



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANIYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PATENT DUKTUS ARTERİOSUS TEDAVİSİ UYGULANMIŞ
PREMATÜRE BEBEKLERDE PARASETAMOL VE İBUPROFENİN
ETKİNLİĞİ VE YAN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Mandana Kariminikoo

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2018



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANIYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PATENT DUKTUS ARTERİOSUS TEDAVİSİ UYGULANMIŞ
PREMATÜRE BEBEKLERDE PARASETAMOL VE İBUPROFENİN
ETKİNLİĞİ VE YAN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Mandana Kariminikoo

Doç. Dr. Leyla BİLGİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2018

TEŞEKKÜR

Çocuk hekimi olarak yetişmemde büyük katkıları olan, bilgi ve deneyimlerini bana aktaran kliniğimizin idari sorumlusu Prof. Dr. Betül SÖZERİ, eğitim görevlisi Prof. Dr. İsmail İŞLEK ve tüm öğretim üyelerine, tez çalışmam süresince tecrübelerinden faydalandığım, bilimsel bilgi ve desteğini benden esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Leyla BİLGİN'e, eğitim ve tez çalışmam süresince yardımları ile bana destek olan tüm yenidoğan yoğun bakım, çocuk kardiyoloji kliniği değerli hocalarım ve uzmanlarıma, beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm başasistanlar ve uzmanlarıma, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, asistanlığımın ilk gününden son gününe kadar yanımda olan canlarım; dostlukları ile beni yalnız bırakmayan Dr. Duygu TUNÇEL, Dr. Yakup KARAKURT, Dr. Berat SABİT, Dr. Merve AKKANAT'a, birlikte çalıştığım tüm hemşire arkadaşlarıma ve hastane çalışanlarına teşekkürlerimi borç bilirim.

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, hayatımın her aşamasında sevgi ve özveriyle yanımda olan anne ve babama, kardeşim Marjaneh KARİMINİKOO, canım teyzem Sima SANI ve sevgili dayım Dr. Cavit NEVRUZOĞLU ve tüm aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Mandana KARİMINİKOO

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÖZET	ix
İNGİLİZCE ÖZET	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARI	3
2.2. PATENT DUKTUS ARTERİOSUS	4
2.2.1. Tanımı ve İnsidansı	4
2.2.2. Duktus Arteriozusun Embriyolojisi	4
2.2.3. Duktus Arteriosusa Bağlı Normal Fetal Dolaşım ve Doğumla Birlikte Olan Değişiklikler	6
2.2.4. Fetal Dönemde Duktus Arteriozusu Açık Tutan Faktörler	8
2.2.5. Duktus Arteriozusun Fizyolojik Kapanması	9
2.2.6. Prematüre bebeklerde duktus arteriozus kapanmasının etkilenmesi	11
2.2.7. Duktus arteriozusun prematürelerdeki seyri	12
2.2.8. Prematüre Bebeklerde Patent Duktus Arteriozus Oluşumu İçin Risk Faktörleri ...	12
2.2.9. Patent Duktus Arteriozus Terminolojisi	13

2.2.10. Patent Duktus Arteriozusun Klinik Önemi	13
2.2.11. Patent Duktus Arteriozus tanısında kullanılan yöntemler	14
2.3. PATENT DUKTUS ARTERİOSUS TEDAVİSİ	15
2.3.1. Konservatif Tedavi	17
2.3.2. Farmakolojik Tedavi	18
2.3.2.1. İndometazin tedavisi	19
2.3.2.2. İbuprofen tedavisi	19
2.3.2.2. Parasetamol tedavisi	20
2.3.3. Cerrahi Tedavi	21
2.3.4. Transkateter Yolla Patent Duktus Arteriozusun kapatılması	21
2.3.5. Türk Neonatoloji Derneği'nin Patent Duktus Arteriosus İçin Önerileri	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Araştırma Yöntemi ve Örneklem	23
3.2. Yöntem	23
3.3. Tanımlar	23
3.4. Etik Kurul Onayı	24
3.5. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	24
3.6. Çalışmadan Dışlama Kriterleri	24
3.7. Araştırma Verilerinin Değerlendirilmesi	24
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR	42
KAYNAKLAR	44

ÖZGEÇMİŞ	54
EK1	55



KISALTMALAR

ANP: Atrial natriüretik peptid

BNP: Beyin natriüretik peptid

DA: Duktus arteriozus

DKH: Doğumsal kalp hastalıkları

EKO: Ekokardiyografi

LA/Ao: Sol atriyum-aort kökü oranı

MV: Mekanik ventilasyon

NO: Nitrik Oksit

PaO₂: Parsiyel oksijen basıncı

PDA: Patent duktus arteriosus

PG: Prostaglandin

Qp/Qs: Pulmoner/sistemik akış oranı

VDKH: Vasküler düz kas hücreleri

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü (Vascular endothelial growth factor)

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Sık görülen doğumsal kalp hastalıkları

Tablo 2.2. Prematüre bebeklerde duktus arteriosus kapanmasının etkilenmesi

Tablo 2.3. Prematürelere patent duktus arteriosus riskini arttırdığı bilinen gebelik haftası ve düşük doğum ağırlığı dışı diğer faktörler

Tablo 2.4. Patent duktus arteriosus terminolojisi ve tanımları

Tablo 2.5. Patent duktus arteriosusa ait klinik bulgular

Tablo 2.6. Patent duktus arteriosus tanısında biyobelirleyiciler

Tablo 2.7. Hemodinamik anlamlı patent duktus arteriosusu değerlendirmede kullanılan ekokardiyografik parametreler

Tablo 2.8. Patent duktus arteriosusa konservatif yaklaşım

Tablo 2.9. Farmakolojik tedavi yaklaşımları

Tablo 4.1. Hastaların gestasyonel yaş dağılımları

Tablo 4.2. İbuprofen kullanılan grup, parasetamol kullanılan grup ve konservatif tedavi alan grupların dağılımı

Tablo 4.3. Grupların demografik özellikleri

Tablo 4.4. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin antenatal öyküleri

Tablo 4.5. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin peri ve postnatal öyküleri

Tablo 4.6. İlk patent duktus arteriosus boyutları

Tablo 4.7. Patent duktus arteriosus boyutlarına göre tedavi

Tablo 4.8. Parasetamol ve ibuprofen grubunda ilk patent duktus arteriosus büyüklükleri

Tablo 4.9. Farmakolojik ve konservatif tedavi alan gruplarda morbidite

Tablo 4.10. Parasetamol ve ibuprofen tedavisi alan gruplarda morbidite

Tablo 4.11. Kontrol ekokardiyografide patent duktus arteriosus büyüklükleri

Tablo 4.12. Kontrol ekokardiyografi bilgilerine ulaşılan seksen iki hastanın ilk ve kontrol ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması

Tablo 4.13. Parasetamol alan yirmi üç hastanın ilk ekokardiyografi ve kontrol ekokardiyografideki patent duktus arteriosus bilgileri

Tablo 4.14. İbuprofen alan otuz iki hastanın ilk ekokardiyografi ve kontrol ekokardiyografideki patent duktus arteriosus bilgileri

Tablo 4.15. Parasetamol ve ibuprofen tedavisi alan hastaların patent duktus arteriosus kapanma oranlarının karşılaştırılması

Tablo 4.16. Hastaların mevcut durumları

Tablo 4.17. Hastaların hastanede yatış süre ortalamaları



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Embriyolojik olarak duktus arteriozusun gelişimi

Şekil 2.2. Duktus arteriosusa bağlı normal fetal dolaşım

Şekil 2.3. Patent duktus arteiozus durumunda şant

Şekil 2.4. Duktus arteriozusun kapanması

Şekil 4.1. Hastaların gestasyonel yaş dağılımları

Şekil 4.2. Bebeklerde doğum şekli ve çoğul gebelik oranları

Şekil 4.3. Sürfaktan uygulama sıklığı



ÖZET

PATENT DUKTUS ARTERİOSUS TEDAVİSİ UYGULANMIŞ PREMATÜRE BEBEKLERDE PARASETAMOL VE İBUPROFENİN ETKİNLİĞİ VE YAN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Giriş: Duktus arteriozus fetal yaşamda normal bir oluşumdur. Doğumla birlikte pulmoner direnç düşer ve duktus arteriozus kapanır. Ancak prematürelere term bebeklere kıyasla kapanma oranları düşüktür. Patent duktus arteriozus prematüre bebeklerde birçok klinik morbiditeye sebep olmaktadır. Prematürelere duktus arteriosusun kapanmasını sağlamak amacıyla farklı tedavi seçenekleri vardır.

Amaç: Çalışmamızda, 32 gestasyon haftasından küçük preterm bebeklerde ibuprofen ile parasetamolün etkinliğini, morbidite oranlarını, ölüm oranlarını ve duktusun yeniden açılma oranlarını retrospektif olarak karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 101 prematüre bebek dahil edildi. Hastalar konservatif tedavi veya farmakolojik tedavi (parasetamol ve ibuprofen) grupları olmak üzere üç gruba bölündü. Medikal bilgi hasta dosyalarından toplandı.

Bulgular: Hastaların 51'i erkek (%50,5), 50'si kız (%49,5) idi. Gestasyonel yaş ortanca değeri 28 hafta idi. İlk ekokardiyografi bulgularına göre 54 hastada küçük, 47 hastada orta/büyük patent duktus arteriosus mevcuttu. Parasetamol ve ibuprofen gruplarında patent duktus arteriosus büyüklük farkı saptanmadı. Otuz yedi hasta konservatif tedavi, 27 hasta parasetamol tedavisi ve 37 hasta ibuprofen tedavisi aldı. Her üç grup arasında respiratuvar distres sendromu, sepsis, pulmoner kanama, nekrotizan enterokolit ve prematüre retinopatisi sıklığı açısından fark saptanmadı. Farmakolojik tedavi alan grupta intraventriküler kanama ve bronkopulmoner displazi daha sık iken parasetamol ve ibuprofen gruplarında benzerdi. Konservatif tedavi grubunda toplam oksijen alma süresi daha az iken parasetamol ve ibuprofen gruplarında benzerdi. Parasetamol ve ibuprofen tedavisi alan hastaların patent duktus arteriosus kapanma başarısı benzerdi (%78,3 vs %62,5). Gruplar arasında eksitus ve PDA ligasyonuna giden hasta oranları ile hastanede yatış süre ortalamaları açısından anlamlı fark saptanmadı. Duktusu tekrar açılan hasta sayısı parasetamol grubunda ibuprofen grubuna

göre 2,7 kat daha sık olarak olmasına rağmen, her iki grup arasında 'reopening' açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tartışma: Parasetamolün PDA kapatma üzerindeki etkisinin standart tedavi olarak kabul edilen ibuprofenle benzer olduğu saptandı. Çalışmamamızda her iki ajanın da yan etki profili benzerdi. Ancak elde edilen bu bilgilerin yüksek hasta sayısına sahip randomize kontrollü ve prospektif çalışmalarla doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: İbuprofen, parasetamol, patent duktus arteriyozus, prematüre.



