

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. FÜSUN ATLIHAN**

**PRETERM BEBEKLERDE
PATENT DUKTUS ARTERİOZUS TEDAVİSİNDE
ORAL İBUPROFENİN YERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. MÜJGAN ARSLAN

İZMİR 2009

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.PREMATÜRİTE	
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Preterm bebeklerde sorunlar.....	7
2.1.2.1. Anemi.....	7
2.1.2.2. Respiratuvar Distres Sendromu.....	9
2.1.2.3. Apne	12
2.1.2.4. Prematüre Retinopatisi.....	10
2.1.2.5. Nekrotizan Enterokolit.....	13
2.1.2.6. Intraventriküler Kanama.....	14
2.2.PATENT DUKTUS ARTERİÖZUS	
2.2.1. Tanım.....	16
2.2.2. Tarihçe.....	16
2.2.3. Patofizyoloji.....	16
2.2.4. Sıklık.....	17
2.2.5. Cinsiyet	17
2.2.6. Yaş.....	17
2.2.7. Morbidite ve Mortalite.....	17
2.2.8. Hemodinami ve Klinik Bulgular.....	19
2.2.9. Ayırıcı Tanı.....	19
2.2.10. Etiyoloji.....	19
2.2.11. Tanı.....	19
2.2.12.Prognoz ve Komplikasyonlar.....	20
2.2.13.Tedavi.	20
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
4.BULGULAR.....	27
5.TARTIŞMA.....	39
6.SONUÇ.....	44
7.ÖZET.....	47
9.KAYNAKLAR.....	48

ÖNSÖZ

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisasım süresince destek ve anlayışı ile eğitimimde büyük emeği olan; tezimin oluşturulması, yürütülmesinde ilgive birikimini benimle paylaşan değerli hocam Doç.Dr. Füsun Atlıhan'a,

Eğitim sürecimde geniş bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Başhekim Uzm. Dr. Ertan Kayserili'ye, Klinik Şeflerimiz Uzm. Dr. Şükrü Cangar'a, Doç. Dr. Ceyhun Dizdarer'e, Uzm. Dr. Aysel Aydoğan'a, Doç. Dr. Canan Vergin'e, Doç. Dr. Velide Tavlı'ya, Doç. Dr. Mustafa Bak'a; Şef Yardımcılarımız Uzm. Dr. Şebnem Çalkavur'a, Uzm. Dr. Murat Hizarcıoğlu'na, Doç. Dr. Ferah Genel'e, Doç. Dr. Demet Can'a, Uzm. Dr. Timur Meşe'ye, Uzm. Dr. Gürol Yendur'a; Başasistanlarımız Uzm. Dr. Pamir Gülez'e, Doç. Dr. Erkin Serdaroğlu'na, Uzm. Dr. Serdar Altınöz'e, Uzm. Dr. Erhan Özbek'e, Uzm. Dr. Hurşit Apa'ya, Uzm. Dr. Hasan Ağın'a, Uzm. Dr. Tuğrul Özcan'a, Uzm. Dr. Özgür Olukman'a ve uzmanlarımız Uzm. Dr. Muammer Büyükinan'a, Uzm. Dr. Nedert Uran'a, Uzm. Dr. Aycan Ünalp'e,

Uzmanlık tezimin oluşum aşamasında yardımlarını ve desteklerini benden esirgemeyen tüm arşiv çalışanlarına, Prematüre Servisi Sekreteri sevgili Gülşah Yılmaz'a,

Beş yıl boyunca dostlukları ve paylaşımlarından dolayı tüm asisatan arkadaşlarıma, hastane hemşireleri ve personeline,

Her zaman desteklerini yanımda hissettiğim değerli aileme ve sevgili eşime, varlığı ile bana güç veren biricik oğluma, Sonsuz şükranlarımı ve teşekkürlerimi bildiririm.

Dr. Müjgan ARSLAN

KISALTMALAR

PDA: Patent Ductus Arteriozus
IVH: Intraventriküler Hemoraji
NEK: Nekrotizan Enterokolit
ÇDDA: Çok düşük doğum ağırlıklı
ADDA: Aşırı düşük doğum ağırlıklı
RDS: Respiratuvar Distres Sendromu
VSD: Ventriküler Septal Defekt
EKG: Elektrokardiyografi
EKO: Ekokardiyografi
USG: Ultrasonografi
LA: Left atrium (sol atrium)
Ao: Aort
COX: Siklooksijenaz
BPD: Bronkopulmoner Displazi
TA: Tansiyon arteriyel
PVL: Periventriküler Lökomalazi
ROP: Retinopathy of Prematurity
MV: Mekanik Ventilasyon
BFT: Böbrek Fonksiyon Testleri
CS: Sezarian Section
NSVY: Normal Spontan Vajinal Yol

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Patent duktus arteriozus (PDA), preterm yenidoğanlarda sıklıkla karşılaşılan, intraventriküler hemoraji (IVH), nekrotizan enterokolit (NEK), kronik akciğer hastalığı risklerinin artışına yol açarak morbidite ve mortalite üzerine olumsuz katkıları olan kardiyak bir sorundur(1-3). Prematürelerde, duktusun farmakolojik veya cerrahi yolla kapatılması morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltmaktadır. Kapatma tedavisinde kullanılan siklooksijenaz inhibitörleri, PGE₂'nin sentezini engelleyerek etki göstermektedirler. Bunlardan biri olan indometasin, 1976 yılından itibaren kapatma tedavisinde kullanılan, etkinliği kanıtlanmış olan bir ilaçtır; ancak renal, gastrointestinal ve serebral perfüzyonda yaptığı değişiklikler sonucunda gelişen yan etkilerinin fazla olması nedeni ile alternatif tedavi yöntemleri araştırılmaya başlanmıştır(4,5). Oral ibuprofen, preterm yenidoğanlarda PDA'nın kapatılmasında son yıllarda sıklıkla kullanılan bir diğer siklooksijenaz inhibitörüdür. Son yıllarda iv ibuprofen ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. İntravenöz ibuprofenin pretermelerde PDA'nın medikal tedavisi ve profilaksisinde indometasin kadar etkili olduğu bildirilmektedir(3,4). Alınan sonuçlar, İV ibuprofenin indometasine göre yan etkilerinin daha az, etkinliğinin daha iyi olduğunu göstermektedir(6-9). Ülkemizde intravenöz ibuprofen preparatı yoktur; pahalıdır; zor bulunur. Yapılan çalışmalarda PDA'nın farmakolojik tedavisinde oral ibuprofen kullanımı ile %95,5 oranında başarı sağlandığı bildirilmiştir(6).

Bu çalışma, İzmir Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Prematüre Servisi'nde Eylül 2007-Ocak 2009 tarihleri arasında izlenen prematüre bebeklerde ekokardiyografik inceleme ile PDA sıklığını araştırmak, PDA saptananlarda spontan kapanma oranını belirlemek, spontan kapanmayan ve önemli şanti olanlarda oral ibuprofen tedavisinin kapanma üzerine etkinliğini ve olası ilaç yan etkilerini saptamak amacıyla yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prematürite

2.1.1. Tanım

Normal gebelik (gestasyon) süresi annenin son adet kanamasının ilk gününden doğuma kadar geçen süredir. Bu süre normalde 40 haftadır ve 38 ile 42 hafta arasında değişebilir. ‘Term’ ya da ‘miadında doğan’ yenidoğanlar, 38. haftadan bir gün almış ve 42. haftayı tamamlamış (260-294 günlük gebelik) olan bebeklerdir. 37 tamamlanmamış haftadan önce veya 36 hafta ve 6 günden önce doğan (259 günden küçük) bebek preterm veya prematüre olarak, 42 tamamlanmış haftadan sonra (294 günden büyük) bebek ise postterm (postmatüre) olarak kabul edilir(10).

Sağlıklı term bebeklerin doğum ağırlığı 2500 gram ile 4500 gram (3. ve 97. persantil) arasında değişebilir. İrice yapılı bir bebek gebeliğin 36. haftasında 2800 gram ağırlığında doğabilir. Bu bebek, doğum ağırlığı 2500 gram üzerinde olmasına karşın pretermdir ve preterm özellikleri gösterecektir. Yenidoğan bebeğin sorunlarının iyi değerlendirilmesi ve doğru tanı için gestasyon yaşının ve doğum ağırlığının mutlaka birlikte değerlendirilmesi gereklidir. Gestasyon yaşının belirlenmesi sağlık istatistiklerinin standardizasyonu, yenidoğan bebeğin klinik olarak değerlendirilmesi, prematüre ve fetal malnütrisyonlu bebekleri birbirinden ayırmak için gereklidir. Gestasyon yaşı, son menstruel dönemin başlangıcından itibaren doğuma kadar geçen süredeki tamamlanmış hafta olarak kabul edilir(Naegele formülü). Bunun için intrauterin gelişmenin değişik evrelerinde gelişim özelliklerinin iyi bilinmesi gerekir. Gestasyon yaşının tayininde güvenilir son adet tarihi, erken gebelik ultrasonografisi gibi bilgiler kullanılmakla beraber Dubowitz veya Novak Ballard yöntemleri ile çeşitli fizik muayene bulguları ve nörolojik değerlendirme sonucu elde edilen gebelik yaşı değerlendirmeleri de kullanılmaktadır. Bir kısım araştırmacılar ise 26-34. gebelik haftası arasındaki prematürelerin lensin ön vasküler kapsülünün değerlendirilmesi ile gebelik yaşının doğru bir şekilde belirlenebileceğini bildirmektedir(12). Gebelik yaşının belirlenmesi için fiziki ve nörolojik kriterlerin birlikte değerlendirildiği Dubowitz ve arkadaşlarının yaptığı puanlama sistemi 1970’li yıllarda en çok kullanılan sistemlerdendir. Dubowitz puanlama sisteminde fiziki kriterler doğumdan hemen sonra gebelik haftasının belirlenmesi için kullanılabilmesine rağmen, nörolojik kriterlerin değerlendirilebilmesi için bebek istirahat ve uyanık olmalıdır. Asfiktik doğum, primer nörolojik hastalığı olan veya annede kullanılan ilaçlar nedeni ile deprese doğan bebeklerde nörolojik muayene skorlaması yetersiz olabilir. Bu bebeklerde muayene, bebek tam olarak düzelinceye kadar ertelenmelidir. Ballard ve arkadaşları Dubowitz skorlama sistemini, daha kolay uygulanabilmesi için, altı fiziki ve altı nörolojik kriteri kapsayacak şekilde kısaltmışlardır(Şekil 1 ve Tablo 1)(12). Yeni Ballard Skorlama Sistemi

olarak da bilinen bu yöntemin doğruluğu ve uygulanabilirliği kabul edilmiştir(13). Eski Ballard Skorlama Sistemi'ne göre daha kısa bir zaman süresinde yapılması bu metodun üstünlüğüdür. Aynı zamanda immatür bebekler için ve çeşitli şekillerde yoğun bakımda kateterizasyon gibi girişimler uygulanan bebeklerde, bebeği yerinden hareket ettirmek gerektirmediğinden daha kolay uygulanır. Bu yöntem ile 20-44 hafta arasındaki bebeklerin gebelik yaşı saptanabilmektedir. Postnatal dönemde 26 hafta ve daha küçük bebeklere ilk 12 saatte, 26 haftanın üzerindeki 96. saate kadar uygulanabilmektedir. Yeni Ballard Skorlama Sistemi'nde fiziki ve nörolojik değerlendirmelerden elde edilen puanlar toplanarak gebelik yaşı hesaplanır. Gebelik yaşı tayininde üç aşamalı kolay bir yöntem olarak Müyesser Tuncer ve arkadaşları tarafından da pratik başka bir yöntem geliştirilmiştir(10).

Şekil 1. Gebelik yaşının Yeni Ballard Skorlama Sistemi kullanılarak nöromuskuler olgunluk skoru ile degerlendirmesi(12).

Tablo 1. Gebelik yaşının Yeni Ballard Skorlama Sistemi kullanılarak fizik olgunluk skoru ile degerlendirmesi(12).

	Muayene Puanı						
	-1	0	1	2	3	4	5
Cilt	Yapışkan, Zedelenebilir Şeffaf	Jelatinöz, kırmızı, yarı şeffaf	Açık pembe görülebilir venler	Yüzeyel soyulma ve/veya raş, birkaç ven	Kırıksıklık soluk alanlar, nadir venler	Parşömen, derin çizgiler, damar yok	Derin çizgiler, cilt kırıışığı
Lanugo	Yok	Seyrek	Yoğun	İnce, zayıf	Çıplak alanlar	Çok az lanugolu alan	
Plantar çizgiler	Parmak-topuk arası 4-5 cm:-1 <4 cm:-2	Parmak-topuk arası > 5 cm Çizgi yok	Beirgin kırmızı çizgiler	Yalnızca ön transvers yarık	2/3 ön kısımda çizgiler	Tüm tabanda belirgin çizgiler	
Göğüs	Seçilemez	Zor seçilebilir	Düz areola, meme başı yok	Noktalı areola, 1- 2 mm meme başı	Belirgin areola, 3- 4 mm meme başı	Tam areola, 5- 10 mm meme başı	
Göz-kulak	Göz kapakları kapalı Gevşek:-1 Sıkı: -2	Göz kapakları açık, Pinna düz dibi kıvrık	Pinna kıvrık ve yumuşak, yavaş geri dönme var	Pinna kıvrık ve yumuşak, hızlı geri dönme var	Şekli ve sert pinna, hemen geri dönme var	Kalın kartilaj, kulak sert	
Genital (Erkek)	Skrotum düz	Skrotum boş, Hafif ruga	Testisler kanalda, Nadir ruga	Testisler iniyor, Birkaç ruga	Testisler inmiş, İyi ruga	Testisler sarkıyor, Derin ruga	
Genital (Kız)	Klitoris belirgin, Labialar düz	Klitoris belirgin, Labia minör küçük	Klitoris belirgin, Genişleyen labia minör	Labia major ve minörler eşit büyüklükte	Labia majörler büyük	Labia majör klitoris ve minoraları örter	

Toplam skor (Nöromuskuler ve fiziki)	Gebelik yaşı (hafta)
-10	20
-5	22
0	24
5	26
10	28
15	30
20	32
25	34
30	36
35	38
40	40
45	42
50	44

Günümüzde, prematüre doğum sıklığı %10-12 olarak bildirilmekte ve bu bebekler halen yenidoğan birimlerinin en önemli hasta grubunu oluşturmaktadırlar(70). Gelişmiş ülkelerde düşük doğum ağırlıklı (< 2500 gram) yenidoğanların yaklaşık % 70'ini preterm yenidoğanlar oluşturur(11). Diğer taraftan ABD'de canlı doğan 1500 gramın altı bebeklerin oranı %1,1 iken Türkiye'de üniversite hastanelerinde %4 gibi yüksek oranlar verilmektedir(10).

