri her doz sonrasında PDA kapanmasının kontrolü ekokardiyografik olarak yapılmak suretiyle en aza

indirilebilir. İlk üç dozda çok yüksek oranda PDA kapanmasının saptanması, bu kapanmaların ağırlıklı olarak bir ve ikinci dozdan sonra olması, bu yaklaşımla hastanın gereksiz ilaç maruziyetini engelleyebilir. Çalışmamız bu bağlamda yeni bir tedavi yaklaşımına katkıda bulunabilir.

KAYNAKLAR

1. Dani C, Bertini G, Corsini I. The fate of ductus arteriosus in infants at 23-27 weeks of gestation: from spontaneous closure to ibuprofen resistance. Act Paediatr 2008: 97;1176-80.
2. Dudell GG, Gersony WM. Patent ductus arteriosus in neonates with severe respiratory distress syndrome. J Pediatr 1984: 104; 915-920.
3. Jacob J, Gluck L, Disessa S. The contribution of PDA in the neonate with severe RDS. J pediatr 1980: 96; 79-87.
4. Perlman JM, Hill A, Volpe JJ. The effect of patent ductus arteriosus on flow velocity in the anterior cerebral arterie: ductal steal in the premature newborn infants. J Pediatr 1981: 99; 767-71.
5. Mercanti I, Boubred F, Simeoni U. Therapeutic closure of the ductus arteriosus: Benefits and limitations. J Matern-Fetal Med 2009: 22; 14-20.
6. Kluckow M, Seri I, Evans N. Functional echocardiography: an emerging clinical tool for the neonatologist. J Pediatr 2007: 150; 125-130.
7. Yurdakök M, Erdem G. Türk Neonatol Dern Derg 2004: Prematürite sayısı; 119-24.
8. Eichenwald EC. Care of the extremely low-birth-weight ınfant. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (eds). Avery's Diseases of the Newborn 8th ed. Philadelphia: Saunders 2005; 410-26.
9. Neyzi O, Ertugrul T. Preterm Doğanlar, İntrauterin Büyüme Geriliği, Makrozomi. Pediatr 2002: Çoğul Gebelik sayısı; 326-7.
10. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard score, expanded to include extremely prematüre infants. Pediatrics 1991; 119: 417-23.
11. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. Semin Neonatol 2004: 1-7.
12. McCormick MC. Long-term follow-up of infants discharged from neonatal

intensive care units. JAMA 1989: 261; 1767-72.

13. Cartlidge PHT, Stewart JH. Survival of very low birthweight and very preterm infants in a geographically defmed population. Acta Pediatr 1997: 86;105-10.

14. Hoffman EL, Bennett FC. Birth weight less than 800 grams: changing outcomes and influences of gender and gestation number. Pediatrics 1990: 86; 27-34.

15. Kligman, Behrman, Jenson, Stanton (eds). Nelson Textbook of Pediatrics 18th Edition. Philadelphia 2007: Elsevier; 705.

16. Yurdakök M. Yenidoğanda Respiratuvar Distres Sendromu. Turk J Int Car Med 2004: 4; 77-83.

17. Park MK, Troxler RG. Manifestation of cardiac problems in newboms. Pediatric cardiology for practitioners 4th ed. St.Louis: Mosby; 2002; 386-88.

18. Şener EC. Göz Hastalıkları. In: Yurdakök M, Erdem G (eds). Neonatoloji, 2.Baskı. İstanbul, Alp Ofseti. 2004: 856-84.

19. Stout AU, Stout JT. Retinopathy of prematurity. Pediatr Clin N Am 2003;50:77-87

20. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the prematüre infant. In: Volpe JJ. Neurology of the newbom 4th edition Philadelphia. WB Saunders; 2001: 428-93.

21. Shalak L, Perlman JM. Hemorrhagic-ischemic cerebral injury in the preterm infant. Clin Perinatol 2002: 29; 745-63.

22. Sethuraman G, Doty CI. Patent Ductus Arteriosus. Emerg Med 2008: 1; 4-8.

23. Fanaroff A (eds). Principles of Neonatal Cardiovascutar Hemodynamics in Neonatal Perinatal Medicine, 7th edition. St.Louis: Mosby 2002: 1138-40.