İNGİLİZCE ÖZET

COMPARISON OF EFFECTIVENESS AND SIDE EFFECTS OF PARACETAMOL AND IBUPROFEN IN PREMATURE BABIES WHO HAD PATENT DUCTUS ARTERIOSUS TREATMENT

Introduction: Ductus arteriosus is present in fetal life. With birth, pulmonary resistance drops and ductus arteriosus closes. However, the rate of closure is lower in preterm babies compared to term infants. Patent ductus arteriosus causes many clinical morbidities in premature infants. There are different treatment options to induce the closure of ductus arteriosus in premature babies.

Objective: In our study, we aimed to compare the efficacy, morbidity, mortality and re-opening rates retrospectively in preterm infants younger than 32 weeks of gestation.

Materials and Methods: One hundred and one premature infants were included in the study. Patients were divided into three groups; conservative or pharmacological treatment (paracetamol and ibuprofen) groups. Medical information was collected from patient files.

Results: Fifty one of the patients were male (50.5%) and 50 were female (49.5%). The median gestational age was 28 weeks. According to initial echocardiographic findings, 54 patients had small and 47 patients had medium/large patent ductus arteriosus. There was no difference in patent ductus arteriosus size between paracetamol and ibuprofen groups. Thirty-seven patients received conservative treatment, 27 patients received paracetamol therapy and 37 patients received ibuprofen therapy. There was no difference in the frequency of respiratory distress syndrome, sepsis, pulmonary hemorrhage, necrotizing enterocolitis and retinopathy of prematurity among three groups. Intraventricular hemorrhage and bronchopulmonary dysplasia were more frequent in the pharmacologically treated group but no difference was found between paracetamol and ibuprofen groups. In the conservative treatment group, the duration of total oxygen uptake was less, while the duration of total oxygen uptake in paracetamol and ibuprofen groups were similar. Ductus arteriosus closure is similar in paracetamol and ibuprofen treatment groups (78.3 vs 62.5%). There was no significant difference between the paracetamol and ibuprofen groups in terms of exitus and PDA ligation rates and the mean duration of hospitalization. Although the number of patients

who had reopening of PDA was 2.7 times more frequent in the paracetamol group than in the ibuprofen group, there was no statistically significant difference between the two groups in terms of reopening.

Discussion and Conclusion: The effectiveness of paracetamol on PDA closure is similar to that of ibuprofen, which is considered as the standard treatment. The side effect profile of the two agents were similar in our study. It is necessary to confirm this data with randomized controlled and prospective studies with high number of patients.

Key words: Ibuprofen, paracetamol, patent ductus arteriosus, premature.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Doğumsal kalp hastalıkları (DKH), kardiyogeneziste oluşan bir hata sebebiyle ya da doğum sonrası normalde gerçekleşmesi gereken değişikliklerin gerçekleşmemesi sonucu gelişir. Bunların içinde en sık görülenlerden biri olan patent duktus arteriozusun (PDA) normal doğumlarda görülme sıklığı %0,05 oranında iken, tüm canlı doğan prematürelere bu oran % 0,8'e kadar yükselir (1,2).

Duktus arteriozus (DA) fetal yaşamda normal bir oluşumdur. Fetal hayatta, pulmoner artere gönderilen kanın ancak onda biri akciğerleri kanlandırmak için kullanılırken, geri kalanı DA yoluyla desendan aortaya geçer ve plasentaya geri döner (3-5). Bu dönemde DA'un asıl görevi ventriküllerin toplam iş yükünün azaltılmasıdır. Doğumla birlikte, kardiyovasküler sistemde, birçok ani değişiklik oluşur. Doğumla birlikte akciğerler açıldığında, pulmoner dirençle birlikte pulmoner arter basıncı da düşer ve DA doğumu izleyen ilk saatlerde daralır, yapısal olarak kapanması ise bir kaç günü bulabilir (3-5). Term yenidoğanda duktusun kapanması birçok faktörün etkileşimi sonucunda olur. Prematürelere ise spontan kapanma oranı daha az olup, PDA için en önemli iki risk faktörü erken gebelik haftası ve düşük doğum ağırlığıdır (3-5).

Patent duktus arteriozus prematüre bebeklerde birçok klinik morbiditeye sebep olmaktadır. Bu sebeple prematüre bir bebekte büyük veya hemodinamiyi bozan herhangi bir PDA'nın varlığı kapatılma endikasyonudur. Günümüzde prematüre bebeklerde PDA tedavisi 3 farklı yaklaşımı içerir. Bunlar konservatif yaklaşım, farmakolojik tedavi ve cerrahi tedavi veya transkateter yolla PDA kapatılmasıdır. Hangi yaklaşımın daha üstün olduğunu gösteren yeterli randomize çalışmalar literatürde bulunmamaktadır. Zaman içinde de yaklaşımlarda değişiklikler olmaktadır (6,7).

Genel yaklaşım, 28 hafta veya 1000 gramın altındaki bebeklerde herhangi bir endikasyon ile daha erken gerekmediği takdirde ilk 72 saatte yapılan ekokardiyografi ile saptanmış hemodinamik anlamlı PDA varsa veya 28 hafta ve/veya 1000 gr üstünde olan ventilatördeki bebeklerde klinik ve respiratuvar bulgular duktal şanti düşündürdüğünde ekokardiyografik inceleme sonucu hemodinamik anlamlı PDA'yı destekler tanı mevcutsa tedavi başlanması şeklindedir (8). Farmakolojik tedavide de hangi ajanın öncelikle başlanması konusunda ortak bir görüş birliği yoktur. Ayrıca etkinlik ve yan etki profili açısından net bilgiler olmaması da seçilecek ajanın ne olacağı konusunda çelişkilere yol açmaktadır.

Yapılan çoğu çalışmada, bu farmakolojik ajanların yan etki profillerinin değerlendirilmesi laboratuvar parametrelerine dayanmaktadır.

Çalışmamızda primer amaç, 32 gestasyon haftasından küçük preterm bebeklerde PDA kapatılması için kullanılan ibuprofen ile parasetamolün etkinliğini araştırmaktır. İkincil amaç ise, parasetamol ve ibuprofen grupları arasında PDA'nın kapatılması için cerrahi ligasyon gerektiren yenidoğanların oranı, bu bebeklerde ölüm oranları, duktusun yeniden açılması ve morbidite oranları arasındaki farkın ortaya konmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARI

Doğumsal kalp hastalıkları, kardiyogeneziste oluşan bir hata sebebiyle ya da doğum sonrası normalde gerçekleşmesi gereken değişikliklerin gerçekleşmemesi sonucu gelişir. Doğumsal kalp hastalıkları insidansı, canlı doğumlarda %0,5-0,8, ölü doğumlarda %3, düşüklerde %10-25 ve preterm bebeklerde PDA hariç %2 civarındadır (1-3,8). Amerika Birleşik Devletleri medikal verilerine göre DKH olan vakaların %40-50'sine ilk 1 haftada, hastaların %50-60'ına da ilk bir ayda tanı konmaktadır (1-4,8,9). Tablo 2.1'de en yaygın DKH'larının göreceli sıklıkları görülmektedir (10).

Tablo 2.1. Sık görülen doğumsal kalp hastalıkları

Doğumsal Kalp Hastalığı	Sıklık (%)
Ventrikuler septal defekt	25-30
Atriyal septal defekt (sekundurm)	6-8
Patent duktus arteriozus	6-8
Aort koarktasyonu	5-7
Fallot tetralojisi	5-7
Pulmoner valvuler stenoz	5-7
Aort stenozu	4-7
Büyük arter transpozisyonu	3-5
Diğer*	12-26

* hipoplastik sol ventrikül, hipoplastik sağ ventrikül, trunkus arteriozus, total pulmoner venöz dönüş anomalisi, trikuspid atrezisi, tek ventrikül, çift çıkımlı sağ ventrikül

Doğumsal kalp hastalıkları, hastanın oksijenizasyon durumuna göre siyanotik ve asiyanotik olmak üzere iki ana başlıkta toplanır. Siyanotik olanlar ise kendi içinde pulmoner kan akımının az veya çok olmasına göre ikiye ayrılır. Asiyanotik DKH'ları ise sol kalp için basınç veya volüm yükünü arttıranlar olarak ikiye ayrılır (11). En sık görülen asiyanotik DKH ventriküler septal defekt iken siyanotik DKH ise Fallot tetralojisidir (11-14).

Doğumsal kalp hastalıklarının nedenleri tam olarak aydınlatılamamıştır fakat genetik predispozisyon ve çevresel faktörlerin etkilediği multifaktöriyel bir süreç olduğu düşünülmektedir. Vakaların %3-5'i Di George Sendromu, Williams Sendromu, Holt-Oram Sendromu, Marfan Sendromu gibi kalıtsal sendromların bir parçası olarak, %5'i trizomi 21,18 ve 13 ve Turner Sendromu gibi kromozom anomalileri ile ilişkili olarak ortaya çıkar (11,13,14). Doğumsal kalp hastalıklarının %2-4'ü ise çevresel faktörler ve annede diyabetes mellitus, fenilketonüri, sistemik lupus eritematosus, konjenital rubella hastalığı, teratojen ilaçların kullanımı gibi maternal faktörlerle ilişkilidir.

Patent Duktus arteriozus, gestasyon yaşı küçüldükçe sıklığında artış olan ve prematüre bebeklerde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak karşımıza çıkan bir DKH'dır.