Erken doğumların bir bölümünde neden belirlenemez. Preterm doğumun saptanabilen nedenleri tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Preterm doğumun saptanabilen nedenleri(11).

1. Fetus ile ilgili	- Fetal distres - Çoğul gebelik - Eritroblastozis - Hidrops
2. Plasenta ile ilgili	- Plasenta previa - Abruptio plasenta
3. Uterus ile ilgili	- Uterus anomalileri - Serviks yetersizliği
4. Anne ile ilgili	- Düşük sosyoekonomik kültür düzeyi - Anne yaşı(<16 yaş, >35 yaş) - Preeklampsi - Kronik hastalık (siyanozlu kalp hastalığı, böbrek hastalığı) - Enfeksiyon (L.monositogenes, B grubu streptokok, idrar yolu enfeksiyonu, koryoamniyonit) - Sık doğum - Madde kullanımı
5. Diğer	- Erken membran rüptürü - Polihidroamniyos - İlaç etkisi

Amerikan Pediatri Akademisi ile Amerikan Obsetri ve Jinekoloji Birliği'nin önerisiyle 1000 gramın altında doğacağı tahmin edilen bebekler, yenidoğan yoğun bakım ünitesi olanaklarının bulunduğu yerlerde doğurtulmalıdır. Son yıllarda yoğun bakım ünitelerinin yaygınlaşması ile bu gruptaki bebeklerin mortalitesi oldukça azalmıştır. Özellikle 34. gebelik haftasından küçük doğacak bebekler deneyimli bir resusitasyon ekibi gerektireceğinden, bu doğumlarda deneyimli bir ekip doğumhanede hazır bulunmalıdır. Fetal distres, intrauterin enfeksiyon, annenin tedavi amaçlı veya bağımlılık nedeni ile ilaç kullanımı ve gebelik öyküsü, resusitasyon ekibi için önemli ve bilinmesi gereken ana konulardır. Yenidoğan Bilim Dalı ile uğraşan hekimler son yıllarda çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) olarak kabul edilen 1500 gramın altındaki bebeklerin yerine 1000 gramın altındaki aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) veya 'micropremie' denilen 800 gramın altındaki bebeklerin yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde bakımı ile ilgili sorunları tartışmaktadır(14).

Tıptaki gelişmelerle birlikte, çok küçük prematüre bebeklerde artan yaşama oranları, bu bebeklerin tedavi ve takibinde yeni tıbbi uygulamaları gündeme getirmiştir. Erken doğumlar tümüyle önlenemez. Ancak daha iyi beslenme, sık doğumların önlenmesi, anne sağlığının düzeltilmesi, sosyoekonomik ve sosyokültürel yapının iyileştirilmesi, gebelik süresince çok iyi izlem ile prematürelilik oranı kısmen azaltılabilir. Preterm bebeklerin sekelsiz yaşatılabilmesi için doğum şekli ve doğum anındaki yaklaşımlar çok önemlidir. Günümüzde doğum ve yenidoğan servislerinin olanaklarının ve deneyimlerinin yeterli olması koşulu ile preterm doğumlarda genel eğilim, doğum sırasındaki olumsuz olayların daha kolay denetlenebilmesi açısından doğumun sezaryanla yaptırılmasıdır(11).

Özel bakım gereksinimlerinde yol gösterici olmak açısından preterm gestasyon yaşlarına göre ileri derecede preterm (gestasyon yaşı 24-31 hafta), orta derecede preterm (gestasyon yaşı 32-36 hafta) ve sınırda preterm (37 hafta) olmak üzere üç gruba ayrılır. Aynı amaçla doğum ağırlığına göre sınıflama da kullanılmaktadır. 1500 gram altında olanlar çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA), 1000 gram altında olanlar ise aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) olarak gruplanmaktadır(11).

Son 20 yılda ve özellikle de son 10 yılda neonatolojideki gelişmeler, teknik olanakların çok gelişmesi, bilgi ve deneyim birikimi ile önceleri 28 hafta olan viabilite (yaşayabilme) sınırı 24 haftaya, hatta son yıllarda 21 haftaya kadar düşürülmüştür(15). Bugün 450 gram olarak bilinen viabilite için en düşük ağırlık sınırının da zaman içerisinde daha aşağı çekilmesi olasıdır. Bebeğin yaşama şansı 25. haftada anlamlı olarak artış göstererek % 55'e, 28. haftada da % 77'ye çıkmaktadır. 28. haftadan sonra bebek eğer 3 pounddan (1 pound = 454 gram) büyükse

yaşama şansı artmaktadır. 32. haftadan sonra yaşama şansı %96'dan fazla olmakta ve iyi bir bakımla ciddi sağlık problemleri de anlamlı oranda azalmaktadır(16,17). Preterm doğanların çoğunluğu (%65-70) 36 haftalıktan büyük ve doğum ağırlığı 1500 gramdan fazla sınırdaki vakalardır(11).

2.1.2. Preterm bebeklerde sorunlar

Preterm bebeğin sorunları, bebeğin immatürasyonu oranında daha sık olarak görünen ve tüm sistemleri içeren sorunlardır. Tablo 3'de prematürite ile ilişkili neonatal problemler belirtilmiştir(18). Bunların en önde gelenleri anemi, solunum güçlüğü sendromu, apne, retinopati, nekrotizan enterokolit, periventriküler kanama ve bronkopulmoner displazi aşağıda açıklanmıştır. Patent duktus arteriozusdan daha sonraki bölümde ayrıntılı olarak bahsedilecektir.

2.1.2.1. 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(21). Düşük retikülosit sayısı, kan ve kemik iliğinde eritrosit prekürsörlerinin normal sayılarda olması ve düşük eritropoetin düzeyleri prematüre anemisinin özelliklerini oluşturur. Preterm bebeklerde, yaklaşık 2. ayda hemoglobin düzeyi 10 gr/dl'ye kadar düşer. Eritropoetin yanıtını baskılayacağından kan transfüzyonu kısıtlı yapılmalıdır. Ancak çok düşük retikülosit sayısı(<%5), emmede zayıflık, yetersiz ağırlık artışı, taşikardi, taşipne, apne varlığında transfüzyon yapılmalı ve hematokrit değeri %40 üzerinde tutulmaya çalışılmalıdır(11,22).

Tablo 3. Prematürite ile ilişkili neonatal problemler(18).

1. Solunumsal	• RDS (Hyalen membran hastalığı) • Bronkopulmoner displazi • Pnömotoraks, Pnömomediastinum, İntestinal amfizem • Konjenital pnömoni • Pulmoner hipoplazi
---------------	--

	Pulmoner kanama
2. Kardiyovasküler	- Patent duktus arteriozus - Hipotansiyon - Hipertansiyon - Bradikardi - Konjenital malformasyonlar
3. Hematolojik	- Anemi - Subkutan, organ kanamaları - Dissemine intravasküler koagulopati - Vitamin K eksikliği - Hidrops-immun veya nonimmun
4. Gastrointestinal	- Zayıf gastrointestinal fonksiyon-zayıf motilite - Nekrotizan enterokolit - Hiperbilirubinemi-direkt veya indirekt - Polihidroamniyoza sebep olan konjenital anomaliler - İzole spontan gastrointestinal perforasyonlar
5. Metabolik-Endokrin	- Hipokalsemi - Hipoglisemi - Hiperglisemi - Geç metabolik asidoz - Hipotermi - Ötiroid ama düşük tiroksin durumu
6. Santral sinir sistemi	- İntraventricüler hemoraji - Periventricüler lökomalazi - Hipoksik-iskemik ensefalopati - Konvülsiyon - Prematüre retinopatisi - Sağırlık - Hipotoni - Konjenital malformasyonlar - Kern ikterus - İlaç yoksunluğu
7. Renal	- Hiponatremi - Hipernatremi - Hiperkalemi - Renal tubuler asidoz - Renal glukozüri - Ödem
8. Diğer	Enfeksiyonlar

2.1.2.2. Respiratuvar Distres Sendromu (RDS)

Günümüzde prematüre bebeklerin en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden birisi Respiratuvar Distres Sendromu (RDS)'dur. RDS, genellikle pretermelerde görülen, dispne, taşipne ve ekspiratuvar inleme ile karakterize doğum sonrası ilk 4-6 saat içinde ortaya çıkan akut bir tablodur.

RDS'nin esas nedeni terminal hava yollarındaki surfaktan eksikliğidir. Surfaktan eksikliği, genel olarak ya surfaktan komponentlerinin sentezi için gerekli enzimlerin olgunlaşamamasına (prematürelilik) veya surfaktanı yapan tip II pnömositlerin işlevlerinin bozulmasına bağlıdır. Surfaktan eksikliği ekspirasyonda alveollerin kollabe olmasına neden olur. Hipotermi ve perfüzyon bozukluğu da surfaktan düzeyini ve işlevlerini yakından etkiler. Akciğerlerdeki zedelenme nedeniyle alveole geçen plazma surfaktanın inaktive olmasına yol açar(23).

RDS 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. Ekzojen surfaktan tedavisi yapılmadığında bebek ilk 4 saatte ortaya çıkan bulgularla 24-36 saat içinde yorulur; dispne artar; daha ödemli olur. Bebek kendi surfaktanını yapmaya başlayınca 36-48. saatlerde hastalığın seyri hafifler. Herşey iyi giderse ventilasyon gerektirmeyen yenidoğanlar 7-10 gün içinde asemptomatik olur. Ventilasyon ihtiyacı olan bebeklerde hastalık seyri uzayabilir(24).

Klinik bulgular, bebeğin gebelik yaşına ve uygulanan tedavi girişimlerine göre değişir. RDS'nin klasik bulguları genellikle yaşamın ilk dört saati içinde çıkan ve 24 saat kadar devam eden ekspiratuar inleme, burun kanatlarının solunuma katılması (nasal flaring), takipne (> 60/dakika), sistemik hipotansiyon, solunum seslerinde azalma, raller, periferik ödem, santral siyanoz ve oligüridir. Ekspiratuar inleme kısmen kapanan glottise bağlı vücudun yapmaya çalıştığı doğal "Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)"dır. Önceleri hastalık ilerledikçe inleme artarsa da, hastalık çok ilerlemişse solunum işinin giderek artması ve yorulma nedeniyle giderek azalır. Solunum kaslarının yorulmasıyla düzensiz solunum hareketleri ve apneler görülmeye başlar. Tipik RDS vakalarında belirgin hiperkarbi ve hafif metabolik asidoz (laktik asidoz), hafif veya orta derecede hipoksemi vardır. Komplike olmayan RDS vakalarında 3-5 günde düzelme olur. Spontan diürez, periferik ödemin ve oksijen gereksiniminin azalması düzelme işaretleridir. Ağır RDS'li vakaların küçük bir kısmı doğumdan sonra 5-7 günde pulmoner kanama, intraventriküler kanama veya pulmoner hava kaçakları (interstisyel amfizem, pnömotoraks) ile ölür.

RDS'den korunmanın en önemli yolu prematüreliliğin önlenmesidir. Bununla birlikte prematür eylemi önlemek için bakteriürinin tanı ve tedavisi, tokolitiklerin kullanılması, servikal ligasyon uygulamaları her zaman başarılı olamamaktadır. Ancak gereksiz prematür sezaryenlerin önlenmesi ve yakın fetal izleme perinatal hipoksinin önlenmesi önemlidir. Son yıllarda genel olarak kabul edilen görüş fetal monitörizasyon (non-stres testi ve biyofizik skorlama) ile yakından izlem yapılması, uygun zamanda antenatal steroid verilmesi ve fetusta "hipoksik-iskemik" zedelenme olabileceği durumlarda bebeğin doğurtulmasıdır.

1960'lı yıllarda %80'den fazla olan RDS mortalitesi, bugün prenatal izlem, surfaktan tedavisi ve yeni ventilatör teknikleriyle %10'un altına inmiştir. Tip II pnömositlerin işlevlerini bozan perinatal hipoksi, asidoz ve hipotansiyonun erken tanısı ve tedavisi RDS'den korunmada çok önemlidir. Birçok merkezde doğum ağırlıkları 1000 gramın altında olan bebekler doğumdan hemen sonra entübe edilmekte ve yeterli oksijenizasyon sağlamak için ventilatöre bağlanmaktadır(23).

2.1.2.3. Apne

Apne, 20 saniye üzerinde solunumun duraklaması ya da daha kısa süreli durması ile birlikte bradikardi (<80 atım/dk) ve/veya siyanozun olması ($\text{SaO}_2 < \%80$) şeklinde tanımlanır. Prematürelde solunum merkezi immatürasyonuna bağlı prematüre apnesi olabildiği gibi, ayrıca solunum merkezinin depresyonuna (hipoglisemi, menenjit, ilaç etkisi, perfüzyon bozukluğu) ya da ventilasyon bozukluğuna (pnömoni, hyalen membran hastalığı, fetal dolaşımın devam etmesi) yol açan birçok durumda apne kolaylıkla gelişebilir(11). Prematürelde gelişen apne ve bradikardi nedenler Tablo 4'de belirtilmiştir.