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

25. Gibson GA. Persistence of the arterial duct and its diagnosis. J Edinb Med 1900: 8;1.

26. Munro JC. Surgery of the vascular system. Ligation of patent ductus arteriosus. Ann Surg 1905: 46; 335.

27. Graybial A, Strieder JW, Boyer NH. An attempt to obliterate the patent ductus arteriosus in a patient with subacute bacterial endocarditis. Am Heart J 1938:15; 621.

28. Gross RE, Hubbard JP. Surgical ligation of a patent ductus arteriosus. Report of first successful case. JAMA 1939: 112; 729-31.

29. Rashkind WJ, Causo CC. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus. Pediatr Cardiol 1979: 1; 3.

30. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. N Engl J Med 1976: 295; 530-3.

31. Moore P, Brook MM, Heymann MA. Patent ductus arteriosus. In: Allen HD, Clark EB, Gutgesell HP, Driscoll DJ, eds. Moss and c Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents. Lippincott Williams and Wilkins; Philadelphia: 2001, 65269.

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

33. Siassi B, Blanco C, Cabal LA, Coran AG. Incidence and clinical a features of patent ductus arteriosus in low-birthweight infants: A prospective analysis of 150 consecutively born infants. Pediatrics 1976: 57; 347-51.

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

35. Mani A. Finding genetic contributions to sporadic disease: a recessive locus at 12q24 commonly contributes to patent ductus arteriosus. Proc Nat Acad Sci 2002: 99; 1554-9.

36. Mani A. Syndromic patent ductus arteriosus:evidence for haploinsufficient TFAP2B mutations and identification of a linked sleep disorder. Proc Nat Acad Sci 2005: l02; 2975-9.

37. Hilger-Eversheim K. Regulatory roles of AP-2 transcription factors in vertebrate development, apoptosis and cell-cycle control. Gene 2000: 260; 1-12.

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

39. Dagle JM. Determination of genetic predisposition to patent ductus arteriosus in preterm infants. Pediatrics 2009: 123; 11 16-23.

40. Zhang B. NF-KappaB2 mutation targets T RAFI to induce lymhomagenesis. Blood 2007: 110; 743-51.

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

42. Schneider DJ. Patent ductus arteriosus. Circulation 2006:114; 1873-82.

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

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

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

46. Fanaroff A. Avroy. Principles of Neonatal Cardiovascutar Hemodynamics in Neonatal Perinatal Medicine, 7th edition. St Lois: Mosby 2002, 1138-40.

47. Clyman RI. Circulating prostaglandin E2 concentrations and incidence of patent ductus arteriosus in preterm infants with respiratory distress syndrome. Pediatrics 1980: 66; 725-9.

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

49. Bouayad A, Characterization of PGE2 receptors in fetal and newborn Jamb

ductus arteriosus. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001: 280 ; 2342-9.

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

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

52. Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (eds). The Science and Practice of Pediatric Cardiology 2nd edition. Baltimore: Williams & Wilkins 1998; 1180-98.

53. Ailen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ (eds). Heart Disease in İnfants, Children and Adolescents, 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 652-69.

54. Heymann MA, Rudolph AM. Control of the ductus arteriosus. Physiol Rev I975: 55; 23-4

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

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

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

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

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

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

61. Ronald, Clyman (eds). The Patent Ductus Arteriosus in the Prematüre infant in Averv's Disease of the Newbom, 8th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005; 816-23.

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

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

64. McMurphy DM, Heymann MA, Rudolph AM, Melmon KL. Developmental change in constriction of the ductus arteriosus: Response to oxygen and vasoactive substances in the isolated ductus arteriosus of the fetal lamb. Pediatr Res 1972: 6; 231-8.