2.2. PATENT DUKTUS ARTERİOSUS

2.2.1. Tanımı ve İnsidansı

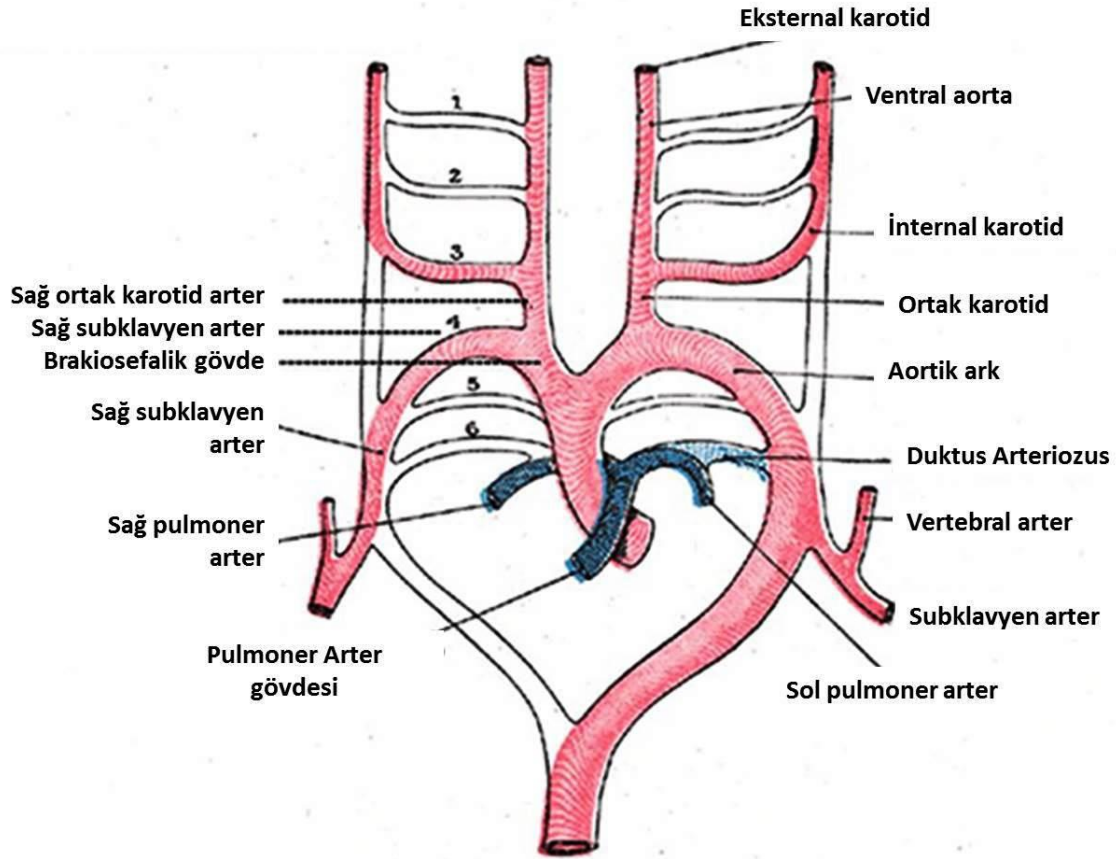
Duktus arteriozusun tanımı ilk defa 1. yüzyılda Galen tarafından yapılmış, üfürüm ve klinik özelliklerinden ise bin dokuz yüzlü yıllarda Gibson tarafından bahsedilmiştir (8). Duktus arteriozus sol pulmoner arter ile inen aorta arasında bulunan bir damar olup intrauterin hayatta önemli fonksiyonlara sahiptir. Duktus arteriozus fetal hayatta işlevsel olup, doğumdan hemen sonra akciğerlerin fonksiyon görmeye başlaması ile birkaç gün içinde fizyolojik, birkaç hafta içinde anatomik olarak kapanır. Kapanma genellikle ilk 48-72 saat içinde gerçekleşmektedir. İlk 72 saatten sonra kapanmaması durumu PDA olarak tanımlanmaktadır. Postnatal dönemde kapanmadığı zaman fonksiyonel bozukluklara sebep olduğundan önemli bir yapıdır.

Patent duktus arteriozusun normal doğumlarda görülme sıklığı %0,05 oranında iken, tüm canlı doğan prematürelere bu oran % 0,8'e kadar yükselir. Patent duktus arteriozus DKH'larının % 6-8'ini (bazı kaynaklarda %9-12) oluşturur. Kızlarda erkeklere göre 2-3 kat daha fazla görülür. Patent duktus arteriozus görülme sıklığı gestasyonel yaş ile ters orantılıdır (15,16).

2.2.2. Duktus Arteriozusun Embriyolojisi

Embriyolojik dönemde, dorsal aortadan simetrik aortik arterler gelişir (şekil 2.1). Bu simetrik arterler, büyük damarlara, boyun damarlarına ve proksimal aortaya farklılaşırken

altıncı sol aortik arter değişime uğramaz ve intrauterin yaşamda ‘duktus arteriozus’ adıyla fonksiyonel kalır. Sol pulmoner arterin ana pulmoner arter ile birleşim yeri hizasında pulmoner artere açılır. Anatomik olarak sol subklavyen arterin 5-10 mm distalinden ve karşı tarafından kaynaklanır. Göç eden nöral krest hücreleri de DA oluşumuna katkıda bulunur (17).



Şekil 2.1. Embriyolojik olarak duktus arteriozusun gelişimi

Duktus arteriozus, geniş musküler bir arterdir. Histolojik olarak ise desendan aorta ve pulmoner arterden farklıdır. Duvar kalınlıkları benzer olmasına karşılık, media tabakası DA’da düz kastan, aorta ve pulmoner arterde ise elastik liflerden oluşmuştur. Duktus arteriozusda intimal tabakanın etrafında belirgin bir kas tabakası vardır. Kas tabakası iç kısımda uzunlamasına; dış kısımda ise dairesel yerleşmiştir. Subendotelyal bölgede küçük, ince duvarlı damarlar bulunmaktadır (18,19).

Duktus arteriozusta kapanma genellikle pulmoner arter ucundan başladığından, DA patent kaldığında geniş bir aortik uç ve küçük bir pulmoner bağlantı yeri izlenir ve bu da PDA'ya tipik olarak konik bir şekil verir (20).

2.2.3. Duktus Arteriosusa Bağlı Normal Fetal Dolaşım ve Doğumla Birlikte Olan

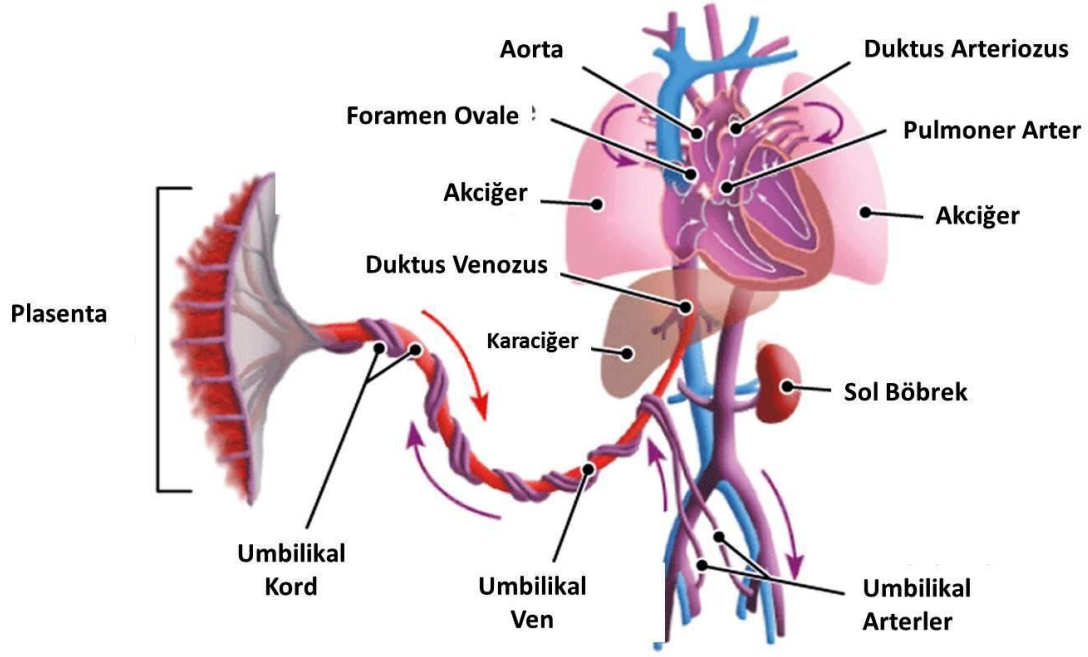
Değişiklikler

Kardiyovasküler sistem, kalp, kan damarları ve kan hücreleri mezodermden köken alır (1). Fetal dolaşım, anatomik ve fizyolojik olarak erişkin dolaşımından birçok farklı özellik göstermektedir. Fetüsün plasentadan beslenmesi ve fetal akciğerlerin henüz işlevsel olmaması nedeniyle, fetal dolaşımında, postnatal dolaşımından farklı olarak üç şant bulunmaktadır. Bunlar;

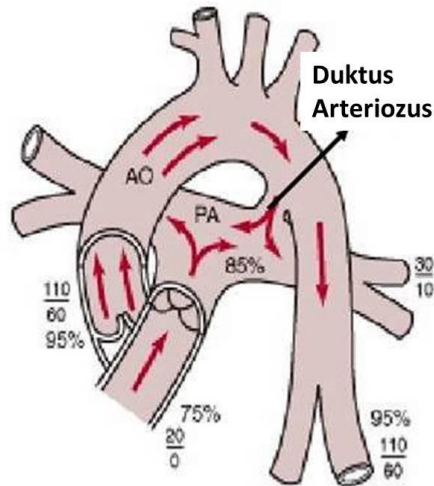
- duktus venozus (inferior vena kava ile umbilikal ven arasında),
- foramen ovale (sağ atrium ile sol atrium arasında)
- duktus arteriozus (pulmoner arter ile aorta arasında).

Duktus arteriozus fetal yaşamda normal bir oluşumdur. Fetal dolaşımında, plasentadan gelen kan umbilikal ven yoluyla fetüse ulaştırılır. Burada, kanın büyük bir kısmı duktus venosus yoluyla inferior vena kavaya geçerek sağ atriuma ulaşır. Buradan da foramen ovale yoluyla sol atriuma ve sol ventriküle iletilir. Fetal hayatta, pulmoner artere gönderilen kanın ancak onda biri akciğerleri kanlandırmak için kullanılırken, geri kalanı DA yoluyla desendan aortaya geçer ve plasentaya geri döner (1-4,7) (şekil 2.2). Bu dönemde DA'un asıl görevi ventriküllerin toplam iş yükünün azaltılmasıdır.

Doğumla birlikte, kardiyovasküler sistemde, birçok ani değişiklik oluşur. Akciğerler genişler, alveoller hava ile dolar, pulmoner vasküler direnç azalır (5). Sistemik kan basıncı artar, inferior vena kavadan venöz dönüş azalır ve beraberinde pulmoner kan akımı artar. Doğumla birlikte akciğerler açıldığında, pulmoner dirençle birlikte pulmoner arter basıncı da düşer. Böylece pulmoner arter basıncı aorttan düşük hale gelir ve DA açıklığının devam etmesi durumunda pulmoner artere doğru sistolo-diyastolik bir akım oluşur (21) (şekil 2.3). DA ise, doğumu izleyen ilk saatlerde daralır, yapısal olarak kapanması ise bir kaç günü bulabilir (5,6-22-24).



Şekil 2.2. Duktus arteriosusa bağlı normal fetal dolaşım



Şekil 2.3. Patent duktus arteriozus durumunda şant (AO: Aorta, PA: Pulmoner Arter, %: saturasyon)

2.2.4. Fetal Dönemde Duktus Arteriozusu Açık Tutan Faktörler

Fetal dönemde DA' u açık tutan çeşitli faktörler bulunmaktadır. Bunlar prostaglandinler, nitrik oksit ve göreceli hipoksik ortam olarak sayılabilir.