Tablo 4. Prematürelde apne ve bradikardi nedenleri

1. Merkezi sinir sistemi kaynaklı	• Asfiksi • Kanama • Konvülziyon • Malformasyon • İlaç etkisi • İmmatürite
2. Solunum sistemi kaynaklı	• Hyalen membran hastalığı • Pnömoni • Diafragma hernisi • Pnömotoraks • Üst solunum yollarında obstrüksiyon
3. Dolaşım sistemi kaynaklı	• Sol-sağ şant • Konjestif kalp yetmezliği • Anemi

	• Şok
4. Metabolik kaynaklı	• Hipoglisemi • Hipokalsemi • Hipo-hipermagnezemi • Hiperamonyemi • Organik asidemi
5. Isı düzensizliği kaynaklı	• Hipotermi • Soğuk stres
6. Gastrointestinal sistem kaynaklı	• Mide gerginliği • Perforasyon
7. Enfeksiyon kaynaklı	• Sepsis • Menenjit • Nekrotizan enterokolit
8. Prematürünün idiopatik apnesi	• Özellikle 1500 gramın altında sık

2.1.2.4. Prematüre retinopatisi (ROP)

Preterm retinopatisi, yoğun oksijen kullanımına ve retinal damarların immatüritesine bağlı olarak gelişir. Retinopati sıklığı 1500 gramdan küçük prematürelere yüksektir. Vakaların %70-80'inin ağırlığı 1000 gramın altındadır. Tekrarlayan apne, immatürite, ağır sepsis, hızlı yapılan kan değişimi veya kan transfüzyonu, intra veya periventriküler kanama, bronkopulmoner displazi, solunum güçlüğü sendromu ve patent duktus arteriosus (PDA) retinopati riskini artırır(25).

Normal retina, gestasyonun 4. ayına kadar kan damarları içermez. Vaskülarizasyon optik diskte başlar ve periferik retina yayılır. Gestasyonun 8. ayında nazal retina tam vaskülarize olur, temporal retinanın vaskülarizasyonu ise miada kadar tamamlanamaz. Pretermliğin herhangi bir aşamasında temporal retina retinopatiye eğimlidir. Bu durum O₂ tedavisi almadan retinopati gelişen bazı pretermdeki olayın nedenini açıklayabilir.

Oksijenin primer etkisi, tam vaskülarize olmamış retinada vazokonstriksiyondur. Bunu izleyerek yine O₂ etkisi ile kapiller endotelinde harabiyet ve sonunda vasküler yatağın immatür kısımlarında tam kapanma olur. Sürekli oksijen tedavisi gören prematürelerin retinasında iş hücrelerin ara bağlantılarında artma olur ve bu durum normal damar gelişimini engeller. O₂ etkisi kalkınca, retinanın kapiller harabiyet bölgesinde yeni damarlar oluşur ve bunlar vitreusa doğru çoğalarak retina yüzeyinden dışarı doğru çıkarlar.

Ağırlığı < 1500 gram ve gestasyon haftası 32 haftadan küçük olan tüm prematürelde retinopati yönünden 4-6. haftalarda göz muayenesi yapılmalıdır. Prematüre retinopatisinden korunmak için preterm bebeklerde pO_2 40-60 mmHg arasında tutulmalıdır(26).

Hastalığın ilerlemesi herhangi bir evrede durabilir. En ağır vakalarda olay körlükle sonlabılır. Daha erken evrelerde olayın duraklaması, strabismus, diplopi, vizyon kusuru gibi görme sorunlarına yol açabilir.

Prematüre retinopati tedavisi, önleyici yaklaşımlar, oluşan retinopatinin ilerlemesini engelleyen uygulamalar ve ilerlemesi engellenememiş retinopati için düzeltici tedavileri içerir. Önleyici yaklaşımlar, prematüre doğum eyleminin kontrolü, hipoksi-hiperoksinin önlenmesi yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde ışığın azaltılması ve E vitamini uygulamalarını içerir. Şiddetli retinopati geliştiğinde engelleyici tedavi olarak periferik avasküler retinanın ablasyonu, kriyoterapi ve laser tedavisi ile yapılmaktadır. İleri evre ROP olgularında sıklıkla retina dekolmanı meydana gelir. Skleral çökeltme, vitrektomi uygulanan cerrahi tedavi yöntemleridir. Cerrahi sonrası sağlanan anatomik şifaya rağmen, fonksiyonel şifa düşük oranlarda kalmaktadır.(26)

2.1.2.5. Nekrotizan enterokolit (NEK)

Nekrotizan enterokolit (NEK), yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki pretermilerin morbidite ve mortalitesinin en önemli gastrointestinal nedenidir. İnsidansı ünitelere göre farklılık göstermekle beraber %1-5 arasında değişir(11).

NEK patogenezi iyi bilinmemektedir; ancak en önemli faktör olarak prematürite suçlanmaktadır. Gerek klinik gerekse deneysel çalışmalar, hastalığın koruyucu mekanizmaları henüz olgunlaşmamış olan ve stresle karşılaşmış bağırsağa çeşitli faktörlerin etki etmesiyle oluştuğu görüşünü desteklemektedir. Hastalığı başlatan etkenin ne olduğu kesin olmamakla birlikte 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 ve şok, hipotermi, patent duktus arteriozus, hipertonic beslenme, formül sütlerle besleme, besin miktarının hızla arttırılması, polisitemi, kan değişimi ve siyanozlu kalp hastalıkları risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Özofagustan anüse kadar gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü etkileyebilir. Ancak en sık tutulan yerler bağırsak bölümleri terminal ileum, çekum ve çıkan kolondur. Histolojik olarak en erken bulgu mukozada koagülasyon nekrozudur, bunu ülserasyon, ödem ve kanama izler(27).

Başlangıç yaşı doğum sonrasında ilk 2 haftadır, ancak çok düşük doğum ağırlıklı pretermelerde bu süre 3 aya kadar uzayabilir. Belirti ve bulgular beslenme intoleransından septik şok ve ölüme kadar değişir. Hastalık letarji, vücut ısısında düzensizlik, apne ve bradikardi gibi özgül olmayan belirtilerle başlayıp, solukluk, sarılık, dolaşım bozukluğu ve yaygın damar içi pıhtılaşma gibi ağır sepsis bulgularına kadar ilerleyebilir.

Prematüritenin (asfiksi, hipotermi, hipovolemi, enfeksiyonlar) önlenmesi, dikkatli beslenme (anne sütü ile beslenme, verilen besin miktarının yavaş artırılması) ile NEK vakaları azalır(28).

2.1.2.6. Intraventriküler kanama (İVK)

Periventriküler bölgede yer alan germinal matriks, gestasyonun erken döneminde oluşur. Subependimal germinal matriksin büyüklüğü ve lokalizasyonu gestasyon yaşı ile ilgilidir. Erken dönemde germinal matriks, foramen monro düzeyinde ‘nukleus caudatus’un başından gövdesine kadar uzanır; gestasyon yaşı ilerledikçe küçülür. Term bebekte çoğu kez kaybolmuştur. Germinal matriksin yapısı primitif damarlardan zengin olup zedelenmeye eğilimlidir. 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 infüzyonu, aşırı girişimler, konvülsiyon, hızlı trakeal aspirasyon gibi durumlar germinal matriks damarlarının yırtılmasını kolaylaştırır ve preterm bebeklerde İVK riskini artırır(29).

Ağırlığı < 1500 gram ve gestasyon yaşı 34 haftadan az olan prematürelerde önemli oranda intraventriküler kanama geliştiği ve bu komplikasyonun sıklığının immatürite ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Vakaların %80-90’ında İVK doğumdan sonraki ilk üç gün içinde gelişir. Solukluk, siyanoz nöbetleri, tiz sesli ağlama, kasılmalar, asidoz, ön fontanel gerginliği, açıklanamayan ani hematokrit düşmesi ve BOS ‘da kanama sık gözlenen bulgulardır.

Preterm bebeklere, özellikle 34 haftadan küçük olanlarda, ilk 3 günde ve 7. günde serebral ultrasonografi 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 ve hipoksi, menenjit, konvülsiyon, 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 olduğu

kabul edilir. Vakaların %15'inde görülen diğer bir komplikasyon periventriküler ak madde hemorajik nekrozu sonucu gelişen periventriküler hemorajik enfarktlerdir(30).



2.2. Patent Duktus Arteriozus

2.2.1. Tanım

Patent duktus arteriozus (PDA), doğum sonrasında sistemik ve pulmoner arteriyel dolaşım arasındaki normal fetal vasküler bağlantının kapanmaması durumudur(31).

2.2.2. Tarihçe

Tarihte, duktusun tanımını ilk defa 2. yüzyılda Galen yapmıştır. 17. yüzyılda Leonardo Botalio, İtalya’da duktus arteriozusdan bahsetmiştir. 1900’lü yıllarda Gibson ilk defa üfürüm ve kliniğinden bahsetmiştir. 1907’de, Munro cerrahi tedaviden bahsetmiş, ancak ilk kapatma tedavisi 1938’de Gross tarafından yapılmıştır. 1950’den beri PDA’nın prematürelerde komplikasyona sebep olduğu bilinmektedir. 1976 yılından itibaren duktusun medikal tedavisinde indometasin kullanılmaktadır(32).

2.2.3. Patofizyoloji

Duktus, embriyonel hayattaki 6. aortik arkten oluşur. Doğum öncesi önemli bir fonksiyona sahiptir. Akciğerler kollabe olduğundan, fetal hayatta açık olması zorunlu olan duktus arteriozus aracılığı ile sağ ventrikül kanının tamamına yakını inen aortaya atılır. Doğumdan sonra ise akciğerler açıldığından duktus arteriozusa ihtiyaç kalmaz ve kapanmaya başlar. Genellikle ilk gün içinde, en geç üç günde fonksiyonel olarak kapanır. Kapanmazsa patent duktus arteriozus oluşur ve aortadan pulmoner artere doğru şanta neden olur. Doğumdan sonra duktusun kapanma mekanizması aşağıdaki gibidir:

- a) Fetal hayatta, duktusta lokal olarak vazodilatör etkili prostoglandin E sentezlenmektedir. Doğumla birlikte arterlere yüksek oksijen saturasyonlu kan pompalandığı için lokal prostoglandin sentezi durur.
- b) Doğumla birlikte göbek kordonunun klempe edilmesiyle, yoğun prostoglandin sentezi yapılan bir organ olan plasenta da devreden çıkmış olur.
- c) Akciğerlerin açılması ile akciğerlerde prostoglandin yıkımı artar, böylece prostoglandin düzeyi çok düşük düzeylere iner(33-36).

Duktusu açık kalan miad bebeklerde, genellikle endotel ve media tabakasında bozukluk vardır. Prematüre bebeklerde ise hipoksi ve duktusun yapısındaki immatürite suçlanmaktadır. Bu nedenle prematürelerde duktus genellikle bebek büyüdükçe spontan olarak kapanabilirken, miadında doğanlarda açık kalan duktus genellikle sonradan kapanmaz, müdahale gerekir(37).

2.2.4. Sıklık

Patent duktus arteriozus 1/2500-5000 canlı doğumda görülür; ancak prematürelerde bu oran 8/1000 sıklığındadır. PDA, doğum ağırlığı < 1750 gram olan bebeklerde %45, < 1200 gram olanlarda %80 oranında görülür. Konjenital kalp hastalıklarının %9-12’sini oluşturur. Deniz seviyesinden yüksekte doğan bebeklerde 30 kat daha fazla görülür(4).

2.2.5. Cinsiyet

PDA, kız bebeklerde erkeklere göre 2-3 kat daha fazla görülür(31).

2.2.6. Gestasyonel yaş

PDA, tüm prematüre bebeklerde %21 oranında görülür. İnsidans gestasyon haftası ve doğum kilosuna göre değişir. 32 haftadan büyük olan bebeklerde %20; 28 haftadan küçük olan pretermelerde %60 oranında görülmektedir(31).

2.2.7. Morbidite ve Mortalite

Morbidite ve mortalite duktus çapı ve oluşan şanta bağlıdır(40).

2.2.8. Hemodinami ve klinik bulgular

Doğumla birlikte akciğerler açıldığından pulmoner direnç düştüğü için pulmoner basınç da düşer. Böylece pulmoner arter basıncı aortadan düşük hale gelir. Duktus açıklığında aortadan pulmoner artere doğru sistolo-diastolik bir akım olur. Hastanın klinik bulguları soldan sağa şantın miktarına, yani duktusun çapına ve pulmoner basınca bağlıdır(37).

Küçük patent duktus arteriozusda hiç semptom bulunmaz. Telekardiyografi ve EKG normaldir. Tek bulgu sol klavikula altında, 1-2. interkostal aralıkta duyulan sistolo-diyastolik üfürümdür. Üfürüm sistol sonuna doğru giderek kuvvetlenir, diyastol sonuna doğru ise giderek azalır. Prematüre bebeklerde hyalen membran hastalığı da birlikte bulunuyorsa duktus açıklığına daha sık rastlanır. Bunun sebebi prematürelliğe ek olarak bu hastalarda sık görülen asidoz, hipoksi, pulmoner vazokonstriksiyon sonucu pulmoner basınç artışı, sistemik hipotansiyon ve lokal prostoglandin salınımıdır. Klinik durumunun düzelmesi beklenen bebekte açıklanamayan persistan apne, solunum distressi, CO₂ retansiyonu, oksijene bağımlılık ve radyolojik olarak kardiyomegali ve akciğer damarlanmasında artış akla duktus açıklığını getirmelidir. Muayenede apeks vurusunun belirginleşmesi, nabız basıncında artma ve devamlı üfürüm duyulması bu tanıyı kuvvetlendirir. Ekokardiyografi ise tanıyı kesinleştirir(37).