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

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

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

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

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

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

71. Hermes-DeSantis ER, Clyman RI. Patent ductus arteriosus: pathophsiology and management. J Perinatol 2006: 26; 14-8.

72. Çil E. Yenidoğan ve Prematürelerde Patent Duktus Arteriozus. Güncel Pediatri.

2006: 3; 69-71.

73. Baylen BG, Ogata H, Ikegami M, Jacobs HC, Jobe AH, Emma- nouilides GC. Left ventricular performance and regional blood flows before and after ductus arteriosus occlusion in premature lambs treated with surfactant. Circulation 1983: 67; 837-43.

74. Ömeroğlu RE.Yenidoğanda duktus arteriosus açıklığı. İn: Dağoğlu T (eds). Neonatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2000; 405-8.

75. Atalay S, Saraçlar M, Özkutlu S. Duktus arteriosus açıklığı vakalarının iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografı ile değerlendirilmesi. Türk Kardiol Dern Arş 1991: 19; 67-70.

76. Valdes-Cruz LM, Cayre RO. Patent ductus arteriosus. In: Echocardiographic Diagnosis of Congenital Heart Disease. An Embryologic and Anatomic Approach. Philadelphia: Lippincott-Raven Pub: 1999, 489-95.

77. Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri İ, Sekar K, Pediatrics 2009: 123; l38-44.

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

79. Kazancı SY. Prematüre bebeklerde patent ductus arteriyozus ile beyin natriüretik peptid düzeyi arasındaki ilişki. Bakırköy kadın doğum ve çocuk hastalıkları eğitim araştırma hastanesi çocuk kliniği, Uzmanlık tezi, İstanbul, 2010.

80. Santos MA, Moll JN, Drumond C, et al. Development of the ductus arteriosus in right ventricular outflow tract obstruction. Circulation 1980: 62; 818-22.

81. Sanoğlu T, Bilal MS, ve ark. Sol koroner arterin pulmoner arterden çıkışı anomalisi ve tünel operasyonu. GKD Cer Derg 1995: 3; 216-20.

82. Gonzalez A.Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. J Pediatr 1996: 128; 470-8.

83. Korhonen P. Frequency and risk factors in broachopulmonary dysplasia in a cohort of very low birth weight infants. Early Hum Dev 1999: 54; 245-58.

84. Milner ME, de la Monte SM, Moore GW, Hutchins GM. Risk factors for developing and dying from necrotizing enterocolitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1986: 5; 359-64.

85. Limperopoulos C. Cerebellar hemorrhage in the preterm infant:ultrasonographic findings and risk factors. Pediatrics 2005: 116; 717-24.

86. Cotton RB, Stahlman MT, Bender HW, Graham et al. Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. J Pediatr 1978: 93; 647-51.

87. 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; 506-10.

88. Akısü M, Özyürek AR, Dorak C, Parlar A, Kültürsay N. Prematüre bebeklerde patent duktus arteriozus tedavisinde enteral ibuprofen ve intometazin. Turk J Ped2001: 44; 56-60.

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

90. Thomas RL, Parker GC, Overmeire BV, Aranda JV. A meta-analysis of ibuprofen versus indometacin for closure of patent ductus arteriosus. Eur J Pediatr 2005: 164; 135-40.

91. Van Overmeire B. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. N Engl J Med 2000: 343; 674-81.

92. Van Overmeire B, Follens I, Hartmann S, Creten WL, Van Acker KJ. Treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997: 76; 179-84.

93. Peckham GJ, Miettinen OS, Ellison RC, et al. Clinical course to 1 year of age in premature infants with patent ductus arteriosus: Results of a multicenter randomized trial of indomethacin. J Pediatr 1984: 105; 285-91.

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

95. Clyman RI. ibuprofen and patent ductus arteriosus. N Engl J Med 2000: 343; 728-9.

96. Coceani F, White E, Bodach F. Age dependent changes in the response of the lamb ductus arteriosus to oxygen and ibuprofen. Can J Physiol Pharmacol 1979: 57; 825-31.