- **Prostaglandinler:** Fetal dönemde DA dokusu tarafından prostaglandin E1 (PGE1), PGE2 ve prostosiklin üretilir. Bu prostoglandinlerin görevi vazodilatör etki yapmaktır. PGE2, intrauterin hayatta damar relaksasyonundan sorumlu en önemli mediatördür (25). Bu durum çeşitli çalışmalarla kanıtlanmış bir etkidir. Yapılan bir hayvan deneyi çalışması, prostaglandin sentez inhibitörlerinin DA' u konstrikte ettiğini ve bu konstriksiyonun PGE1 infüzyonu ile geri döndürüldüğünü göstermektedir (20). Bu çalışmadan elde edilen veriler prostoglandinlerin fetal dönemde DA' un açık kalması için çalıştıklarını göstermektedir. Ayrıca prostaglandinlerin fetal dönemde hem plasentadan salgılanmaları hem de katabolizmalarının daha yavaş olması sonucunda prostaglandin düzeylerinin yüksek olması bu durumu desteklemektedir. Postnatal dönemde ise, prostaglandinlerin aktif hormon olarak görev yapmamaları ve akciğerlerdeki katabolizmalarının hızlı olması sonucunda plazma düzeyleri çok düşüktür (6).

Prostaglandinler etkilerini bir dizi reseptörler aracılığıyla göstermektedirler. Bunlara 'prostanoid reseptörler' denir. Bunlardan işlevsel olarak en önemlisi EP4' tür. EP4, DA düz kas hücrelerinde yoğun olarak eksprese edilmektedir.

Gebeliğin sonlarına doğru kan PGE2 düzeyi yükselirken, doğumla beraber ani bir düşüş gözlenir. PGE2 düzeyinde bu hızlı artış sonrası gözlenen ani azalma, duktus kapanmasında tek başına çok güçlü bir uyarandır (6,25-27). Düşen PGE2 düzeylerinin DA kapanmasındaki ana etken olduğunun en güzel kanıtı, DA bağımlı ağır konjenital kalp hastalıklarında bile DA' un birkaç gün içinde kapanmasıdır

- **Nitrik Oksit (NO):** Nitrik oksit, prostaglandinler gibi DA' da vazodilatör etki yapar.
- **Göreceli hipoksik ortam:** Fetal dönemde DA' un maruz kaldığı parsiyel oksijen basıncı (PaO2) 18-28 mm Hg' dır. Bu düşük PaO2 düzeyleri de DA' un açık kalmasında önemli bir etkendir (7). Duktus arteriozus, elastin katmanlarıyla ayrılmış

vasküler düz kas hücre (VDKH) tabakalarından oluşur. Oksijen reseptörleri, fetal duktusun VDKH'lerinde bulunurken, endotelden DA açıklığını sağlayan vazoaaktif maddeler salınmaktadır. Oksijenin doğrudan etkisi ve PGE2'nin kesilmesi, sinerjistik olarak etki ederek, işlevsel kapanmayı sağlar. PGE2'deki artış ve ani azalmanın olmadığı durumlarda, oksijen bağımlı vazokonstriksiyon oluşsa bile duktus açıklığı devam eder (27-30).

2.2.5. Duktus Arteriozusun Fizyolojik Kapanması

Term yenidoğandaki fonksiyonel kapanma doğum sonrası duktusun anlık kontraksiyonu ile genellikle ilk 24-48 saatte meydana gelir. Bundan sonraki iki-üç hafta içerisinde ise lümenin postnatal oklüzyonu ve anatomik kapanma meydana gelir (7). Bu kapanmada rol oynayan ise intimal yastıkçıklardır. Son olarak duktus, apoptoz ve nekroz sonucu fibröz bir kalıntıya dönüşür ve ligamentum arteriozum adını alır (7,31).

Duktus arteriozusun kapanması şu mekanizmalarla gerçekleşir (şekil 2.4):

1- Doğumdan sonra, kandaki oksijen saturasyonu artar. Gebelik haftası ilerledikçe, artan oksijen konsantrasyonuyla DA'da oluşan konstriksiyonun şiddeti de artar. Yine de DA'un kapanmasında kandaki oksijen düzeylerinin yükselmesi tek ve mutlak şart değildir (örn: siyanotik konjenital kalp hastalıklı bebeklerde izlendiği gibi).

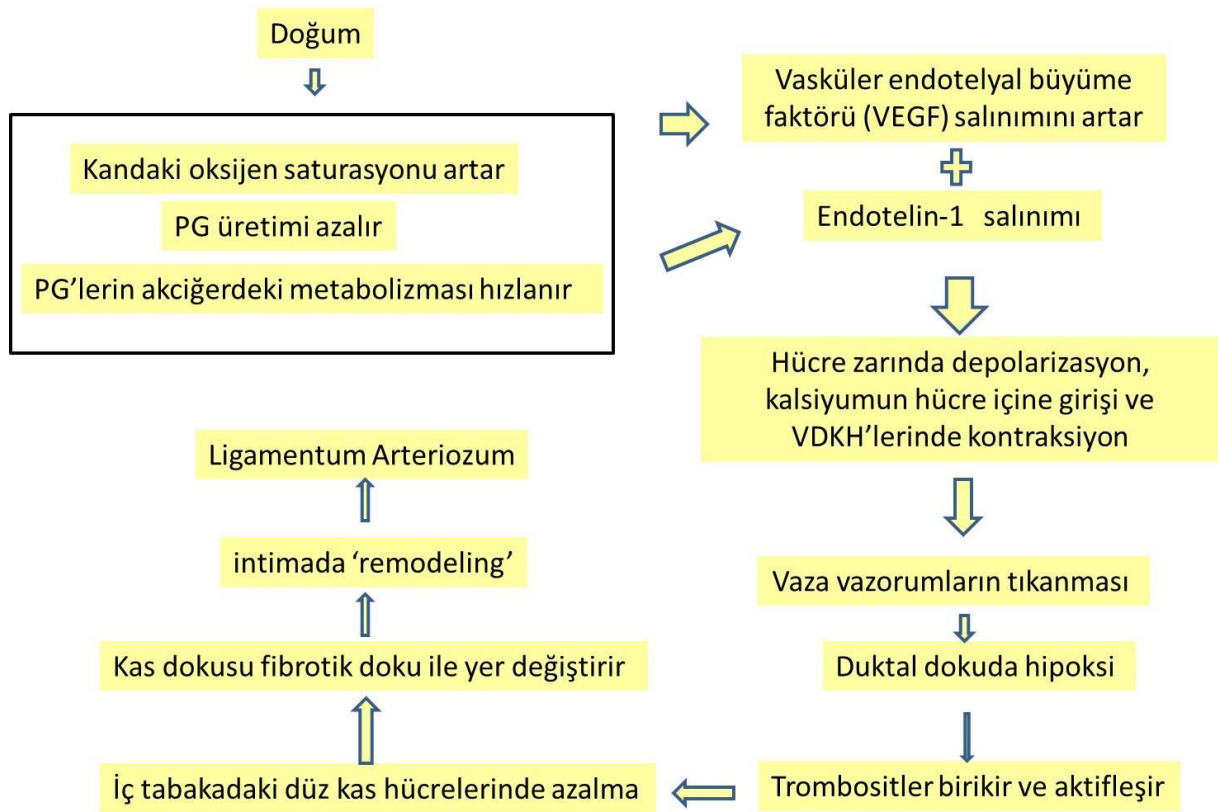
2- Dolaşımdaki O2 düzeyindeki ani artış, lokal PG metabolizmasını etkiler ve PG üretimi azalır. Ek olarak plasentadan salınan PG'ler doğumla birlikte ortadan kalkar. Doğumla birlikte, akciğer kanlanması artışı ile, PG'lerin metabolizması da hızlanır ve kandaki düzeylerinin düşmesindeki diğer bir mekanizma da budur.

Sağlıklı term bir yenidoğanda, DA kapanması iki ardışık basamak sayesinde oluşur (20,26).

1- Erken dönem (Fonksiyonel kapanma): Term bebeklerde yaşamın 12- 29. saatleri arasında (ortalama 15 saat) gerçekleşir. Zamanında doğmuş bebeklerin yaklaşık yarısında, yaşamın ilk 24 saati içinde, DA'nın konstriksiyonu ile fonksiyonel hemodinamik kapanma olur. Fonksiyonel kapanma bebeklerin %90'ında 48 saat, hemen tamamındaysa 72 saat içinde tamamlanır. Temel olarak, VDKH kasılmasına bağlı fonksiyonel kapanma

meydana gelir. Duktus arteriozus düz kas hücrelerindeki oksijene duyarlı mekanizmalar, paO_2 'deki artışı algılar. Oksijendeki artışla uyarılan hücre içi mekanizmalar, hücre zarında depolarizasyona, kalsiyumun hücre içine girişine ve kontraksiyona neden olur. Oksijen aynı zamanda güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1'in de salınımını indükler (şekil 2.4) (32-36). Doğumdan hemen sonra kandaki PaO_2 'nin artması, DA dokusundaki medial düz kasın kasılmasına neden olur. Kasılmayla DA'un boyu kısalır ve kalınlaşır. Bu kasılma, vaza vazorumları tıkar ve duktal dokuda hipoksiyle sonuçlanır. Tıkanan duktusta aktive olmuş trombositler birikir ve aktifleşir. (şekil 2.4). (37).

2-Geç dönem (Yapısal=Anatomik kapanma): Bu dönemde intimada 'remodeling' adı verilen kalıcı yapısal değişiklikler ve iç tabakadaki düz kas hücrelerinde azalma ile anatomik kapanma gerçekleşir. Fonksiyonel kapanma ve yapısal kapanmayı kalıcı değişiklikler izler (6,7). Vazokonstriksiyon sonrasında düz kas hücrelerinden hipoksiyle indüklenen vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımını olur. Vasküler endotelial büyüme faktörü intima altındaki tabakalarda proliferasyonu başlatır. İnsanlarda, duktusun kalıcı kapanması için intimal yastık benzeri yapıların oluşumu gereklidir. Kas dokusu fibrotik doku ile yer değiştirir. Ligamentum Arteriozum oluşur (6,26,27,38).



Şekil 2.4. Duktus arteriozusun kapanması

2.2.6. Prematüre bebeklerde duktus arteriozus kapanmasının etkilenmesi

Prematüre bebeklerde DA kapanmasını etkileyen altta yatan mekanizmalar birden çok faktöre bağlıdır. Tablo 2.2’de bunlar özetlenmiştir (20).

Tablo 2.2. Prematüre bebeklerde duktus arteriosus kapanmasının etkilenmesi

Faktör	Mekanizma
PG’lerin etkileri ve düzeyleri	PG’lerin DA dokusundaki etkinliği gebelik haftasına göre değişkenlik gösterir. Zamanla PG'lere duyarlılık azalır.
Prematürelere hipoksik ortamın tam olarak sağlanamaması	Duktus arteriozus ince duvarlıdır ve damar duvarının beslenme ve oksijenlenmesi için vazo vazorumlara gereksinim yoktur. Doku, gerekli besinler ve oksijeni direkt lümeninden alabilir. Bu durumda DA’nın kapanması için gerekli olan hipoksik ortam prematürelere sağlanamaz
Duktus arteriozus yapısındaki K ⁺ ve Ca ⁺⁺ kanallarının immatüritesi	Düz kas hücrelerinin oksijenle artan kalsiyum duyarlılığı azdır. Bu durum da duktal konstrikşiyonun etkisini azaltır.
Kapanmış DA’un yeniden açılması	Zamanında doğmuş bebeklerde DA’nın konstrikşiyonu sonrasında gelişen histolojik değişiklikler, yeniden açılmayı engeller. Ancak, prematürelere tekrar açılabilir. Bu risk gebelik haftasıyla ters orantılıdır.
Genetik faktörler	Prostaglandin sinyal yollarını kontrol eden genler mevcut olup, bu genlerin ekspresyonları doğuma yaklaştıkça artar. Prematürelere ekspresyonun artmaması, kapanmayı olumsuz etkiler.