Büyük patent duktus arteriozuslularda ise büyük VSD gibi kalp yetersizliği bulguları, büyüme gelişme geriliği ve sık alt solunum yolu enfeksiyonu öyküsü bulunur. Muayenede nabız basıncı artmıştır. Sol ventrikül aktivitesi artmıştır. Sol 1-2. interkostal aralıkta trill ile birlikte sistolo-diyastolik üfürüm duyulur. Pulmoner hipertansiyon gelişirse S₂ sertleşir ve üfürümün diyastolik kısmı hafifler veya kaybolur. Mitral odakta akım fazla olduğundan, middiyastolik rulman da duymak mümkündür. Telekardiyografide kardiyomegali, pulmoner konusda

belirginleşme ve akciğer damarlanmasında artış gibi klasik sol-sağ şant bulguları görülür. EKG’de sol aks deviyasyonu ve sol ventrikül hipertrofisi vardır. Pulmoner hipertansiyon gelişirse biventriküler hipertrofiye dönüşür. EKO’da sol atriyum, sol ventrikül ve pulmoner arter geniştir. Doppler USG’de ana pulmoner arterde devamlı türbülant akım saptanır(37).

Prematüre bebeklerin %34’ünde duktusta spontan kapanma görülse de, PDA sonucunda oluşan soldan sağa şantın pulmoner, hemodinamik, renal ve gastrointestinal etkileri vardır; intraventriküler hemoraji, pulmoner ödem ve kanama, kalp yetmezliği, nekrotizan enterokolit, yeterli beslenmeme, kilo almama, bronkopulmoner displazi, ölüm riskini arttırdığı için hemodinamik olarak anlamlı kabul edilen PDA’lara tanı sonrasında hemen tedavi planlanır(45).

2.2.9. Ayırıcı tanı

Devamlı üfürüm nedeni ile venöz uğultu, aorto-pulmoner pencere ve arteriyovenöz fistül, aort yetmezliği ile beraber VSD olması, aort yetmezliği ile birlikte mitral yetmezliği, vasküler tümörler ve bronşiyal sirkülasyon ile karıştırılabilir.

2.2.10. Etiyoloji

Aşağıdaki durumlar etiyojide suçlanmaktadır(31):

- Prematürite
- Düşük doğum ağırlıklı bebek
- Prostoglandinler
- Hipoksi
- Annenin ilk trimesterde rubella enfeksiyonu geçirmesi

2.2.11. Tanı

PDA’da nabızların belirginleşmesi, nabız basıncının artması, hiperaktif prekordiyum, üfürüm duyulması, ödem, oligüri gibi semptomlar olsa da tanıda altın standart ekokardiyografidir.

PDA tanısı koymak için kullanılan kriterler(40):

1. Duktus çapı>1,5mm
2. LA/Ao>1,4 (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. Zayıf kardiyak fonksiyon.

İlk 24 saat içinde duktusların 1/3'ünde spontan kapanma görülür, tedaviye ihtiyaç olmaz. Bu nedenle ekokardiyografik değerlendirme ilk 24-48 saat sonrasında yapılmalıdır(48). Duktus çapına göre PDA üç gruba ayrılır(40);

- Küçük < 1,5 mm
- Orta 1,6- 2,5 mm
- Büyük >2,5 mm

2.2.12. Prognoz/Komplikasyon

PDA prematürelerde, intraventriküler hemoraji (IVH), nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD) ve kronik akciğer hastalığı gibi komplikasyonlara neden olabilir(1-3). Tedaviyle kapanmayan veya tedavisiz takip edilen küçük patent duktus arteriozslularda semptom yoktur. Tek riski infektif endokardit/endarterittir. Büyük patent duktus arteriozslularda pulmoner arterler hem yüksek volüm hem de yüksek basınca maruz kaldığı için hızla pulmoner hipertansiyon gelişir ve Eisenmenger sendromu'na dönüşür(37).

2.2.13. Tedavi

2.2.13.1. Konservatif medikal tedavi

Sıvı kısıtlaması, hastanın izlemi, ventilatör desteği gibi konservatif tedaviler uygulanabilir. Prematürelerde kalp yetersizliği bulgusu varsa destek tedavisi, sıvı kısıtlaması ve diüretik verilmesi genellikle sorunu çözer. İlk 5 gün içinde günde %1-2 kilo kaybı olacak şekilde sıvı kısıtlaması uygundur. Işık da duktusun açık kalmasını kolaylaştıran bir faktör olduğundan, gereksiz fototerapiden kaçınmak gerekir. İlk günlerde furosemid kullanılan prematürelerde paradoks olarak renal prostoglandin salgılanmasının arttığı ve duktus açıklığının devam ettiği, klortiyazidlerde ise bu etkinin olmadığı bildirilmiştir. 3. günde konservatif tedaviye yanıt alınamayan hastalara medikal tedavi uygulanır(37).

2.2.13.2. Medikal tedavi

Siklooksijenaz (COX) inhibitörleri, araşidonik asidin prostoglandinlere dönüşümünü inhibe ederek etki gösterirler(41,42). Böylece kapanmayı engelleyen prostoglandinler oluşmamış olur. COX inhibitörlerinin 1 ve 2 olmak üzere iki izoformu bulunmaktadır(43). Tedavide kullanılan İV indometazin ve ibuprofenin kimyasal yapıları farklıdır, bundan dolayı COX1 ve 2 izoformlarına olan etkileri de farklıdır(44). İndometasinin COX1'e olan etkinliği daha fazladır. Bu izoformun inhibe edilmesiyle, tedavi sırasında görülebilen ve istenmeyen gastrointestinal,

serebral, renal yan etkiler daha fazla görülür. İbuprofenin COX1'e olan etkisi daha azdır, vazokonstrüksiyon sonrasında oluşan yan etkiler daha az görülür. Her iki ilaç da proteine bağlanır ve karaciğer yoluyla elimine edilir. Prematürelerde duktusun kapatılmasında etkinlikleri eşittir(48). Renal ve serebral kan akımına olan etkileri ise farklıdır. İndometasin serebral kan akımını ve oksijen tüketimini azaltır; intraventriküler kanamayı engeller; renal kan akımını azaltarak oligüriye ve kreatinin değerlerinin yükselmesine sebep olabilir. İbuprofenin ise renal ve serebral dolaşımı azaltıcı yan etkisi daha azdır. Her iki ilacın NEK, BPD ve nöromotor gelişim üzerindeki etkileri arasında belirgin fark saptanmamıştır(45,46,47).

İndometasin 0,2 mg/kg/doz olmak üzere 12-24 saat arayla toplam 3 doz olarak verilebilir. Bunun için hastada duktusa bağımlı bir kalp hastalığının olmadığına gösterilmesi gerekir ve trombositopeni(<50000/mm³), kanama diyatezi, aktif kanama, nekrotizan enterokolit ve oligüri(<1ml/kg/saat) olmamalıdır. İndometasin de genellikle geçici bir renal fonksiyon bozukluğu yapmakta, ayrıca pulmoner ve gastrointestinal kanamaya da yol açabilmektedir. İbuprofen ve indometasinin trombosit fonksiyonlarını bozabildikleri de bilinmektedir(37).

İbuprofen 10mg/kg/doz olarak ilk doz ve daha sonra 24 saat arayla 5mg/kg/doz olarak iki doz daha oral veya intravenöz olarak verilir. İbuprofenin oral ve İV kullanım dozları aynıdır. Yapılan karşılaştırmalı ve çift kör çalışmalarda ibuprofen ve indometasinin yararları yaklaşık olarak benzer bulunmuştur(38). İbuprofen kullanmak için de indometasine benzer şekilde, duktusa bağımlı bir kalp hastalığının olmadığına gösterilmesi, hastada trombositopeni, aktif kanama, nekrotizan enterokolit ve ciddi renal yetersizlik bulunmaması gerekir. Ülkemizde intravenöz indometasin bulunmadığı için ve ibuprofen serebral, gastrointestinal ve renal kan akımında azalmaya da yol açmadığı için tercih edilebilir(37).

2.2.13.3. Cerrahi tedavi

Cerrahi tedavi endikasyonları arasında medikal tedavide başarısızlık, medikal tedavi için kontrendikasyonu (trombositopeni, böbrek yetmezliği vb.) olan hastalar, kalp yetmezliği olan hastalar ve yaşı büyük olan hastalar yer alır. Medikal tedavi ile kapanmamışsa patent duktus arteriyozus küçük bile olsa, infektif endokardit riski nedeniyle tercihen 1 yaş içinde, en geç okul çağından önce ligasyon yapılmamalıdır. Pulmoner hipertansiyon gelişmiş ise ve medikal tedavi ile kalp yetersizliği düzeltilemez ise yenidoğan dönemi dahil her yaşta acil ameliyat önerilir. Artık çoğu vakada ameliyatsız kateter ile de patent duktus arteriyozusa coil denilen tıkaçlar konularak kapatılabilmektedir. Bu şekilde hastalarda herhangi bir torakotomi izi olmadan ve sadece 1 gün hastanede yatırılarak, ardından okuluna dönebilmesi sağlanmaktadır(37).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Şekli

Çalışma; İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Prematüre Servisi'nde Eylül 2007-Ocak 2009 tarihleri arasında yatan toplam 623 bebekte prospektif olarak yapıldı. Servise kabul edilen 37 hafta ve altındaki 623 bebeğin tamamına

doğum sonrası ilk 24-48 saat içinde ekokardiyografik inceleme yapıldı. Bu inceleme sonrasında PDA saptanan 100 hasta çalışmaya alındı.

3.2. Hasta Seçimi ve Değerlendirmesi

PDA saptanan hastaların gestasyon haftası, doğum ağırlığı, doğum şekli, cinsiyeti, 5. dakika Apgar skoru, anne-baba yaşı, anne-baba arasındaki akrabalık derecesi, EKO ile ölçülen duktus çapı, bebekteki respiratuvar distres sendromu (RDS), nekrotizan enterokolit (NEK), 24 saatten fazla mekanik ventilasyon ihtiyacı, intrakraniyal kanama ve idrar çıkış takipleri hasta bilgi formlarına kaydedildi(Sayfa 22,23). Konjenital letal malformasyon ya da konjenital kalp hastalığına eşlik eden PDA vakaları çalışmaya alınmadı. Ekokardiyografik değerlendirme kardiyoloji ünitesinde aynı hekim tarafından yapıldı; hemodinamik olarak anlamlı PDA tanısı için iki kriterden biri arandı:

- LA/Ao(sol atriyum/aort kökü)>1,4
- Duktus çapı> 1,5 mm .

Patent duktus arteriozus saptanan hastalarda klinik durum, duktusun çapı, soldan sağa şant oranı kaydedildi. Klinik (üfürüm, hiperaktif prekordiyum, hipotansiyon, respiratuvar bozulma, takipne, apne) ve hemodinamik olarak anlamlı PDA saptanan ve dışlama kriterleri bulunmayan hastalarda spontan kapanma için genellikle 48 saat beklenilmekle birlikte; erken semptomatik PDA saptanan hastalara ilk 3 gün içinde de ibuprofen tedavisi verildi.

PDA saptanan, ancak;

- Papille sınıflamasına göre grade 3 IVK(30)
- Serum kreatinin>1.5mg/dl
- BUN>50mg/dl
- Trombosit sayısı <60.000 mm³
- Kanama eğilimi
- Kan değişimi gerektiren hiperbilirubinemi olan hastalara tedavi verilmedi.

Enteral ibuprofenin ilk dozu 10mg/kg/doz olarak uygulandı. İlk dozdan 24 saat sonra 2. ve 3. dozlar 5mg/kg/doz şeklinde uygulandı. İbuprofen verilen hastaların, renal (BFT’de artış, diürezde azalma), gastrointestinal (GİS kanaması, NEK, intestinal perforasyon) ve serebral (İVH) yan etkiler açısından bilgileri takip edildi. Serum BUN, kreatinin, sodyum düzeyleri ve trombosit sayıları günlük olarak tedavi öncesi ve sonrası değerleri incelendi. Yan etki olarak kabul edilmesi için aşağıdaki kriterler arandı:

- Serum kreatinin düzeyinin 1,5 mg/dl’nin üzerinde olması

- İdrar çıkışının 0,5ml/kg/saatten az olması
- Serum sodyum düzeyinin 125 mEq/l'den düşük olması
- Trombosit sayısının 60000/mm³'in altında olması

Bahsedilen yan etkilerin saptanması durumunda tedaviye ara verildi.

Tedavi öncesi ve sonrası yapılan kraniyal ultrasonografi bulguları değerlendirildi. Tedavi alanlarda 3 gün sonra tekrar edilen ekokardiyografi bulguları değerlendirildi. Aynı kriterlere göre değerlendirildiğinde duktusu kapanmayan hastalara 2. kür tedavi verildi. 2. kür tedaviyle de yanıt alınamayan hastalara cerrahi kapatma tedavisi uygulandı. Bu uygulanan tedaviler hasta bilgi formlarına ayrıntılı olarak kaydedildi.