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

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

99. Çil E. Yenidoğan ve prematürelerde patent duktus arteriosus ve tedavisi. Derleme. Güncel Pediatri 2006: 4; 2.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

110. Bilgiç A, Çeliker A, Özbarlas N. Transkateter yolla duktus arteriosus açıklığının kapatılması. Türk Kardiol Dern Arş1992: 20; 162-5.

111. Aydoğan Ü. Küçük çocuklarda transkateter "Coil" oklüzyonla duktus arteriosus açıklığının kapatılması: Erken sonuçlar ve orta dönem izlem. Türk Kardiol Dern Arş. 2001: 29; 292-7.

112. Akıllı A, Akın M, Payzın S ve ark. Erişkinlerde açık duktus arteriozusun perkütan transkateter yöntemle kapatılması. Türk Kardiol Dern Arş1995: 23; 35-9.

113. Salük L, Sanoğlu A, Batmaz G, Yazıcıoğlu N. Duktus arteriosas açıklığı transkateter yolla kapatılan hastaların renkli Doppler izlem sonuçlan. Türk Kardiol Dern Arş1995: 23; 128-31.

114. Aydoğan Ü, Cantez T, Dindar A. Duktus arteriyozus açıklığının kateterizasyon yöntemiyle kapatılması: Olgu seçimi, uygulama tekniği ve komplikasyonlar. GKD Cer Derg 1992: 1; 107-11.

115. Reller MD, Ziegler M. Rice MJ, Solin RC, Mc Donald RW. Duriation of ductal shunting in healthy preterm infants: an echocardiographic color flow Doppler study. J Pediatr 1988: 112; 441-6.

116. Yu VYH. Patent ductus arteriosus in the preterm infant. Early Hum Dev 1993: 35; 1-14.

117. Hammerman C. Patent ductus arteriosus. Clin Perinatal 1995: 22; 457-79.

118. Kwinta P, Rudziński A, Kruczek P, Kordon Z, Pietrzyk JJ. Can early echocardiographic findings predict patent ductus arteriosus?. Neonatology. 2009: 95;141-8.

119. Richards J, Johnson A, Fox G, Campbell M. A second course of ibuprofen is effective in the closure of a clinically significant PDA in ELBW infants. Pediatrics 2009: 124; 287-93.

120. Arslan M. Erken doğmus bebeklerde klinik olarak anlamlı patent duktus arteriyozus tedavisinde oral ibuprofenin etkinliği. Turk Arch Ped. 2010: 45; 329-33.

121. Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. J Pediatr 1995: 127; 774-9.

122. El Hajjar M, Vaksmann G, Rakza T, Kongolo G, Storme L. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2005: 90; 419-22.

123. Lago P et al. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomised controlled trial. Eur J Pediatr 2002: 161; 202-7.

124. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants (Review). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 4.

125. Ghanem S, Mostafa M, Shafee M. Effect of oral ibuprofen on patent ductus arteriosus in premature newborns. J Saudi Heart Assoc. 2010: 22; 7-12.

126. Su PH, Chen JY,Su CM,Huang TC,Lee HS. Comparison of ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. Ped İnt 2003: 45; 665-70.

127. Gournay V. Prophylactic ibuprofen versus placebo in very premature infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2004; 364(9449):1939-44.

128. Tekşam Ö, Yiğit Ş, Karagöz T, Korkmaz A, Yurdakök M, Tekinalp G. Yenidoğan bebeklerde patent duktus arteriozusun tedavisinde oral ibuprofen ve intravenöz indometazin: bir retrospektif çalışma; Turk J Ped2004: 47; 96-102.

129. Uraş N, Ödemiş E, Kırmemiş Ö, Tonbul A, Türkay S, Tatlı M. Preterm bebeklerde patent duktus arteriyozusun enteral ibuprofen ile tedavisi. Yeni Tıp Dergisi 2007: 24; 164-7.