2.2.7. Duktus arteriozusun prematüreleredeki seyri

Patent DA sıklığı, gebelik haftası ve doğum ağırlığıyla ters orantılıdır. Yapılan bir çalışmada, kendiliğinden kapanma oranları doğum ağırlığı <1000 g olanlarda %34, < 27 hafta bebeklerde ise %40 olarak bulunmuştur. Doğum ağırlığı > 1000 g olanların ise neredeyse %94'ünde PDA taburculuk dönemine kadar kendiliğinden kapanır (39).

2.2.8. Prematüre Bebeklerde Patent Duktus Arteriozus Oluşumu İçin Risk Faktörleri

Patent DA için en önemli iki risk faktörü erken gebelik haftası ve düşük doğum ağırlığıdır. Prematürelere PDA riskini arttırdığı bilinen diğer faktörler tabloda sunulmuştur (23,40-45).

Tablo 2.3. Prematürelere patent duktus arteriosus riskini arttırdığı bilinen gebelik haftası ve düşük doğum ağırlığı dışı diğer faktörler

Faktörler	Açıklama
Klinik durumu	RDS nedeniyle tedavi alan bebeklerde PDA sıklığı.
Koryoamnionit	Histolojik olarak koryoamnionit saptanan bebeklerde risk artar.
Antenatal kortikosteroidlere maruz kalmama	Glukokortikoidler DA dokusunda özellikle oksijene duyarlılığının gelişmesinde rol oynar. Prematüre doğan bebekler eğer yapılmamışsa antenatal kortikosteroidlere maruz kalmadan doğarlar.
Fototerapi	Eski yayınlarda risk artmış olarak gösterilse de yeni yayınlarda artmış risk saptanmamıştır.
Doğum Sonrası Sıvı Yönetimi	170 ml/kg'dan fazla sıvı verilmesinin PDA açısından risk oluşturmaktadır.
Sepsis	PDA'nın kapanmasını geciktirir.
İntrauterin büyüme geriliği	Riski arttırır.
Genetik	Özellikle iyon kanallarını kontrol eden genler etkilidir.
İlaçlar	PG sentezini etkileyerek DA'un açık kalmasına katkıda bulunmaktadır. Örneğin; furosemid, sildenafil, nitrik oksit

2.2.9. Patent Duktus Arteriozus Terminolojisi

Patent DA için klinikte kullanılan üç ana tanımlama mevcuttur (16,46,47).

Tablo 2.4. Patent duktus arteriosus terminolojisi ve tanımları

Klinik belirgin PDA	Fizik muayene bulguları vardır.
Semptomatik PDA	PDA bebeğin klinik durumunu etkilemeye başlamıştır. Sistemik hipoperfüzyon riski yüksektir. Solunum ve dolaşım sistemi üzerindeki etkileri değerlendirilir. Mekanik ventilatöre bağlı bebeklerde mekanik ventilatörden ayrılmada güçlük veya ayarlarında kötüleşme, apne atakları olabilir.
Hemodinamik açıdan anlamlı PDA	Tanı, ekokardiyografik değerlendirmeyle PDA'daki yüksek hacimli akım gösterilerek konur. Ciddi morbidite nedenidir ve cerrahi gereksinim olabilir.

2.2.10. Patent Duktus Arteriozusun Klinik Önemi

Patent DA'daki şantın yönü sistemik basınç pulmoner basınçtan yüksek olduğu için soldan sağa doğrudur. Duktus arteriozusun çapı ve uzunluğu, aorta ile pulmoner arter arasındaki basınç farkı, sistemik ve pulmoner damar dirençleri ise akımın büyüklüğünü belirleyen faktörlerdir.

Duktal çalma, açık kalan duktustan sistemik dolaşım yerine akciğerlere kanın gitmesi olarak tarif edilir. Bu durum böbrekler, bağırsaklar ve beyin gibi uç organlarda hipoperfüzyona neden olur. Patent duktus arteriozus'un klinik bulguları özgül değildir. En erken belirtiler solunum desteğinde artış gereksinimi ve alveolar ödem sonucu gelişen karbondioksit parsiyel basıncı düzeylerinde yükselmedir (16). Genel olarak ilk dört günde klinik bulgular PDA'yı göstermede çok özgül değildir. Dördüncü günden sonra pulmoner basıncın daha da azalması ve şantın artışı ile klinik bulgular daha belirgin hale gelebilir. Patent DA'a bağlı sol kalp yetmezliği bulguları erken gelişebilir (48). Klinik bulgular arasında üfürüm varlığı PDA'yı gösterme açısından en yüksek özgüllüğe sahip olmasına rağmen, duyarlılığı düşüktür (49). Patent DA'a ait klinik bulgular tablo 2.5'te özetlenmiştir.

Tablo 2.5. Patent duktus arteriosusa ait klinik bulgular

Klinik bulgu	Açıklama
Üfürüm	Soldan-sağa şantın miktarı arttıkça üfürümün şiddeti artar.
Solunum desteğinde artış	
Hiperaktif prekordiyum	
Nabız basıncında genişleme	
Taşikardi, takipne, ral, apne ve bradikardi	Sol ventrikül yetmezliği bulguları olarak, şant çok büyükse ortaya çıkar.
Hepatomegali	Geç dönemde ortaya çıkar.
Hipotansiyon	
Metabolik asidoz	

2.2.11. Patent Duktus Arteriosus tanısında kullanılan yöntemler

Temel olarak PDA'nın gösterilmesi ekokardiyografiyle olurken, klinik bulgular varlığında diğer laboratuvar tetkiklerinin de tanıyı destekler biçimde yararı vardır. Örneğin, akciğer grafisi ile sol atrium ve sol ventrikülde büyüme, ilerlemiş vakalarda kardiyomegali, pulmoner konjesyona bağlı olarak akciğer sahalarında ödeme ait bulgular görülebilir. Elektrokardiyografi ise PDA'un ilk dönemlerinde yararlı değildir. Eğer şant haftalar boyu devam ederse, kalbin sol tarafında yüklenmeye bağlı sol ventrikül hipertrofisi ve sol atrial genişlemeye ait bulgular görülür. Ekokardiyografi ile konjenital kalp hastalıkları da ekarte edilebilir. Ekokardiyografide PDA büyüklüğü (çapı <1,5 mm olan PDA'lar küçük kabul edilir (restriktif tip) ve pulmoner kanlanmada belirgin artışa neden olmazlar) ve sol kalpte yüklenme bulguları gösterilebilir (50).

Patent DA'u daha erken dönemde ve daha kolay tanılayabilecek, özgül ve duyarlı belirleyicilerin arayışı ile biyobelirleyicilerin kullanımı ortaya çıkmıştır. Bu belirleyiciler tanı sürecinde yardımcı olmakla birlikte, tek başlarına tanı koydurucu özellikleri yoktur (50) (tablo 2.6).

Tablo 2.6. Patent duktus arteriosus tanısında biyobelirleyiciler

Biyobelirleyici	Açıklama
Troponin T	Miyokardiyal zedelenmeyi gösterir.
Atrial natriüretik peptid	Atrial miyositlerden salgılanır.
Beyin natriüretik peptid	Biyobelirleyiciler arasında klinik kullanımı en pratik görünenidir. Ventriküllerden basınç ve hacimce yüklenmeye yanıt olarak alınır. Ekokardiyografi bulgularıyla iyi korelasyon gösterir. Patent DA kapandığında da düzeyleri düşer.

Tablo 2.7’de hemodinamik anlamlı PDA’yı değerlendirmede kullanılan farklı ekokardiyografik parametreler ve yorumları görülmektedir (51).

Prematürelere PDA için ekokardiyografik tarama tartışması devam etmektedir (15, 52-56). Geniş PDA’lar yaşamın ilk haftasında klinik bulgu vermeyebileceğinden, bebekte klinik bulgu ve/veya üfürüm olması şartı aranmadan, ekokardiyografi ile yaşamın ilk günlerinde PDA taraması önerilmektedir (57,58). Çünkü PDA henüz klinik bulgu vermeden taranıp tedavi edildiğinde, prognozun daha iyi olduğunu gösterir yayınlar bulunmaktadır (53,59).

2.3. PATENT DUKTUS ARTERİOSUS TEDAVİSİ

Günümüzde prematüre bebeklerde PDA tedavisi 3 farklı yaklaşımı içerir. Bunlar konservatif yaklaşım, siklooksijenaz inhibitörleri ve cerrahi tedavi ve transkateter yolla PDA kapatılmasıdır.

Hangi yaklaşımın daha üstün olduğunu gösteren yeterli randomize çalışmalar literatürde bulunmamaktadır. Zaman içinde de yaklaşımlarda değişiklikler olmaktadır. Örneğin, hemodinamik anlamlı PDA’ya yaklaşım yıllar içinde konservatif tedaviden agresif medikal ve cerrahi tedaviye kaymışken, agresif tedavi ile komplikasyonlarda azalmanın gösterilememesi ve spontan kapanma oranlarında artışlarla birlikte günümüzde tekrar konservatif tedaviye doğru eğilim artmaya başlamıştır (60).

Tablo 2.7. Hemodinamik anlamlı patent duktus arteriosusu değerlendirmede kullanılan ekokardiyografik parametreler (PDA: Patent duktus arteriozus, SPA: Sol pulmoner arter)

Parametre	Değişken	Hemodinamik anlamlı PDA'nın etkisi	Eşik değer	
PDA'nın direkt değerlendirilmesi	PDA'nın çapı, mm	Artar	Küçük: < 1.5 mm Orta: 1.5- 2 mm Büyük: > 2 mm	
	Büyüklik	PDA çapı: Sol pulmoner arter çapı (ilk 4 günde)	Artar	Küçük: <0.5 Orta: 0.5- 1 mm Büyük:> 1
	PDA çapı indeksi (mm/ kg olarak vücut ağırlığı)	Artar	>1.4	
Akım paterni	PDA'daki şantta end diastolik: Tepe sistolik akım hızı oranı	Azalıır	<0.5	
Şant hacminin indirekt göstergeleri	Sol atrium: Aort kökü oranı (M mod eko)	Artar	>1.5	
	Sol ventrikül diastol sonu çapı: Aort kökü oranı (M mod eko)	Artar	>2.1	
	Artmış pulmoner kan akımı	Mitral kapakta erken ve geç diastolik akım oranı	Artar	>1
		Sol ventrikül izovolumetrik gevşeme zamanı (msn)	Azalıır	<35
	Sol ventrikül debisi (ml/kg/dakika)	Artar	>314	
	SPA ortalama antegrad akım hızı (cm/saniye)	Artar	>42	
	SPA diastol sonu antegrad akım hızı (cm/saniye)	Artar	>20	
Azalmış sistemik kan akımı	Sistemik arterlerde (inen aorta, çölyak, superior mezenterik, orta serebral) diastolik akım paterni	Azalıır	Küçük: Antegrad diastolik akım Orta: Diastolik akım yokluğu Büyük: Retrograd diastolik akım	
	Sol ventrikül debisi: Superior vena kava akımı oranı	Artar	>4	

2.3.1. Konservatif Tedavi

Konservatif tedavi birkaç basamaktan oluşmaktadır. Konservatif tedavi yaklaşımı komponentleri tablo 2.8’de anlatılmaktadır. Erken dönemde konservatif yaklaşım daha çok tercih edilmekle birlikte, gestasyonel yaşı çok küçük olan bebeklerde 48-72 saat sonrası farmakolojik tedavi yaklaşımları daha ön plana geçmektedir (61-63).