3.3. İstatistiksel İncelemeler

İstatistik işlemleri için SPSS 15.0 programı kullanıldı. Sayılar, yüzde, ortanca, ortalama±standart sapma için frequency analizi, PDA'nın spontan kapanmasıyla gestasyon haftasının, anne ve baba yaşlarının ve cinsiyet kıyaslaması için chi square testi, doğum ağırlığının kıyaslanması için student-t testleri, PDA komplikasyonları ve PDA'nın ibuprofenle yapılan tedavisinde görülen yan etkilerin değerlendirmesi için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Tüm testlerde $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ PREMATÜRE SERVİSİ
PDA HASTALARININ TAKİP FORMU

Hasta Adı	
Protokol	
Doğum Tarihi	
Gestasyon Haftası	
Doğum Ağırlığı	
Cinsiyeti	
Doğum Şekli	

5. Dakika Apgar Skoru	
--------------------------	--

Antenatal ilaç kullanımı	A. Var	B. Yok
--------------------------	--------	--------

FİZİK MUAYENE	Kalp Tepe Atımı(/dk)		
	Üfürüm	A.Var (.gün duyuldu)	B.Yok
	Yetmezlik	A.Var	B.Yok
	TA	mmHg	
	Solunum Sayısı(/dk)		
	O2 satürasyonu(%)		
	Apne	A.Var	B.Yok
	Ek Anomali	A.Var	B.Yok

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ				
EKG				
Akciğer Grafisi				
EKO	Tanı esnasında:	Tedavi sonrasında:		
	Duktus çapı Aort basıncı Pulmoner arter basıncı Pulmoner arter direnci Aort direnci Şant	Duktus çapı Aort basıncı Pulmoner arter basıncı Pulmoner arter direnci Aort direnci Şant		
Kranial USG	Tanı esnasında: Tedavi sonrasında:			
LABORATUVAR				
	Tanı anında	1.Doz sonrası	2. Doz sonrası	3. Doz sonrası
BUN				
Kreatinin				
Na				
Diürez				
PLT				
Kanama				

TEDAVİ

Sıvı kısıtlaması/Diüretik	A. Yanıt var	B. Yanıt yok
1. doz ibuprofen	A. Yanıt var	B. Yanıt yok
2. doz ibuprofen	A. Yanıt var	B. Yanıt yok
3. doz ibuprofen	A. Yanıt var	B. Yanıt yok
2. kür ihtiyacı	A. İhtiyaç var	B. İhtiyaç yok

Tanı	. gün
Tedavi başlangıcı	. gün
Tedaviye yanıt	. gün

TAKİP		
Tedaviye yanıt	A. Var	B. Yok
Cerrahi tedavi	A. Var	B. Yok
Tedavi sırasında komplikasyon		
İVH	A. Var	B. Yok
PVL	A. Var	B. Yok
NEK	A. Var	B. Yok
GİS Kanama	A. Var	B. Yok
Diürezde azalma	A. Var	B. Yok
ROP	A. Var	B. Yok
Sepsis	A. Var	B. Yok
Kronik Akciğer Hast.	A. Var	B. Yok
Pulmoner Kanama	A. Var	B. Yok
Pulmoner HT	A. Var	B. Yok
O ₂ bağımlılığı	A. Var	B. Yok
MV izleminde uzama	A. Var	B. Yok
Hastane yatış uzaması	A. Var	B. Yok
BFT'de artma	A. Var	B. Yok
İntestinal perforasyon	A. Var	B. Yok
Ölüm	A. Var	B. Yok

4. BULGULAR

Çalışma süresince servisimize yatan 623 prematüre hastanın 100'ünde(%16) PDA saptandı. Çalışmamıza alınan PDA hastalarının demografik özellikleri tablo 5'de belirtilmiştir.

Tablo 5. PDA saptanan grubun demografik özellikleri.

Hasta	Gestasyon Haftası	Doğum ağırlığı	Cinsiyet	Doğum şekli	5. dk apgar	Anne yaşı	Baba yaşı	Akrabalık	Parite	Duktus Çapı
1 BÖ	34	1390	K	CS	7	37	38	YOK	5	2,1
2 BK	35	2000	E	NSVY	8	28	30	YOK	2	3
3 BÇ	33	1750	K	CS	6	34	36	YOK	1	1,3
4 BT	31	1650	E	CS	9	37	40	YOK	1	1,6
5 BÇ	33	2150	E	CS	10	37	40	YOK	1	1,6
6 BA	33	2980	E	NSVY	9	32	34	YOK	1	1,2
7 BK	28	1340	E	CS	10	34	36	YOK	1	1,3
8 BS	27	1500	K	CS	5	28	30	YOK	1	1
9 BG	32	1900	E	NSVY	10	21	24	YOK	0	1,7
10 BA	33	1980	E	NSVY	9	32	33	YOK	1	1,3
11 BE	33	2040	E	CS	3	26	30	YOK	1	1
12 BÇ	33	2150	E	CS	10	30	29	YOK	1	1,6
13 BY	28	1260	K	CS	7	27	30	YOK	1	1,7
14 BA	27	1160	E	CS	7	31	32	YOK	0	3,2
15 BÖ	33	1990	E	CS	5	27	30	YOK	1	2,9
16 BM	27	1000	K	CS	5	27	28	YOK	1	1,3
17 BÜ	32	1800	K	CS	7	16	18	YOK	0	2
18 BA	34	1900	K	CS	7	26	30	YOK	1	2,2
19 BK	36	1750	E	CS	8	23	30	YOK	1	1,9
20 BU	32	2000	K	NSVY	8	28	30	YOK	0	1,6
21 BA	28	1060	K	NSVY	8	25	27	YOK	0	1,7
22 BA	30	1400	K	NSVY	8	27	30	YOK	1	1,7
23 BA	32	1400	E	CS	7	20	23	YOK	0	2,8
24 BK	30	1300	K	CS	8	26	27	YOK	1	1,5
25 BB	28	1550	E	NSVY	7	37	35	YOK	1	2
26BM	33	1520	E	CS	8	22	23	YOK	0	1,3
27 BÜ	35	2450	E	CS	8	36	36	YOK	1	1,8
28 BK	36	2300	E	CS	9	33	35	YOK	6	2,2
29 BÖ	28	970	E	NSVY	6	33	33	YOK	2	2,2
30 BÖ	31	2090	K	NSVY	8	28	29	YOK	2	1
31 BA	35	2100	K	CS	7	15	17	YOK	0	1,8
32 BU	36	1200	K	NSVY	7	28	27	YOK	3	1
33 BÇ	32	1500	K	CS	8	31	34	YOK	3	2,5
34 BE	34	1500	K	NSVY	8	26	34	YOK	1	1,2
35 BA	34	1900	K	CS	9	26	39	YOK	2	2
36 BC	36	2750	E	CS	10	27	29	YOK	1	2,5
37 BÖ	29	1290	K	CS	8	31	33	YOK	0	2,3
38 BG	31	1650	E	NSVY	8	32	31	YOK	1	2
39 BA	24	720	E	NSVY	6	40	36	YOK	2	2
40 BG	31	1670	E	NSVY	8	32	32	YOK	1	2,3
41 BB	28	1200	E	CS	8	24	29	YOK	0	1
42 BY	26	840	E	NSVY	5	36	41	YOK	2	2,4
43 BU	26	700	K	NSVY	9	30	38	YOK	0	2
44 BY	29	850	E	NSVY	7	19	20	YOK	1	1,8
45 BD	27	1060	K	CS	8	29	30	YOK	0	2,5
46 BK	28	1000	E	CS	8	29	30	YOK	0	2
47 BÖ	28	940	K	NSVY	7	33	35	YOK	2	1,5
48BM	29	1520	E	CS	8	22	25	YOK	0	1,3
49 BK	34	1800	E	CS	10	32	35	YOK	1	1,5
50 BO	32	1760	E	CS	9	21	24	YOK	0	1,4
51 BA	35	3300	E	CS	10	35	36	YOK	1	2,8
52 BB	33	1790	K	CS	8	33	32	YOK	0	2
53 BY	30	950	K	NSVY	7	25	27	YOK	2	1,4
54 BD	33	1770	K	CS	8	22	20	YOK	0	2,9
55 BD	33	1640	K	CS	9	22	20	YOK	0	3,3
56 BB	33	2600	E	CS	10	32	30	YOK	0	2
57 BK	36	3600	E	CS	1	34	34	YOK	2	1,9
58 BH	36	3750	E	CS	5	20	21	YOK	0	2
59 BT	30	970	E	CS	10	28	34	YOK	0	1,2
60 BÇ	27	1100	K	NSVY	4	27	27	VAR	2	1,6
61 BK	30	1510	E	NSVY	6	32	31	YOK	1	2
62 BK	34	2400	K	CS	10	33	38	YOK	0	1,9
63 BK	33	1860	E	CS	10	35	35	YOK	0	2
64 BÖ	32	1600	K	CS	9	19	19	YOK	0	1,5
65 BÖ	27	1080	K	NSVY	8	20	32	YOK	0	1
66 BB	35	1500	E	CS	7	31	28	YOK	0	1,8

67 BT	34	1240	E	CS	9	30	38	YOK	0	2
68 BA	24	720	E	NSVY	6	40	38	YOK	2	2
69 BU	26	700	K	NSVY	9	30	31	YOK	0	1,1
70 BÇ	28	1200	K	CS	7	26	30	YOK	2	1,7
71 BK	24	675	E	NSVY	5	24	25	YOK	0	1,9
72 BA	35	2550	E	NSVY	9	28	30	YOK	0	2,8
73 BD	26	870	K	NSVY	7	20	22	YOK	0	1,7
74 BB	33	2270	E	CS	8	40	33	YOK	0	1,5
75 BS	28	800	E	NSVY	7	37	36	YOK	1	1,9
76 BC	36	2800	E	CS	7	15	17	YOK	0	3,4
77 BA	27	1100	E	CS	7	31	34	YOK	0	3,3
78 BK	31	1570	K	CS	8	20	30	YOK	0	2,2
79 BK	30	1300	K	CS	8	26	27	YOK	1	1,5
80 BO	35	2020	K	CS	8	27	30	YOK	2	3,2
81 BÖ	27	920	E	NSVY	7	24	23	YOK	1	2,5
82 BS	30	1450	K	NSVY	8	34	34	YOK	1	2,5
83 BD	27	1060	K	CS	8	29	30	YOK	0	2,5
84 BK	32	1800	E	CS	8	23	27	YOK	0	3
85 BB	33	1750	K	NSVY	8	21	23	YOK	0	3,5
86 BB	33	2250	E	NSVY	8	21	24	YOK	1	3
87 BÇ	34	1300	K	CS	8	19	27	YOK	0	4
88 BC	30	1220	K	CS	9	29	33	YOK	0	2
89 BA	27	1200	K	CS	7	30	30	YOK	0	2
90 BA	32	1580	E	CS	8	31	30	YOK	0	2,3
91 BG	28	920	E	CS	9	37	38	YOK	0	2,9
92 BK	28	900	K	CS	5	32	36	YOK	0	3,4
93 BK	31	1180	E	CS	6	31	30	YOK	0	1,8
94 BA	32	1580	E	CS	8	31	32	YOK	0	2,3
95 BS	33	1420	E	CS	9	25	26	YOK	0	2,4
96 BD	36	2450	K	NSVY	8	31	35	YOK	0	2
97 BU	33	1700	E	NSVY	9	25	30	YOK	0	3
98 BA	28	950	K	NSVY	7	24	25	YOK	0	3,8
99 BY	28	800	K	CS	7	33	35	YOK	0	3
100BA	28	950	K	NSVY	7	26	28	YOK	1	3,8

Şekil 2. PDA hastalarının doğum ağırlıklarına göre sınıflaması

Şekil 3. PDA hastalarının gestasyon yaşına göre sınıflaması.

Tablo 6. PDA saptanan 100 hastanın özellikleri.

Gebelik yaşı ortalaması	30,98 ± 3,22 hafta
Doğum ağırlığı ortalaması	1582,95 ± 632,05 gram
Cinsiyet	%54 Erkek %46 Kız
Ventilatör tedavisi	%41
RDS(%)	%34
BPD(%)	%1
Ölüm(%)	%3
Duktus çapı	2,079 ± 0,706 mm
İVK(%)	%3

PDA hastalarının 54(%54)'ü erkek, 46(%46)'sı kızdı. 54 erkek hastanın 28(%51,8)'inin gestasyon yaşı 32 hafta ve altında; 26(%48,2)'sının 33 hafta ve üzerindiydi. 46 kız hastanın

31(%67,4)'inin gestasyon yaşı 32 hafta ve altında, 15(%32,6)'inin 33 hafta ve üzerindeydi(Tablo 7).

Tablo 7. PDA hastalarının cinsiyet ve gestasyon haftalarına göre dağılımı

	Gestasyon Haftası		No (%)
	32 hafta ve altı No (%)	33 hafta ve üzeri No (%)	
Erkek	28(%51,8)	26(%48,2)	54(%100)
Kız	31(%67,4)	15(%32,6)	46(%100)
Toplam	59	41	100

İzlemde hastaların %61'inde spontan kapanma gerçekleşti. Hastaların %32'sinde birinci kür, %5'inde ise ikinci kür ibuprofen tedavisi sonrasında olmak üzere toplam %37'sinde medikal tedavi ile kapanma gözlemlendi. Medikal tedaviye de yanıt alınamayan %2 hastada cerrahi kapatma tedavisi uygulandı(Tablo 8).

Tablo 8. PDA saptanan 100 hastanın tedavi sonuçları.

	No (%)
Spontan kapanma	61 (%61)
Tek kür ibuprofen	32 (%32)
İkinci kür ibuprofen	5 (%5)
Cerrahi	2 (%2)
Toplam	100(%100)

Tablo 9. Tedaviyle kapanma gerçekleşen 39 hastanın sonuçları.

	No (%)
Tek kür ibuprofen	32 (%82)
İkinci kür ibuprofen	5 (%13)
Cerrahi	2 (%5)
Toplam	39 (%100)

Spontan kapanma ve medikal tedavi sonrasında kapanma izlenen 98 hastanın 57'sinin gestasyon haftası 32 hafta ve altı, 41 tanesinin gestasyon haftası 33 hafta ve üzeri olarak tespit

edildi. Gestasyon haftası 32 ve altında olan 29(%50,9) hastada spontan kapanma; 28(%49,1) hastada oral ibuprofen tedavisi ile kapanma izlendi. Gestasyon haftası 33 ve üzeri olan 41 hastanın 32(%78)'sinde spontan kapanma; 9(%22)'unda oral ibuprofen tedavisi ile kapanma izlendi. Gestasyon yaşı 33 hafta ve üzerinde olan hastalarda, 32 hafta ve altında olanlara göre spontan kapanma oranındaki artış istatistiksel açıdan anlamlıydı($p=0,007$)(Tablo 10).

Tablo 10. Gestasyon haftasına göre kapanma oranları.