130. Gokmen T, Erdeve O, Altug N, Oguz SS, Uras N, Dilmen U. Efficacy and safety of oral versus intravenous ibuprofen in very low birth weight preterm infants with patent ductus arteriosus. J Pediatr. 2011;158:549-54.

131. Lin XZ, Chen HQ, Zheng Z, Li YD, Lai JD, Huang LH. Therapeutic effect of early administration of oral ibuprofen in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi 2012: 14; 502-5.

132. van der Lugt NM, Lopriore E, Bökenkamp R, Smits-Wintjens VE, Steggerda SJ, Walther FJ. Repeated courses of ibuprofen are effective in closure of a patent ductus arteriosus. Eur J Pediatr. 2012 Nov;171(11):1673-7.

133. Ellison RC, Pecham GJ, Lang P, Talner NS, Lerer TJ, Lin L, et al. Evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. Pediatrics 1983: 71; 364–72.

134. Margreth N, Lopriore E, Bökenkamp R, Smits-Winjents V, Steggerda SJ, Walther FJ. Repeated courses of ibuprofen are effective in closure of a patent ductus arteriosus. Eur J Pediatr 2012: 1673-7.

135. Kushnir A, Pinheiro JM. Comparison of renal effects of ibuprofen versus indomethacin during treatment of patent ductus arteriosus in contiguous historical cohorts. Clin Pharmacol. 2011: 30;11-8.

136. Farstad T, Bratlid D. Pulmonary effects of closure of patent ductus arteriosus in premature infants with severe respiratory distress syndrome. Eur J Pediatr. 1994: 153; 903-5.

137. Krauss AN. Pulmonary function in preterm infants following treatment with intravenous indomethacin. Am J Dis Child. 1989:143; 78-81.

138. Morrow WR, Taylor AF, Kinsella JP, Lally KP, Gerstmann DR, deLemos RA. Effect of ductal patency on organ blood flow and pulmonary function in the preterm baboon with hyaline membrane disease. Crit Care Med. 1995: 23;179-86.

139. Stefano JL, Abbasi S, Pearlman SA, Spear ML, Esterly KL, Bhutani VK. Closure of the ductus arteriosus with indomethacin in ventilated neonates with respiratory distress syndrome. Effects of pulmonary compliance and ventilation. Am Rev Respir Dis. 1991: 143; 236-9.

140. Gerhardt T, Bancalari E. Lung compliance in newborns with patent ductus arteriosus before and after surgical ligation. Biol Neonate. 1980: 38(1-2); 96-105.

8. EKLER

EK-1: Olguların Takip Formu

Gestasyonel yaş (SAT'a göre)		Gestasyonel yaş (USG'e göre)	
Koryoamnionit		Konjenital enfeksiyon-anomali	
Sürfaktan ihtiyacı		Prenatal steroid	
Doğum şekli		APGAR	
Doğum ağırlığı		Cins	

	İbuprofen Dozu								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Postnatal yaş									
Ağırlık									
Mayi									
Enteral alım									
İdrar çıkışı									
Sepsis									
O2 ihtiyacı									
FiO2									
SpO2									
PDA çapı ve PDA çapı/kg									
Aort/LA									
PDA Vmax									
PH									
Trans mitral flow velosite									
Pulmoner arter basıncı									
Eşlik eden KKH									
EF									
KF									
LVEDÇ									
LVESÇ									
Patern									
Komplikasyon									

Tedavi sonrası	1. gün	3. gün	7. gün	10. gün
Rekanalizasyon				

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

''Prematüre Bebeklerde Patent Duktus Arteriyozus Tedavisi İçin Verilen Enteral İbuprofenin Her Doz Sonrasında Etkinliğinin Belirlenmesi"

Uz. Dr. İrfan Oğuz ŞAHİN

Yandal Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 13.09.2013

Yandal Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 18.11.2013

Yandal Uzmanlık Sınavı Tarihi : 18.11.2013

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Haşim OLGUN

Jüri Başkanı : Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Naci CEVİZ

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Necip BECİT

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Enbiya AKSAKAL

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

KASIM 2013
ERZURUM