Genel yaklaşım, 28 hafta veya 1000 gramın altında olan bebeklerde herhangi bir endikasyon ile daha erken gerekmediği takdirde ilk 72 saatte yapılan ekokardiyografi ile saptanmış hemodinamik anlamlı PDA var ise veya 28 hafta ve/veya 1000 gr üstünde olan ventilatördeki bebeklerde klinik ve respiratuvar bulgular duktal şanti düşündürdüğünde ekokardiyografik inceleme sonucu hemodinamik anlamlı PDA’yı destekler tanı mevcutsa tedavi başlanması şeklindedir (61-63).

Tablo 2.8. Patent duktus arteriosusa konservatif yaklaşım

Yaklaşım	Açıklama
Genel destek tedavisi	1- Uygun termal ortamın sağlanması 2- Pozitif ekspiratuvar sonu basıncının yüksek tutulması ve inspirasyon süresinin kısa tutulması 3- Kan hemoglobin düzeyinin gestasyonel yaşının ve ağırlığının gerektirdiği normal sınırlarda tutulması
Sıvı kısıtlaması ve diüretik tedavisi	1-Prematürelde >170 ml/kg/g sıvı verilmesinin PDA insidansını arttırdığı gösterilmiştir. 2- Dehidratasyon bulguları oluşturacak kadar aşırı sıvı kısıtlamasından kaçınılmalıdır. 3- Diüretik tedavisi için tiazid diüretikleri kullanılabilir (pulmoner ödem varlığında veya ventilatör desteğinin artması durumunda) Furosemid renal PGE2 sentezini stimüle ettiğinden kaçınılmalıdır.
Beslenme	1- Başka bir kontrendikasyon yok ise enteral beslenme kesilmemelidir. 2- Beslenme intoleransı açısından izlemi gerekir.

2.3.2. Farmakolojik Tedavi

Prostaglandin E2, fetal dönemde duktal açıklığı sağlar. Siklooksijenaz inhibitörleri siklooksijenaz 1 ve 2'yi inhibe ederek PG sentezini engellerler ve böylece duktusun kapanmasını sağlarlar (64-66). En çok kullanılan ajanlar indometazin ve ibuprofen'dir. Profilaktik tedavi, pre-septomatik tedavi, erken semptomatik tedavi ve geç semptomatik tedavi şeklinde yaklaşımlar bulunmaktadır (tablo 2.9).

Siklooksijenaz inhibitörlerinin kontrendike olduğu durumlar, sepsis, intrakranial ya da gastrointestinal aktif kanama varlığı, trombosit <50000/mm³, koagülasyon bozuklukları, idrar çıkışı <0.6 ml/kg/saat veya kreatinin >1,6 mg/dl, nekrotizan enterokolit varlığı, duktus bağımlı konjenital kalp hastalığı ve renal anomali varlığı olarak sayılabilir.

Tablo 2.9. Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları

Tedavi Yaklaşımı	Açıklama
Profilaktik tedavi	Yüksek risk grubundaki hastalara PDA'ya ilişkin semptomlar gelişmeden, yaşamın ilk 12-24 saati içinde tedavi uygulanmasıdır. Yan etkilerinin fazla oluşu ve uzun dönem avantajlarının kısıtlı olması nedeniyle sadece küçük bir hasta grubuna uygulanmaktadır.
Pre-septomatik tedavi	Ekokardiyografi ve klinik kullanılarak semptomlar gelişmeden uygulanan tedavi yaklaşımıdır.
Erken semptomatik tedavi	2-5. günler arası tedavidir. Geç semptomatik tedavi ile avantaj ve dezavantajlarını karşılaştıran yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.
Geç semptomatik tedavi	10-14. günler arası tedavidir. Erken semptomatik tedavi ile avantaj ve dezavantajlarını karşılaştıran yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

İbuprofen ve indometazin albümine bağlanmada bilirubin ile yarışır ve bu nedenle kernikterus riskini arttırmaları (67).

2.3.2.1. İndometazin tedavisi

İndometazin, PDA tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir ilaçtır (68).

Doz: İndometazin genel olarak IV yoldan, 0.1-0.2 mg/kg/doz olarak 12-24 saat ara ile aralıklı dozlar şeklinde uygulanır. Serum yarılanma süresi postnatal yaşla azalır. Kısa kür (<3 doz) ve uzun kür (4-6 gün) kullanımları vardır. Uzun kür rejiminin PDA tedavi başarısını arttırmadığı gösterildiğinden kısa kür tercih edilir (69). Renal yan etkilerinin azaltılması açısından indometazinin devamlı infüzyonunun, aralıklı bolus infüzyonlarına tercih edilmesi önerilir (70).

Etki: Renal, mezenterik ve serebral kan akımını, serebral oksijenizasyonu azaltır, trombosit adezyonunu bozar.

Yan etkileri: Geçici renal bozukluk (genelde geri dönüşlü olan kreatinin klirensinde azalma ve oligüri), gastrointestinal kanama, gastrointestinal perforasyon.

PDA kapanma oranı: %70-80

Yeniden açılma: %20-25

Erken ve geç tedavi uygulamasının avantaj ve dezavantajlarını inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır (71).

2.3.2.2. İbuprofen tedavisi

İndometzinin yan etkilerinin sıklığı nedeniyle alternatif ilaç arayışı hala sürmektedir. İbuprofen, PDA tedavisinde en sık kullanılan ikinci siklooksijenaz inhibitörüdür. İbuprofenin birçok farklı şekli bulunmaktadır. Ticari preparatların çoğu sodyum-ibuprofen olmasına rağmen çalışmalarda sıklıkla lizin-ibuprofen kullanılmıştır. Sadece küçük bir çalışmada sodyum-ibuprofen ve lizin-ibuprofen karşılaştırılmış medikal kapanma %73'ten %50'ye azalma bildirilmiştir (72).

Optimal uygulama yaşı, yaşa uygun doz şeması halen tartışmalıdır. Cochrane metaanalizinde, ibuprofenin PDA'yı kapatmada en az indometazin kadar etkin olduğu rapor edilmiştir (73,74). Ayrıca ibuprofen kullanımı ile NEK gelişme riskinin, renal yan etkilerin

daha az, mekanik ventilasyon süresinin daha kısa olduğu, pulmoner kanama insidansının indometazin ile benzer olduğu bildirilmiştir (73,74).

Doz: Başlangıç dozu 10 mg/kg/gün, ardından 5 mg/kg/gün, 24 saat ara ile 2 doz olarak verilir. Peroral veya IV kullanılabilir. Ancak oral ibuprofenin 48 saatten küçük bebeklerde kullanımı konusunda yeterli bilgi mevcut değildir.

Yan etkileri: Geçici renal bozukluk (genelde geri dönüşlü olan kreatinin klirensinde azalma ve oligüri), gastrointestinal kanama, gastrointestinal perforasyon, hiperbilirubinemi.

PDA kapanma oranı: %70-80

Yeniden açılma: %30

Son yıllarda daha düşük gebelik haftalarında yüksek doz (20 mg/kg, 10 mg/kg, 10 mg/kg) ibuprofenin PDA kapatılmasında daha etkin olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (75,76). Yüksek doz ibuprofen tedavisi, gestasyon yaşı bağı olarak ibuprofenin renal klirensi arttığından postnatal yaşı > 3 gün üstündeki infantlara önerilmektedir. Bu nedenle ilk kürü standart doz alıp PDA'sı kapanmayan infantlarda ikinci kür olarak tercih edilmektedir (76).

2.3.2.2. Parasetamol tedavisi

Parasetamol, non selektif bir siklooksijenaz inhibitörüdür. Prostaglandin sentezininin peroksidaz komponentini inhibe eder. İlk olarak, tedaviye rağmen kapanmayan veya siklooksijenaz inhibitörlerinin kontrendike olduğu bebeklerde kullanılmış ve başarılı olmuştur (77,78). Ancak yine de PDA tedavisinde parasetamol standart bir tedavi değildir, rutin kullanım önerilmeden önce etkinlik ve güvenirliliğini gösterecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kullanılan doz, çocukluk çağında ateş için önerilen dozdan daha yüksektir. Bu sebeple hepatotoksisite ve uzun dönem nörogelişimsel sonuçları açısından belirsizlikler devam etmektedir. Bu sebeple, PDA tedavisinde parasetamol standart tedavi değildir. Oral veya IV olarak kullanılabilir. Oral parasetamol ile oral ibuprofenin karşılaştırıldığı çalışmalarda etkinlik ve yan etki bakımından farklılık saptanmamıştır (79).

Doz: 2-7 gün süreyle 15 mg/kg, 6 saatte bir PO veya IV;

PDA kapanma oranı: Çalışmalarda değişken.

Yeniden açılma: %30

Yan etkileri: Hepatotoksisite, otizm

2.3.3. Cerrahi Tedavi

Cerrahi ligasyon bir veya iki kür siklooksijenaz inhibitör tedavisine rağmen PDA semptomatikse veya siklooksijenaz inhibitör tedavisinin kontrendike olduğu durumlarda tercih edilir. Prematüre bebeklerde hemodinami olarak anlamlı PDA'nın cerrahi olarak kapatılma başarısı %98-100 arasında değişmektedir. Cerrahi ligasyonun komplikasyonları düşük sol ventrikül debisi ve ilişkili ciddi hipotansiyon (%25), tek taraflı vokal kord paralizisi ve skolyozdur. Ayrıca intraoperatif serebral oksijen saturasyonundaki değişiklikler ve postoperatif hemodinamik instabilite olası beyin hasarını arttırabilmektedir (80-85).

2.3.4. Transkateter Yolla Patent Duktus Arteriozusun kapatılması

Cerrahi tedavinin genel anestezi ve torakotomi gerektirmesi, hastanede uzun kalış süresi, skar dokusu oluşumu gibi birçok dezavantajı olmasından dolayı PDA'ların transkateter yolla kapatılması yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir.