Gestasyon haftası	Patent Duktus Arteriozus		No (%)	P
	Spontan Kapanan No (%)	Oral İbuprofen ile kapanan No (%)		
32 hafta ve altı	29 (%50,9)	28 (%49,1)	57(%100)	0,007
33 hafta ve üzeri	32 (%78,0)	9 (%22,0)	41(%100)	
Toplam	61	37	98	

Takibinde spontan kapanma izlenen 61 hastanın ortalama doğum ağırlığı $1743,28 \pm 641,60$ gram iken, ibuprofen tedavisi ile kapanma izlenen 37 hastanın ortalama doğum ağırlığı $1352,84 \pm 540,62$ gram olarak saptandı. Spontan kapanma oranı, doğum ağırlığı arttıkça anlamlı olarak arttı($p=0,003$)(Tablo11).

Tablo 11. Doğum ağırlığı ile duktusun kapanma ilişkisi.

PDA	No	Ortalama Bebek Doğum Ağırlığı	Standart Sapma	P
Spontan kapanan	61	1743,28	641,60	0,003
İbuprofen tedavisi ile kapanan	37	1352,84	540,62	

Hastaların cinsiyetleri ile spontan kapanması arasında anlamlı ilişki saptanmadı($p=0,837$)(Tablo 12).

Tablo 12. Cinsiyet ile duktusun kapanması arasındaki ilişki.

Cinsiyet	PDA		No (%)	P
	Spontan Kapanan No (%)	İbuprofen ile Kapanan No (%)		
Erkek	33 (%61,1)	21 (%38,9)	54(%100)	

Toplam	98	7,67	1,598	8,0	1	10	
--------	----	------	-------	-----	---	----	--

Hastaların anne ve baba yaşları ile spontan kapanma ve medikal tedavi sonrası kapanma arasındaki ilişki değerlendirildi. Spontan kapanma gözlenen 61 hastanın ortalama anne yaşı 28,66 ve ortalama baba yaşı 30,52; medikal tedavi ile kapanma izlenen 37 hastanın ortalama anne yaşı 27,86 ve ortalama baba yaşı 30,03 olarak saptandı. PDA'nın spontan kapanması ile anne ve baba yaşları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı($p=0,969$)($p=0,421$)(Tablo 15).

Tablo 15. Anne ve baba yaşları ile PDA'nın kapanması arasındaki ilişki.

PDA		No	Ortalama	Standart deviasyon	P
Anne yaşı	Spontan kapanan	61	28,66	5,782	0,969
	Medikal tedavi ile kapanan	37	27,86	5,755	
Baba yaşı	Spontan kapanan	61	30,52	5,605	0,421
	Medikal tedavi ile kapanan	37	30,03	5,252	

Hasta annelerinin daha önceki parite sayısı ile spontan kapanma ve medikal tedavi sonrası kapanma ilişkisi değerlendirildi. Annelerin parite sayısı ile PDA'nın spontan kapanması arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı($p=0,038$)(Tablo 16).

Tablo 16. Parite sayısı ile PDA'nın kapanması arasındaki ilişki.

		PDA		No (%)	P
		Spontan kapanan	İbuprofen ile Kapanan		
Parite	0	25(%50)	25(%50)	50(%100)	0,038
	1	23(%74,2)	8(%25,8)	31(%100)	
	2 ve üzeri	13(76,5)	4(23,5)	17(%100)	
Toplam		61	37	98	

Hastaların doğum sonrası ölçülen duktus çapı büyüklüğü ile spontan kapanma ve medikal tedavi sonrası kapanma arasındaki ilişki değerlendirildi. Spontan kapanma gözlenen 61 hastanın ortalama duktus çapları $1,813 \pm 0,571$ mm, ibuprofen tedavisi ile kapanma gözlenen 37 hastanın ortalama duktus çapları $2,424 \pm 0,650$ mm olarak gözlemlendi. Doğum sonrası ölçülen

duktus çapının artmasıyla spontan kapanma oranlarındaki azalma istatistiksel açıdan anlamlıydı($p=0,000$)(Tablo 17).

Tablo 17. Tedavi ncesi duktus çapı ile PDA'nın kapanması arasındaki ilişki.

	PDA	Sayı(N)	Ortalama	Standart deviasyon	P
Duktus apı (mm)	Spontan kapanan	61	1,813	0,5711	0,000
	İbuprofen ile Kapanan	37	2,424	0,6508	

98 hastanın 39(%39,8)'unda mekanik ventilasyon(MV) ihtiyaı oldu. MV izlemi yapılan 39 hastanın 16(%41)'sında spontan kapanma izlenirken, 23(%59)'ünde ibuprofen tedavisiyle kapanma izlendi. MV izlemi gerektirmeyen 59 hastanın 45(%76,3)'inde spontan kapanma izlenirken, 14(%23,7)'ünde ibuprofen tedavisiyle kapanma izlendi. MV izlemi yapılan hastalarda PDA'nın spontan kapanma oranlarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı($p=0,001$)(Tablo 18).

Tablo 18. Mekanik ventilasyon(MV) uygulaması ile PDA'nın kapanması arasındaki ilişki.

	PDA		No (%)	P
	Spontan Kapanan	İbuprofen ile Kapanan		
MV izlemi yapılmayan	45 (%76,3)	14 (%23,7)	59(%100)	0,001
MV izlemi Yapılan	16 (%41)	23 (%59)	39(%100)	
Toplam	61	37	98	

32 hastada surfaktan uygulama ihtiyaı oldu. 1 kez surfaktan uygulaması yapılan 25 hastanın 7(%28)'sinde spontan kapanma izlenirken, 18(%72)'inde ibuprofen ile kapanma izlendi. 2 kez surfaktan uygulaması yapılan 6 hastanın 4(%66,7)'ünde spontan kapanma izlenirken, 2(%33,3)'sinde ibuprofen tedavisiyle kapanma izlendi. 3 kez surfaktan uygulaması yapılan 1 hastada da ibuprofen tedavisiyle kapanma izlendi. Surfactan uygulaması gerekmeyen 66 hastanın 50(%75,8)'sinde spontan kapanma izlenirken, 16(%24,2)'sında ibuprofen tedavisiyle kapanma izlendi. Surfactan uygulanan hastalarda PDA'nın spontan kapanma oranlarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı($p=0,002$)(Tablo 19).

Tablo 19. Surfactan tedavisi ile PDA'nın kapanması arasındaki ilişki.

		PDA		No (%)	P
		Spontan kapanan No (%)	İbuprofen ile Kapanan No (%)		
Surfaktan uygulama sayısı	0	50(%75,8)	16(%24,2)	66(%100)	0,002
	1	7(%28,0)	18(72,0)	25(%100)	
	2	4(%66,7)	2(33,3)	6(%100)	
	3	0(%0)	1(%100)	1(%100)	
Toplam		61	37	98	

İbuprofen tedavisi ile kapanma izlenen 37 hasta ve ibuprofen tedavisi ile kapanma gerçekleşmeyip cerrahi girişim gereken 2 hasta olmak üzere medikal tedavi alan toplam 39 hastada ortaya çıkan ilaç yan etkileri Tablo 20’de verilmiştir. Tedavi alan hastaların %25,6’sında böbrek fonksiyon testlerinde ılımlı artış görüldü; ancak tedaviyi kesmeyi gerektirmedi. Tedavi sırasında trombositopenisi gelişen hasta olmadı. İntrakraniyal kanamayı saptamak için çekilen kraniyal USG’de 3 hastada subependimal hemoraji saptandı. Ancak bu hastalar çok düşük doğum ağırlıklı ve gestasyon yaşı çok küçük bebekler olduğundan ve 2 hastaya sepsis tanısı konulduğundan bu durumun prematüreliliğin komplikasyonundan ayırt etmek güçtür.

Tablo 20. Tedavi alan 39 hastada saptanan yan etkiler.

Yan Etki	No (%)
Böbrek fonksiyon testlerinde bozulma	9 (25,6)
Intrakraniyal Hemoraji	3 (7,6)
Pulmoner Hemoraji	1 (2,5)
Bronkopulmoner Displazi	1 (2,5)
İntestinal Perforasyon	1 (2,5)
Trombositopeni	0 (0)

1. doz ibuprofen tedavisi alan 39 hasta, 2. doz ibuprofen tedavisi alan 38 hasta ve 3. doz ibuprofen tedavisi alan 36 hasta tedavi sonrası 24. saatte bakılan BUN, kreatinin, sodyum ve trombosit (PLT) değerleriyle ilaç yan etkisi açısından takip edildi. Her 3 doz sonrası yapılan BUN takiplerinde istatistiksel açıdan anlamlı artışlar saptandı($p=0,000$). Kreatinin, sodyum ve PLT değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı($p=0,206$)($p=0,085$)($p=0,470$)(Tablo 21).

Tablo 21. İbuprofen tedavisi sırasında laboratuvar sonuçlarının izlemi.

	No	Ortalama	Standart deviasyon	Minimum	Maksimum	Median	P
1. BUN	39	16,03	8,86	5	46	15	0,000
2. BUN	38	24,58	10,67	6	53	22	
3. BUN	36	28,17	12,92	6	60	28	
1.Kreatinin	39	0,81	0,195	0	1	0,80	0,206
2.Kreatinin	38	0,90	0,236	0,5	1,6	0,90	
3.Kreatinin	36	0,88	0,258	0,4	1,5	0,80	
1. Sodyum	39	138,49	4,941	131	156	138	0,085
2.Sodyum	38	140,63	4,901	127	151	141	
3. Sodyum	36	141,36	7,092	131	172	141	
1.PLT	39	185641	87638	12000	484000	178000	0,470
2. PLT	38	190500	82673	61000	564000	182000	
3. PLT	36	221138	126639	61000	579000	194500	

Tablo 22. Hasta özellikleri ile duktusun spontan kapanması arasındaki ilişki.

Parametre	P
Gestasyon haftası	0,007
Cinsiyet	0,837
Doğum ağırlığı	0,003
Doğum şekli	0,279
Anne yaşı	0,969
Baba yaşı	0,421
Parite	0,038
Duktus çapı	0,000
Surfaktan	0,002
MV izlemi	0,001
Apgar skoru	0,301

Sonuç olarak çalışmaya katılan 100 hastanın 61'inde spontan kapanma görüldü. 39 hasta ibuprofen tedavisi aldı. Oral ibuprofen tedavisiyle %94,8 hastada duktus başarı ile kapatıldı.

%5,2 hastada cerrahi tedavi uygulaması gerekti. 32 hastada 1.kür, 5 hastada 2. kür ibuprofen tedavisiyle kapanma izlendi. 2 hastada cerrahi ligasyon gerekti. Tedavi alan 39 hastanın 3'ü çalışma sırasında prematürite komplikasyonlarına bağlı olarak ex oldu. Spontan kapanma izlenen 3 hastada diğer nedenlere bağlı exitus gerçekleşti. Çalışmayı 94 hasta tamamladı. Doğum ağırlığı, gestasyon haftası, annenin parite sayısı arttıkça duktusun spontan kapanma oranının arttığı izlendi. Tedavi öncesi duktus çapı, uygulanan surfaktan sayısı, MV'de kalma süresi arttıkça duktusun spontan kapanma oranı azaldı. Bebeklerin cinsiyeti, doğum şekli, anne-baba yaşı ve 5. dakika apgar skorları ile PDA'nın spontan kapanması arasında bir ilişkiye rastlanmadı.

5. TARTIŞMA

Yenidoğan yoğun bakımında ilerlemelerle birlikte, özellikle çok düşük doğum tartılı prematürelerde artan yaşam oranı, bu yüksek riskli bebeklerin izleminde ortaya çıkan sorunlardan biri olan patent duktus arteriozus tanı ve tedavisini de gündeme getirmiştir. Sağlıklı, miadında doğan bebeklerde duktus arteriozusun fonksiyonel kapanması 2-4 günler arasındadır(49). Duktusun persistansı miadında doğan bebeklerde 1/2000-1/5000 sıklıktadır ve konjenital kalp hastalıklarının %10'unu oluşturur(50,51).

Özellikle RDS'li pretermelerde PDA sıklığının; doğum tartısı 1000 gramın altındaki grupta %42 olduğu ve ventilatöre 3 günden fazla bağlı kalan 26-28 haftalık pretermelerde de %40'ın üzerinde olduğu bildirilmektedir(50,52). Bir diğer çalışmada, doğum ağırlığı 1750 gramın altındaki bebeklerde PDA sıklığı %45, 1200 gramın altında olan bebeklerde %80 olarak saptanmıştır(53). Gersony ve arkadaşlarının 3559 bebekle yaptığı çalışmada, 1750 gramın altındaki bebeklerde semptomatik PDA sıklığı %21 olarak saptanmıştır(54). Bizim çalışmamıza aldığımız hastaların %21'inin doğum ağırlığı 1000 gram ve altı, %29'unun 1001-1500 gram , %16'sının 1501- 1750 gram , %34'ünün 1750 gram ve üzerindeydi. Hastaların %66'sı 1750 gramın altındaydı. PDA sıklığı %16 olarak saptandı. Hastaların %41'inin gestasyon yaşı 33 hafta ve üzeri, %35'inin 29 hafta ve altında saptandı. PDA hastalarının %54'ü erkek, %46'sı kızdı.

Fetal dolaşımdan neonatal dolaşıma geçiş sırasında PDA'nın varlığı ve neden olduğu sol-sağ şant, preterm bebeklerde kardiyopulmoner komplikasyonlara yol açabilir(55). Bu yüzden, PDA belirlenen hastaların henüz önemli miktarda sol-sağ şant gelişmeden tedavi edilmesi gerektiği bazı araştırmacılar tarafından bildirilmektedir(56-58).

Semptomatik PDA'ların ilaçla kapatılmasında indometasin 1976'dan beri kullanılmakta olan standart tedavidir. Ancak indometasin renal, gastrointestinal, serebral perfüzyonda değişikliklere yol açarak çeşitli komplikasyonlara neden olabilmektedir. Gersony ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada indometasinle tedavi edilen 135 hastanın %70'inde başarılı olunmuş, kontrol grubunun %28'inde spontan kapanma görülmüştür. Tedavi sonrasında yanıt alınan hastaların %26'sında relaps görülmüş, ikinci kür tedavi sonrasında ek tedaviye ihtiyaç olmamıştır(54). Son yıllarda ibuprofen ile çalışmalar sık yapılmakta olup, sonuçlarının iyi, yan etkilerinin daha az olduğu bildirilmektedir. İndometasin ve ibuprofen etkilerini siklooksijenazı inhibe etmek yolu ile duktusun açık kalmasını sağlayan PGE₂'nin sentezini engelleyerek göstermektedir. İbuprofen, genellikle analjezik, antiinflatuar ve antipiretik bir ajan olarak kullanılmaktadır. 1979'da Cocceani ve arkadaşları ibuprofenin yenidoğan duktus arteriozusunda vazokonstriksiyona yol açtığını göstermişlerdir(59). İbuprofen ve indometasini karşılaştıran çalışmalarda ibuprofenin minimal renal etki ile duktusu kapattığı ve hastanede kalış süresini kısalttığı bildirilmiştir(60). İbuprofen PDA'yı kapatmada indometasin kadar etkili olup, ibuprofen kullanımında indometazinin yol açtığı yan etkiler görülmemektedir. Doz bağımlı yapılan çalışmalarda, yarılanma ömrü 23 saat olan ilacın başlangıç dozu 10 mg/kg ve devamındaki iki günde 5mg/kg ile optimal etkinin sağlanıp en az yan etkinin olduğu gözlenmiştir. Ülkemizde intravenöz ibuprofen preparatı yoktur, temini zordur. Oral ibuprofen preparatının her ülkede bulunması, gereken oral dozun çok az volümde verilmesi, çok basit ve ucuz olması avantajlardır. Aynı doz şemasında oral ibuprofen kullanımı ile %95,5 oranında başarı sağladığı yapılan bir çalışma sonucu bildirilmiştir. Bu çalışmada respiratuvar distres sendromu olan PDA'lı preterm bebeklerde oral ibuprofen verilmiş, bir vaka dışında tüm hastalarda duktusun kapandığı (%95,5) bildirilmiştir(61). Bizim çalışmamızda 100 hastanın 98(%98)'inde duktusun kapandığı görülmüştür. Hastaların %61'inde duktus spontan kapanmış, %32'si tek kür, %5'i de ikinci kür oral ibuprofen tedavisi ile kapanmıştır. Tedavi alan hastaların %94,8'inde kapanma görülmüştür. Su PH ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada preterm yenidoğanlardaki semptomatik PDA'ların kapatılmasında parenteral olarak kullanılan ibuprofenin %84,4, indometasinin %80,6 oranında başarılı olduğu, ibuprofen kullanan hastalarda indometasin kullananlara göre kreatinin klirensinin ve idrar çıkışının daha fazla, serum kreatinin ve BUN değerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir(62). Çalışmamızda,

ibuprofen tedavisi öncesi ve sonrası hastaların serum kreatinin, serum elektrolit ve trombosit düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiş, BUN değerlerinde anlamlı artış saptanmıştır. Ancak bu artış tedaviyi kesmeyi gerektirecek düzeyde bulunmamıştır. İbuprofenin, beyin kan akımını indometasin gibi azaltmadığı ve serebral intraventriküler kanama insidansını da azalttığı bildirilmektedir(63). Bizim çalışmamızda 3 hastada tedavi sonrasında çekilen kranial USG’de subependimal hemoraji tespit edilmiştir. Ancak bu hastalar çok düşük doğum ağırlıklı ve gestasyon yaşı çok küçük bebekler olduğundan ve 2 hastaya sepsis tanısı konulduğundan bu durumu prematüreliliğin komplikasyonundan ayırt etmek güçtür. Çalışmaya alınan hastaların %1’inde bronkopulmoner displazi gelişmiştir.

PDA tedavisinde indometasin ve ibuprofenin kullanımı konusunda yapılan metaanaliz verilerinde, duktusun farmakolojik tedavisinde ibuprofen ve indometasinin etkinliği arasında istatistiksel farklılık olmadığı, ibuprofenin oligüri riskini azalttığı, kronik akciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyon sıklığını arttırabileceği bildirilmiştir(64). Bu metaanalizde ibuprofen grubundaki 3 bebekte kronik akciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyondan söz edilmiştir. Ancak bu üç vakada ibuprofen profilaktik olarak kullanılmıştır. Bu yüzden bu komplikasyonların prematürelilik ve altta yatan sorunlardan kaynaklanması muhtemeldir. Bizim çalışmamızda ibuprofen profilaktik olarak kullanılmayıp tüm hastalarda semptomatik tedavi uygulandı. Bu nedenle profilaktik kullanımda görüldüğü bildirilen bu nadir yan etkilerin, ibuprofenin tedavisinin kar/zarar oranı ele alındığında, göz ardı edilebilecek düzeyde olduğu söylenebilir.

Bizim çalışmamızda takip edilen hastaların 1’inde pulmoner hemoraji gelişti. 1 vakada da intestinal perforasyon gelişti. Literatürde oral ibuprofen kullanımına bağlı iki vakada spontan intestinal perforasyon bildirilmiştir(64). Ancak indometasine bağlı da intestinal perforasyon olabilmektedir(65). Her iki ilaç karşılaştırıldığında intestinal yan etkiler açısından yan etkilerinin benzer olduğu görülmektedir.

2003’de yapılan bir çalışmada gebelik yaşı 35 haftanın altında olan ve doğum sonrası ilk 10 gün içinde semptomatik PDA bulunan yenidoğanlarda intravenöz indometasin ve oral ibuprofenin etkinlikleri ve yan etkileri karşılaştırılmış, PDA’nın kapanması üzerindeki etkinliklerinin benzer olduğu, indometasin alan grupta görülen nekrotizan enterokolit ve renal toksisite riskinin ibuprofen ile çok azaldığı saptanmıştır(66). Bizim çalışma grubumuzda NEK gelişen vaka olmamıştır.

Fransa’da çok merkezli yapılan ve 2004’de yayınlanan bir çalışmada, gebelik yaşı 24 haftanın altında olan preterm yenidoğanlarda, doğumdan sonraki ilk 6 saat içerisinde profilaktik amaçlı 10 mg/kg dozda intravenöz ibuprofen başlanmış; ilk dozdan 24 ve 48 saat sonra da ikinci

ve üçüncü dozlar 5mg/kg olarak uygulanmıştır. Aynı çalışmada profilaktik tedavi sonrası duktus hala açık kalan olgularda, doğum sonrası 3. ve 8. günler arasında, aynı dozlarda yine üç günlük küratif tedavi uygulanmış ve sonuçlarının başarılı olduğu belirtilmiştir(56).

Prematüre servisinde takip edilen tüm pretermierler PDA ve komplikasyonları açısından dikkatli bir şekilde izlenmiştir. Özellikle surfaktan kullanılan RDS'li bebeklerde PDA sıklığının artabileceği bildirildiğinden üfürüm duyulmasa bile tüm hastalara ekokardiyografi çalışması yapılmıştır.

Surfaktan tedavisi ile akciğerin fonksiyonel rezidüel kapasitesindeki hızlı artış; pulmoner vasküler rezistansında azalma ve PDA aracılığı ile sol-sağ şanta yol açan pulmoner arter basıncında azalma ile birliktedir. Surfaktan ile tedavi edilenlerde hayatın ilk günlerindeki fazla miktardaki serebral kan akımını devam ettirmek için kardiyak atım volümünde artış olur. Duktusun fonksiyonel kapanmasından sonra gerek sol ventrikül atım hacmi, gerekse de diğer organlara giden kan akımı normale döner(67,68,69). Çalışmamızdaki veriler değerlendirildiğinde, özellikle RDS'li ve mekanik ventilasyon tedavisi uygulanan pretermierlerin PDA'ya yatkın bebekler oldukları görülmektedir; bu durum sebep oldukları hipoksiye bağlanmaktadır. 98 hastamızın %39,8'inde MV ihtiyacı oldu. Bunlardan %41'i spontan kapandı. %59'u ibuprofen tedavisi aldı. MV izlemi yapılan hastalardaki PDA'nın spontan kapanma oranındaki azalma anlamlıydı. 32 hastada surfaktan uygulama ihtiyacı oldu. 1 kez surfaktan uygulaması yapılan 25 hastanın %28'inde spontan kapanma, %72'sinde medikal tedavi ile kapanma görüldü. 2 kez surfaktan uygulanan 6 hastanın %33,3'ünde medikal tedavi ile kapanma izlendi. 3 kez surfaktan uygulanan 1 hastada da tedaviyle kapanma izlendi. Surfaktan uygulanan hastalarda PDA'nın spontan kapanma oranlarında azalma istatistiksel olarak anlamlıydı.

Çalışmanın sonucunda doğum ağırlığı, gestasyon haftası, annenin parite sayısı arttıkça duktusun spontan kapanma oranının arttığı izlendi. Tedavi öncesi duktus çapı, uygulanan surfaktan sayısı, MV'de kalma süresi arttıkça spontan kapanma oranı ve tedaviye yanıt azaldı. Bebeklerin cinsiyeti, doğum şekli, anne-baba yaşı ve 5. dakika apgar skorları ile PDA'nın kapanması arasında bir ilişkiye rastlanmadı.

Sonuç olarak, oral ibuprofen tedavisinin kabul edilebilir yan etkileri, kolay uygulanabilirliği ve yüksek etkinliği nedeniyle preterm yenidoğanlarda duktusun kapatılmasında güvenle kullanılabilecek bir uygulama olduğu düşüncesindeyiz.

6. SONUÇ

1. Çalışmamız süresince Prematüre Servisi'ne yatan 623 prematüre bebeğin 100(%16)'ünde PDA saptandı.
2. 100 olgunun %54'ü erkek, %46'sı kız, ortalama gestasyon yaşı 30,98 hafta ve doğum ağırlığı 1582,95 gramdı.
3. İzlemde hastaların %61'inde spontan kapanma gerçekleşti.

4. 39 hasta oral ibuprofen tedavisi aldı. 32'sinde 1. kür, 5'inde 2. kür ibuprofen tedavisi sonrasında olmak üzere hastaların %94,8'inde medikal tedavi ile kapanma izlendi. Medikal tedaviye yanıt alınamayan 2 hastada cerrahi kapatma tedavisi uygulandı.

5. Tedavi alan 39 hastanın %82'sinde tek kür, %13'ünde iki kür oral ibuprofen tedavisi ile kapanma izlendi; %5'ine de cerrahi kapatma tedavisi uygulandı.

6. Spontan kapanma ve medikal tedavi sonrasında kapanma izlenen 98 hastanın 57'sinin gestasyon haftası 32 hafta ve altı, 41 tanesinin gestasyon haftası 33 hafta ve üzeri olarak tespit edildi.

7. Gestasyon haftası 32 ve altında olan hastaların %50,9'unda spontan kapanma, %49,1'inde medikal tedavi ile kapanma görüldü. Gestasyon haftası 33 ve üzeri olan 41 hastanın %78'inde spontan kapanma, %22'sinde medikal tedavi ile kapanma izlendi. Gestasyon yaşı 33 hafta ve üzerinde olan hastalarda, 32 hafta ve altında olanlara göre spontan kapanma oranındaki artış anlamlı olarak yüksek bulundu($p=0,007$). Gestasyon yaşı azaldıkça medikal tedavi gereksinimi arttı.

8. Spontan kapanma izlenen 61 hastanın ortalama doğum ağırlığı 1743,28 gram iken, ibuprofen tedavisi ile kapanma izlenen 37 hastanın ortalama doğum ağırlığı 1352,84 gram olarak saptandı. Spontan kapanma doğum ağırlığı arttıkça anlamlı olarak arttı($p=0,003$). Doğum ağırlığı azaldıkça medikal tedavi gereksinimi arttı.

9. Hastaların cinsiyetleri ile spontan kapanma ve medikal tedavi ile kapanma arasında anlamlı ilişki saptanmadı($p=0,837$).

10. Sezaryan ile doğan 63 hastanın %66,7'sinde spontan kapanma izlenirken, normal vajinal yol ile doğan 35 hastanın %54,3'ünde spontan kapanma gözlemlendi. Doğum şekilleri ile duktusun spontan kapanma oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı($p=0,279$).

11. Spontan kapanma ve medikal tedavi sonrasında kapanma gerçekleşen hastalar 5. dakika Apgar skorları açısından değerlendirildi. İki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamsızdı($p=0,301$).

12. Anne-baba yaşı ile PDA'nın kapanması arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.($p=0,969$)($p=0,421$).

13. Hasta annelerinin önceki parite sayısı ile spontan kapanma ve medikal tedavi sonrasında kapanma ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı; parite sayısı arttıkça spontan kapanma oranı arttı($p=0,038$).

14. Spontan kapanma gözlenen 61 hastanın ortalama duktus çapları 1,813 mm , ibuprofen tedavisi ile kapanma gözlenen 37 hastanın ortalama duktus çapları 2,424 mm olarak saptandı. Doğum sonrasında ölçülen duktus çapının artması ile spontan kapanma ve ibuprofen tedavisine yanıt oranlarındaki azalma istatistiksel açıdan anlamlıydı($p=0,000$).

15. Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan 39 hastada spontan kapanma oranı %41 iken, mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayan 45 hastada spontan kapanma oranı %76,3 idi. MV izlemi yapılan hastalarda PDA'nın spontan kapanma ve oral ibuprofen tedavisine yanıt oranlarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı($p=0,001$).

16. 32 hastada surfaktan ihtiyacı oldu. 1 kez surfaktan uygulanan hastaların %28'inde, 2 kez surfaktan uygulanan hastaların %66,7'sinde spontan kapanma görülürken, surfaktan ihtiyacı olmayan 66 hastanın %75,8'inde spontan kapanma görüldü. Surfaktan uygulanan hastalarda PDA'nın spontan kapanma oranındaki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı($p=0,002$).