Bu yöntemle genel anestezi, hastanede uzun süreli yatış gerektirmez. Torakotomi skarının olmayışı, yüksek başarı ve düşük komplikasyon oranlarına sahip olması büyük avantajlarıdır (86). Transkateter yolla PDA kapatılması için cihazın seçiminde duktusun morfolojisi ve çapları kullanılır. Kanama, enfektif endokardit, pulmoner stenoz, cihazın kitle etkisine bağlı aortaya protrüzyon ve embolizasyon gibi komplikasyonları mevcuttur.

Transkateter yol ile PDA'nın kapatılması term bebeklerde önerilir. Daha küçük bebeklerde ekstremitte iskemisi ve kateterin malpozisyonu gibi komplikasyonlar görülebilir (87).

2.3.5. Türk Neonatoloji Derneği'nin Patent Duktus Arteriosus İçin Önerileri

Türk Neonatoloji Derneği, 2016 yılında yayınladığı bir rehber ile PDA taraması önerilen risk gruplarını, tedavi ve konsensüs önerilerini sıralamıştır (8).

- PDA taraması önerilen risk grupları:

- 28 hafta altı ve/veya 1000 gramın altında bebeklerde PDA taraması için genel olarak ilk 72 saatte ekokardiyografik inceleme önerilir.
- 28 hafta altı ve/veya 1000 gramın altında, RDS nedeniyle ventilatörde olan yüksek riske sahip bebeklerde PDA'nın erken tanı ve tedavisinin özellikle pulmoner kanama ve mortalite üzerinde olumlu etkisi olabilir. Bu nedenle, RDS nedeniyle ventilatörde olan yüksek riske sahip bebeklerde ilk 24-72 saatte ekokardiyografik incelemesinin yapılması hemodinamik anlamlı PDA'nın erken tedavi açısından bir seçenektir.

- PDA tedavisi önerileri:

- 28 hafta ve/veya 1000 gramın altında olan bebeklerde herhangi bir endikasyon ile daha erken gerekmediği takdirde ilk 72 saatte yapılan ekokardiyografi ile saptanmış hemodinamik anlamlı PDA var ise tedavi başlanır.
- 28 hafta ve/veya 1000 gr üstünde olan ventilatördeki bebeklerde klinik ve respiratuvar bulgular duktal şanti düşündürdüğünde ekokardiyografik inceleme önerilir, klinik ve EKO bulguları hemodinamik anlamlı PDA'yı destekler ise tedavi başlanır.

- Türk Neonatoloji Derneği konsensus önerileri:

- Ülkemizde ilk tedavi seçeneği ibuprofendir.
- İbuprofen 10mg/kg/ 5/5 olarak kullanılır. İbuprofen ilk 48 saatte İV kullanılır.
- Semptomatik PDA'yı 48 saatten sonra tedavi etmek gerekirse ve bebek beslenmeyi tolere ediyorsa oral tedavi kullanılmalıdır.
- İdeal koşul, ikinci doz medikal tedaviden önce ekokardiyografinin tekrarlanmasıdır. Duktus çapı <1,5 ise ardışık dozların verilmesine gerek olmadığını gösteren kanıtlar mevcuttur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yöntemi ve Örneklem

Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Bilim Dalı tarafından 2014-2017 tarihlerinde takip edilmiş 101 prematüre bebek dahil edilmiştir.

3.2. Yöntem

Bu çalışma retrospektif ve tek merkezli bir çalışma olarak planlanmıştır.

Hastaların demografik verileri hasta dosyalarından ve hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden elde edilmiştir. Hastaların fizik muayene ve antropometrik ölçüleri dosyalarından alınmıştır.

Ekokardiyografi incelemeleri 2 boyutlu ve renkli Doppler ekokardiyografi cihazı ile (Philips afinity50®) yapılmıştır. Çalışmaya alınan tüm olgulara ekokardiyografik değerlendirme, aynı tecrübeli pediatrik kardiyolog tarafından yapılmıştır.

Elde edilen tüm bu veriler olgu rapor formlarına kaydedilmiştir.

3.3. Tanımlar

EKO tekniği: Çalışma için 8–12 MHz frekanslı bir kardiyak prob kullanıldı.

Duktus arteriosusun görüntülenmesi için üç standart görünüm kullanıldı. Subksiphoid, yüksek parasternal (duktal) ve aortik ark (suprasternal) görüntümler. Duktus çap ölçümü duktusun en dar noktasından, genellikle ilk önce daraldığı duktus arteriosusun pulmoner ucundan 2D görüntüleme ile yapıldı. Şant kan akışının yönünü görselleştirmek için Renkli Doppler haritalaması kullanıldı.

EKO'ya göre PDA sınıflaması: Duktus çapı $<1,5$ mm ve LA/Ao (sol atriyum/aort kökü) oranı $>1,5$ olanlar küçük PDA, duktus çapı $\geq 1,5$ mm ve LA/Ao oranı $\geq 1,5$ olan lar orta-büyük PDA olarak sınıflandırıldı. Kırksekizinci saat sonrasında gösterilemez açık bir duktus yoksa veya Doppler EKO duktus arteriosus bölgesi boyunca akış olmadığını gösteriyorsa, PDA kapalı olarak kabul edildi (8).

Oral parasetamol kullanım şekli: Parasetamol oral süspansiyonu 120 mg/5 ml (Calpol, GlaxoSmithKline®) altışar saatlik aralıklarla 10 mg/kg/doz olarak

(üçüncü gün EKO kontrolü ile, gerekirse toplam süre beş güne tamamlanarak) orogastrik tüp yoluyla uygulandı.

Oral ibuprofen kullanım şekli: İbuprofen oral süspansiyonu 100 mg/5 ml (İbufen, Abbott®) ilk gün, günde bir kez 10 mg/kg/doz, ardından iki gün süreyle günde bir sefer 5 mg/kg/doz olarak orogastrik tüple uygulandı.

Tedaviye başlama zamanı ve kontrol EKO: EKO ile PDA saptanma sonrası Türk Neonatoloji Derneği önerileri doğrultusunda tedavi başlanmış ve tedavi bitiminden sonra 3 gün içinde kontrol EKO ile değerlendirme yapılmıştır (8).

Konservatif tedavi: Genel destek tedavi (artmış PEEP, hematokrit düzeyini %35-40 arasında tutmak), diüretik tedavisi, sıvı kısıtlaması, beslenme (öncelikle ve tolere ettiği düzeyde enteral)

3.4. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır . (Ek-1)

3.5. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

24-32 gestasyon haftasında doğan ve PDA saptanan, gerek konservatif gerekse farmakolojik tedavi olarak oral parasetamol ve oral ibuprofen tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.6. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

Antenatal veya postnatal şüpheli veya tanısal yapısal kalp hastalığı veya majör konjenital malformasyonların varlığı durumunda, enteral beslenme için kontrendikasyon olduğu durumlarda ve ilaçlarının herhangi birinin uygulanması için kontrendikasyon (bozulmuş böbrek fonksiyon testleri ve bozulmuş koagülasyon parametreleri varlığı), olgu rapor formlarında demografik verilerde istatistiksel hataya düşürebilecek eksiklikleri olanlar ile EKO parametreleri çalışma için yeterli olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.7. Araştırma Verilerinin Değerlendirilmesi

Araştırma sonucunda elde edilen veriler SPSS 17.0 programında değerlendirilmiştir. Çalışmanın amacına yönelik olarak, tüm hasta grubu konservatif tedavi grubu, parasetamol ve ibuprofen tedavisi alanlar olmak üzere gruplandırılmış ve karşılaştırmalar bu gruplar üzerinden yapılmıştır.

Çalışma verileri için mutlak ve yüzde sayıları gösteren çizelgeler hazırlanmış ve gerekli yerlerde aritmetik ortalamalar alınmış, istatistiksel analiz olarak ki-kare testi ve gerektiğinde bağımsız örneklem student t testi veya onun nonparametrik karşılığı olan Mann Whitney U testi ile ANOVA testleri kullanılmıştır. $p < 0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

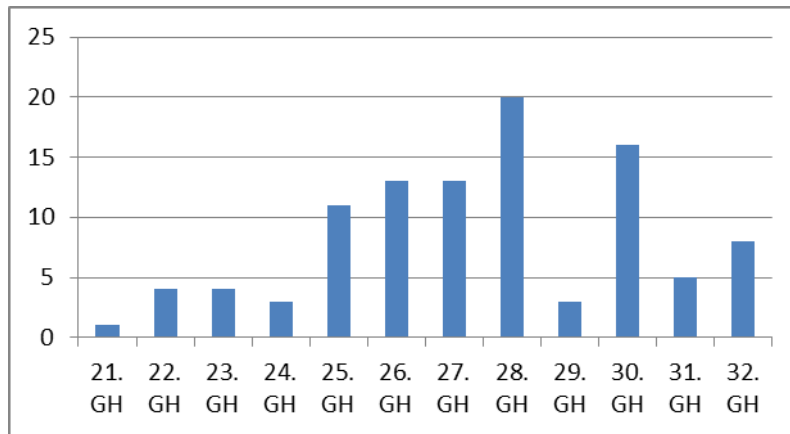
4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 101 hasta dahil edildi. Bu hastalardan 51'i erkek (%50,5), 50'si kız (%49,5) idi. Tüm hastaların gestasyonel yaşları ortalaması $27,5 \pm 2,7$ hafta (min-maks: 21-32 hafta) idi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların gestasyonel yaş dağılımları tablo 4.1 ve şekil 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların gestasyonel yaş dağılımları

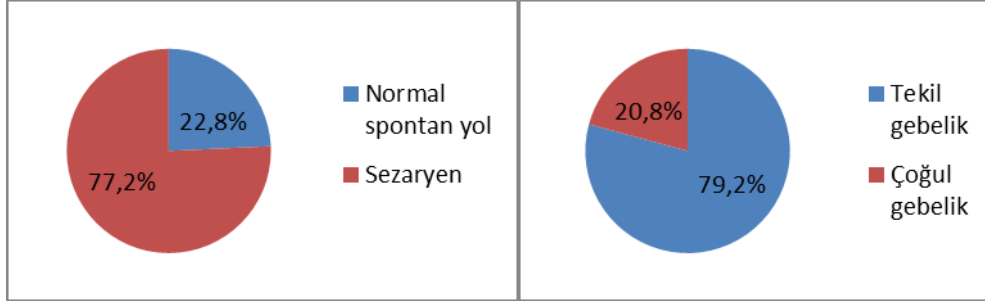
Gestasyonel hafta	n	%
21	1	1,0
22	4	4,0
23	4	4,0
24	3	3,0
25	11	10,9
26	13	12,9
27	13	12,9
28	20	19,8
29	3	3,0
30	16	15,8
31	5	5,0
32	8	7,9
Toplam	101	100,0

n=sayı



Şekil 4.1. Hastaların gestasyonel yaş dağılımları

Yirmi üç hasta (%22,8) normal spontan yol ile doğarken, 78 hasta (%77,2) sezaryen ile dünyaya gelmişti (şekil 4.2). Seksen hasta (%79,2) tekil gebeliğe sahipken, 21 bebek (%20,8) çoğul gebelik ile doğmuştu (şekil 4.2). Ortalama doğum ağırlığı 1047±432 g (464-2437 g) idi.