17. Medikal tedavi alan 39 hastanın %25,6'sında böbrek fonksiyon testlerinde bozulma oldu; ancak tedavi kesmeyi gerektirmedi. 3 hastada intrakraniyal hemoraji, 1'er hastada pulmoner hemoraji ve intestinal perforasyon, bir hastada bronkopulmoner displazi gelişti; trombositopeni gelişen hastamız olmadı.

Sonuç olarak, preterm bebeklerde semptomatik PDA insidansı oldukça yüksektir. PDA'nın erken tanınması, bu olgularda çeşitli organ perfüzyon bozukluklarına bağlı komplikasyonların gelişmesini önlemek açısından önemlidir. Çalışmamızın sonunda, oral yolla uygulanan ibuprofen tedavisinin kabul edilebilir yan etkileri, kolay uygulanabilirliği ve yüksek etkinliği nedeniyle preterm yenidoğanlarda duktusun kapatılmasında güvenle kullanılabilecek bir uygulama olduğu düşüncesindeyiz.

7. ÖZET

Çalışmamız, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Prematüre Servisi'nde Eylül 2007-Ocak 2009 tarihleri arasında izlenen prematüre bebeklerde ekokardiyografik inceleme ile PDA sıklığını araştırmak, PDA saptananlarda spontan kapanma oranını belirlemek, spontan kapanmayan ve önemli şantı olanlarda oral ibuprofen tedavisinin kapanma üzerine etkinliğini ve olası ilaç yan etkilerini saptamak amacıyla yapıldı.

Servise kabul edilen doğum ağırlığı 37 hafta ve altındaki 623 preterm bebek değerlendirilmeye alındı. İlk 24-48 saat içinde ekokardiyografik incelemeleri yapıldı; PDA saptanan 100 hasta çalışmaya alındı. Klinik ve hemodinamik olarak anlamlı PDA saptanan semptomatik hastalara oral ibuprofen tedavisi verildi.

İbuprofenin ilk dozu 10mg/kg/doz olarak verildi; 2. ve 3. dozlar 5mg/kg/doz şeklinde uygulandı. İbuprofen verilen hastalar renal, gastrointestinal ve serebral yan etkiler açısından takip edildi. Duktusu kapanmayan hastalara 2. kür tedavi verildi. 2. kür tedaviyle de yanıt alınamayan hastalara cerrahi kapatma tedavisi uygulandı.

Prematürelerde PDA sıklığı %16 olarak saptandı. Çalışmaya alınan 100 PDA'lı hastanın 61'inde spontan kapanma görüldü. Tedavi alan grupta, tedaviyi sonlandıracak önemli yan etki gelişmedi. 39 hastanın %94,8'inde oral ibuprofen ile duktusda kapanma sağlandı.

Çalışma sonucunda doğum ağırlığı, gestasyon haftası, annenin parite sayısı arttıkça duktusun spontan kapanma oranının arttığı izlendi. Tedavi öncesi duktus çapı, uygulanan surfaktan sayısı, MV'de kalma süresi arttıkça spontan kapanma oranı azaldı. Bebeklerin cinsiyeti, doğum şekli, anne-baba yaşı ve 5. dakika Apgar skorları ile PDA'nın kapanması arasında bir ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak, oral ibuprofen tedavisinin kabul edilebilir yan etkileri, kolay uygulanabilirliği ve yüksek etkinliği nedeniyle preterm yenidoğanlarda duktusun kapatılmasında güvenle kullanılabilecek bir uygulama olduğu düşüncesindeyiz.

8. KAYNAKLAR

1. 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; 93:647-651.
2. Mahoni L, Carnero V, Brett C, Heymann MA, Clyman RI. Prophylactic indomethacin therapy for patent ductus arterisus in very low-birth-weight infants. N Engl J Med, 1982;306:506-510.
3. Akısü M, Özyürek AR, Dorak C, Parlar A, Kültürsay N. Prematüre bebeklerde patent duktus arteriozus tedavisinde enteral ibuprofen ve intometazin. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2001;44:56-60.
4. Su PH, Chen JY, Su CM, et al. Comparison of ibuprofen and indometacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. Pediatr İntern,2003;45:665-670.

5. Mehmet Kervancıoğlu, Celal Devecioğlu, Orhan Köksal, Preterm Bebeklerde Patent Duktus Arteriozus Tedavisinde Oral İbuprofenin Etkinliğinin ve Güvenirliğinin Değerlendirilmesi. Dicle Tıp Dergisi 2005,cilt :32,sayı:3,(140-144).
6. Eli Heyman, İris Morag, David Batash, Rimona Keidar, Shaul Baram and Matitiahu Berkovitch, Closure of Patent Ductus Artriosus With Oral İbuprofen Suspension in Premature Newborns, Pediatrics 2003;112;e354,DOI:10. 1542/peds. 112.5.e354.
7. Gregoire N, Gualano V, Geneteaua et al. Population pharmacokineticichics of ibuprofen enantiomers in very premature neonates. J Clin Pharmacol 2004;44:1114-1124.
8. Chotigeat U, Jirapapa K, Layangkool T, A comparison of oral ibuprofen and intravenous indometacin for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants. J Med Assoc Thai, 2003; 86 Suppl 3;563-569.
9. Tekşam Ö, Yiğit Ş, Karagöz T, ve ark. Yenidoğan bebeklerde patent duktus arteriozusun tedavisinde oral ibuprofen ve intravenöz intometazin: bir retrospektif çalışma. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2004;47:96-102.
10. Yurdakök M, Erdem G, Türk Neonatoloji Derneği Neonatoloji; Prematürite s. 119-124, 2004.
11. Neyzi O, Ertugrul T. Pediatri; Preterm doğanlar, İntrauterin Büyüme Geriliği, Makrozomi, Çoğul Gebelik s. 326-338, 2002.
12. Satar M, Demir SC. Gebelik yaşının hesaplanması. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni,2005;11;22-23.
13. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard score, expanded to include extremely premature infants. Pediatrics 1991; 119: 417-423.
14. Yurdakök M, Erdem G, Türk Neonatoloji Derneği Neonatoloji; İntrauterin büyüme bozuklukları; s.132-43, 2004.

15. McCormick MC. Long-term follow-up of infants discharged from neonatal intensive care units. JAMA 1989 261: 1767-1772.
16. Cartlidge PHT, Stewart JH. Survival of very low birthweight and very preterm infants in a geographically defined population. Acta Pediatr 1997 86:105-10.
17. Hoffman EL, Bennett FC. Birth weight less than 800 grams: changing outcomes and influences of gender and gestation number. Pediatrics 1990 86: 27-34.
18. Kligman, Behrman, Jenson, Stanton. Nelson Textbook of Pediatrics 18 th Edition. 2007; 705.
19. Nakayama DK. Necrotizing enterocolitis İn: Nakayama DK, Bose CL, Chescheir NC, Vallery RD, (eds). Critical Care of the Surgical Newborn. Futura Publishing Company, Inc, New York 1997:383-406.
20. Finnstrom O. Studies on maturity in newborn infants. 9. Further observations on the use of external characteristics in estimating gestational age. Acta Paediatr Scand. 1977;66:601-604.
21. Salbury DC. National Center for Biotechnology Information. 2001 Aug; 20(5): 13-20.
22. Dallman PR. Anemia of prematurity. Ann Rev Med 1981; 32:143.
23. Yurdakök M. Yenidoğanda Respiratuvar Distres Sendromu. Yoğun Bakım Dergisi 2004;4(2):77-83.
24. Engle, W.A. J and the Committee on Fetus and Newborn. Surfactant Replacement Therapy for Respiratory Distress in the Preterm and Term Neonate. Pediatrics, volume 121, number 2, February 2008, pages 419-428.
25. Stout AU, Stout JT. Retinopathy of prematurity. Pediatr Clin N Am 2003;50:77-87.
26. Şener EC. Göz Hastalıkları. Yurdakök M, Erdem G (eds). Neonatoloji. 2.Baskı. Alp Ofset I. 2004.p.856-84.

27. Oygür N. Nekrotizan Enterokolit. Yurdakök M, Erdem G (eds). Neonatoloji. 2.Baskı. Alp Ofset I. 2004.p.552-6.
28. Henry MC, Moss RL. Current issues in the management of necrotizing enterocolitis. Semin Perinatol 2004;28:221-33.
29. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. In: Volpe JJ. Neurology of the newborn 4th edition Philadelphia. WB Saunders; 2001: 428-93.
30. Shalak L, Perlman JM. Hemorrhagic-ischemic cerebral injury in the preterm infant. Clin Perinatol 2002; 29: 745-63.
31. Sethuraman G, Doty CI. Patent Ductus Arteriosus. Emergency Medicine;2008.
32. Merritt TA, Gluck L, Higgins C, Friedman W, Nyhan WL. Management of premature infants with patent ductus arteriosus. West J Med 1978;128(3):212-222.
33. Nelson Textbook of Pediatrics. Behrman RE, Kliegman RM, Hal BJ. 16th edition. WB Saunders Comp, Philadelphia, 2000.
34. Kitterman JA, Edmunds LH, Gregory GA. Patent duktus arteriosus in premature infants: incidence, relation to pulmonary disease and management. N Engl J Med 1972; 287:473-7.
35. The Science and Practice of Pediatric Cardiology Garson A Jr, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR. 2nd edition. Williams & Wilkins, Baltimore; 1998. p.1180-98.
36. Heart Disease in Infants, Children and Adolescents. Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ, 6th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 2001. p.652-69.
37. Çil E. Yenidoğan ve Prematürelerde Patent Duktus Arteriozus. Güncel Pediatri 2006;3:69-71.

38. 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, 164:135-140.
39. Echocardiography in Pediatric Heart Disease. Snider AR, Serwer GA, Ritter SB. 2nd edition, Mosby, St. Louis; 1997. p.452-9.
40. Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I, Sekar K, *Pediatrics* 2009;123:e138-e144,doi:10.1542/peds.2008-2418.
41. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000; 343: 674–681.
42. 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: F179–F184.
43. In: Yaffe, Aranda eds. *Neonatal and Pediatric Pharmacology*, 3rd edn. 2005 p670.
44. Clyman RI. Ibuprofen and patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000;343: 728–729.
45. Ohlsson A, Walia R, Shah S. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD003481.
46. Shah SS, Ohlsson A. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD004213.
47. 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. *EPAS* 2007; 615911: 14.
48. Sekar KC, Corff KE. Treatment of patent ductus arteriosus: indomethacin or ibuprofen. *Journal of Perinatology* (2008) 28, S60–S62. doi:10.1038/jp.2008.52.

49. Reller MD, Ziegler M, Rice MJ, Solin RC, Mc Donald RW. Duration of ductal shunting in healthy preterm infants: an echocardiographic color flow Doppler study. *J Pediatr* 1988;112:441-6.
50. Yu VYH. Patent ductus arteriosus in the preterm infant. *Early Hum Dev* 1993;35:1-14.
51. Hammerman C. Patent ductus arteriosus. *Clin Perinatal* 1995;22:457-79.
52. Rajadurai VS, Yu VYH. Intravenous indomethacin therapy in preterm neonates with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1991;27:370-5.
53. Park MK, Troxler RG. Manifestation of cardiac problems in newborns. *Pediatric cardiology for practitioners*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002, p386-88.
54. Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: Result of a national collaborative study. *J Pediatr* 1983;102:895-906.
55. Taahushi Y, Horada K, Uida A, et al. Left ventricular preload reserve in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child*. 1994;71:118-22.
56. Gregoire N, Gualano V, Geneteau A. Population pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers in very premature neonates. *J Clin Pharmacol* 2004;44:1114-24.
57. Gersony WM, Peckham GJ, Ellison CR, Miettinen OS, Nadas AS. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study. *J Pediatr* 1983;102:895-906.
58. Mahony L, Caldwell RL, Girod DA. Indomethacin therapy on the first day of life in infants with very low birth weight. *J Pediatr* 1985;106:801-5.
59. Cocceani F, White E and Bodach E. Age dependent changes in the response of lamb ductus arteriosus to oxygen and ibuprofen. *Physiol Pharmacol* 1979;57:825-31.

60. A Varvarigou, CL Bardin and K Beharry. Early ibuprofen administration to prevent patent ductus arteriosus in preterm newborn infants. *J Am Med Assoc.* 1996;275:539-44.
61. E Heyman, IM Orag and D Batash. Closure of patent ductus arteriosus with enteral ibuprofen suspension in premature newborns a pilot study. *Pediatrics* 2003;112:354.
62. Su PH, Chen JY, Su CM. Comparison of ibuprofen and indometacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatr Intern* 2003;45:665-70.
63. Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;1:CD004213,
64. Tatlı MM, Kumral A, Duman N, Demir K, Gürcü O, Özkan H. Spontaneous intestinal perforation after oral ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus in two very-low-birthweight infants. *Acta Paediatr* 2004;93:999-1001.
65. Holland AJ, Shun A, Martin HC, Cooke-Yarborough C, Holland J. Small bowel perforation in the premature neonate: congenital or acquired *Pediatr Surg Int* 2003;19:489-94.
66. Chotigeat U, Jirapapa K, Layangkool T. A comparison of oral ibuprofen and intravenous indometacin for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Med Assoc Thai*, 2003;86 Suppl3:563-569.
67. Carlo WA, Martin RJ, Fanaroff AA. In: Fanaroff AA, Martin RJ, EDS. *Neonatal – Perinatal Diseases of the Fetus and Infant.* St. Louis Missouri: Mosby Year –book Inc, 1992:820-3.
68. Fujiwara T, Macta H, Childa S. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980;1:55-9.
69. Clyman RI, Jobe A, Heymann M. Increased shunt through the ductus arteriosus after surfactant replacement therapy. *J Pediatr* 1982;100:101-7.

70. Eichenwald EC. Care of the extremely low-birth-weight infant. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (eds). *Avery's Diseases of the Newborn*. 8th ed. Philadelphia: Saunders, 2005: 410-26.