Şekil 4.2. Bebeklerde doğum şekli ve çoğul gebelik oranları

Tüm hastalar, PDA için tedavi almayan ve konservatif yaklaşılan grup, PDA'nın kapatılması için ibuprofen kullanılan grup ile PDA'nın kapatılması için parasetamol kullanılan grup olmak üzere üç gruba ayrıldı (tablo 4.2).

Tablo 4.2. İbuprofen kullanılan grup, parasetamol kullanılan grup ve konservatif tedavi alan grupların dağılımı

	n	%
İbuprofen kullanılan grup	37	36,6
Parasetamol kullanılan grup	27	26,8
Konservatif tedavi grubu	37	36,6

n: Hasta sayısı

Bu üç grubun cinsiyet, gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, doğum şekilleri, tekil-çoğul gebelikleri tablo 4.3'te gösterilmektedir. Her üç grupta cinsiyet dağılımı ve doğum şekli benzer idi. İbuprofen grubunda çoğul gebelik sayısı 13 iken tedavi almayan grupta üç, parasetamol grubunda ise beş idi. Böylelikle, ibuprofen grubunda çoğul gebelik sayısı diğer gruplardan fazla saptandı.

PDA için konservatif tedavi alan grup ile farmakolojik tedavi alan grup (ibuprofen+parasetamol) karşılaştırıldığında konservatif tedavi alan grubun gestasyonel yaşı farmakolojik tedavi alan gruptan daha yüksek bulundu. Gruplar ikili olarak kıyaslandığında ise farmakolojik tedavi alan grup içinde, parasetamol grubu ile ibuprofen grubunun

gestasyonel yaşları benzerdi. Her üç grupta doğum ağırlıkları ise benzer olarak bulundu (tablo 4.3).

Tablo 4.3. Grupların demografik özellikleri

		İbuprofen	Parasetamol	Konservatif	p
Cinsiyet	Erkek (n)	16	15	20	0,537
	Kız (n)	21	12	17	
Doğum şekli	NspD (n)	7	8	8	0,588
	C/S (n)	30	19	29	
Çoğul gebelik	Evet (n)	13	5	3	0,016
	Hayır (n)	24	22	34	
Gestasyonel yaş (hafta)		26,9±2,9	26,9±2,4	28,4±2,4	0,022
Doğum ağırlığı (g)		1025±496	928±276	1159±441	0,102

n: Hasta sayısı **g:** gram **NspD:** Normal spontan doğum **C/S:** Sezaryen

Çalışmaya dahil edilen bebeklerin antenatal öykülerindeki özellikler tablo 4.4'te sunulmuştur. Bu üç grup erken membran rüptürü, preeklampsi/eklampsi, koryoamnionit, diyabet/gestasyonel diyabet ve antenatal steroid öyküsü açısından benzer oranlara sahipti.

Tablo 4.4. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin antenatal öyküleri

		İbuprofen	Parasetamol	Konservatif	p
Erken Membran Rüptürü	Var (n)	10	5	7	0,624
	Yok (n)	27	22	30	
Preeklampsi/Eklampsi	Var (n)	5	7	12	0,153
	Yok (n)	32	20	25	
Korioamnionit	Var (n)	0	1	1	0,533
	Yok (n)	37	26	36	
Diyabet/Gestasyonel diyabet	Var (n)	35	27	33	0,193
	Yok (n)	2	0	4	
Antenatal steroid	Var (n)	9	4	8	0,477
	Yok (n)	28	22	29	

n: Hasta sayısı

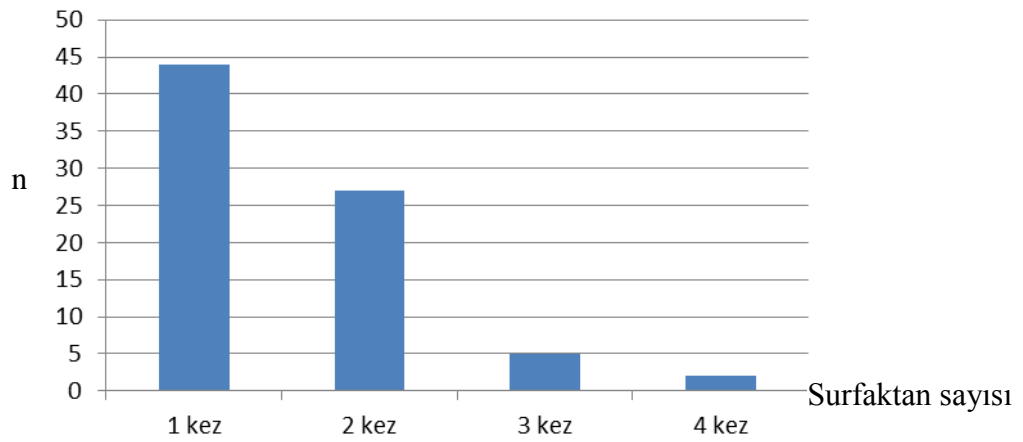
Çalışmaya dahil edilen bebeklerin peri ve post-natal öykülerindeki (PBV, solunum desteği ve surfaktan kullanımı) özellikler tablo 4.5'te sunulmuştur. Tüm hastalar içinde, toplam 21 hastaya (%20,8) PBV uygulanırken, 93 hastanın (%92,0) solunum desteği gereksinimi olmuştu.

Yetmiş sekiz hastanın perinatal dönemde surfaktan gereksinimi olmuştu. Bu hastalardan 44'ünde bir kez, 27'sinde iki kez, beşinde üç ve ikisinde dört kez surfaktan uygulanmıştı (şekil 4.3). Her üç grupta surfaktan uygulama sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,427).

Tablo 4.5. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin peri ve postnatal öyküleri

		İbuprofen	Parasetamol	Konservatif	p
PBV	Var (n)	1	8	12	0,623
	Yok (n)	22	19	25	
Doğumda solunuma destek	Yok (n)	4	2	2	0,669
	CPAP (n)	24	20	29	
	Hood (n)	9	5	5	
	Entübasyon (n)	0	0	1	
Surfaktan	Var (n)	30	21	27	0,705
	Yok (n)	7	6	10	

n: Hasta sayısı **PBV**: Pozitif basınçlı ventilasyon **CPAP**: Devamlı pozitif havayolu basıncı



Şekil 4.3. Surfaktan uygulama sıklığı

Çalışmaya katılan tüm hastalar ele alındığında, ilk kez EKO yapılma zamanı sıfırncı gün ile 30. gün arasında değişmekteydi. İlk EKO yapılma ortanca günü ise ikinci gün olarak saptandı.

Ortanca ikinci günde yapılan ilk EKO'da saptanan PDA boyutları tablo 4.6'da gösterilmektedir. PDA boyutuna göre alınan tedavi dağılımı tablo 4.7'de gösterilmektedir. Küçük PDA'ya sahip 54 hastanın 36'sında (%66,6) tedavi uygulanmamıştı. Buna karşılık orta/büyük PDA'ya sahip hastaların (n=47) 46'sında (%97,8) tedavi uygulanmıştı.

Tablo 4.8'de sadece parasetamol ve ibuprofen tedavi gruplarının küçük ve orta/büyük PDA dağılım oranları verilmiştir. Buna göre, her iki tedavi grubunda tedavi öncesi ilk EKO'da PDA boyutu küçük ve orta/büyük olarak ikili gruplandırıldığında, parasetamol ve ibuprofen kullanan hastalarda ilk saptanan PDA büyüklüğünde (küçük ve orta/büyük olarak) anlamlı fark saptanmadı (p=0,199).

Tablo 4.6. İlk patent duktus arteriosus boyutları

PDA	n	%
Küçük	54	53,4
Orta/Büyük	47	46,6
Toplam	101	100

n=sayı

Tablo 4.7. Patent duktus arteriosus boyutlarına göre tedavi

	Tedavi			P
	Konservatif (n=37)	Parasetamol (n=27)	İbuprofen (n=37)	
Küçük	36	9	9	0,001
Orta/ Büyük	1	18	28	

n=sayı

Tablo 4.8. Parasetamol ve ibuprofen grubunda ilk patent duktus arteriosus büyüklükleri

	Parasetamol (n=27)	İbuprofen (n=37)	p
Küçük	9	9	0,199
Orta/Büyük	18	28	

=sayı

Farmakolojik tedavi alan ve konservatif tedavi alan grupların morbidite özellikleri tablo 4.9’da verilmiştir. Gözlenen respiratuvar distres sendromu, sepsis, pulmoner kanama, nekrotizan enterokolit ve prematüre retinopatisi açısından farmakolojik tedavi alan ve konservatif tedavi alan gruplarda istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ancak intraventriküler kanama sıklığı farmakolojik tedavi alan grupta konservatif tedavi alan gruba göre daha yüksek idi ($p=0,009$). Bronkopulmoner displazi gelişimi açısından kıyaslandığında, konservatif tedavi alan gruba göre farmakolojik tedavi alan grupta bronkopulmoner displazi sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla saptandı ($p=0,016$).

Tablo 4.9. Farmakolojik ve konservatif tedavi alan gruplarda morbidite

	Farmakolojik tedavi alan grup (n=64)	Konservatif tedavi alan grup (n=37)	p
RDS	52	26	0,205
Sepsis	11	7	0,827
Pulmoner kanama	4	0	0,121
IVK	17	2	0,009
NEK	11	5	0,603
ROP	33	16	0,420
BPD	25	6	0,016

n=sayı RDS: Respiratuvar disres sendromu IVK: Intraventriküler kanama NEK: Nekrotizan enterokolit
ROP: Prematüre retionopatisi BPD: Bronkopulmoner displazi

Parasetamol ve ibuprofen tedavisi alan hastaların morbidite özellikleri tablo 4.10’da verilmiştir. Parasetamol ve ibuprofen gruplarında respiratuvar distres sendromu, sepsis, pulmoner kanama, intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit, prematüre retinopatisi ve bronkopulmoner displazi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Konservatif tedavi alan hasta grubunda hastanın almış olduğu toplam oksijen süre ortalaması farmakolojik tedavi grubundan belirgin düşük saptandı ($23,3\pm 21,5$ gün vs $39,5\pm 37,0$; $p=0,008$). Farmakolojik tedavi alan grup kendi içinde değerlendirildiğinde, parasetamol ve ibuprofen grubunun almış oldukları toplam oksijen süre ortalaması benzer saptandı ($46,0\pm 33,0$ gün vs $35,0\pm 39,5$; $p=0,090$).

Parasetamol grubunda prematüre retinopatisi saptanan 12 hastanın dokuzu I. evre, üçü II. evre iken, ibuprofen grubunda prematüre retinopatisi saptanan 15 hastanın sekizi I. evre, yedisi II. evre, biri ise III. evreydi. Parasetamol ve ibuprofen grubu prematüre retinopatisi evresi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,543).

Parasetamol grubunda intraventriküler kanama saptanan yedi hastanın dördü I. evre, ikisi II. evre, biri IV. evre iken, ibuprofen grubunda intraventriküler kanama saptanan dokuz hastanın beşi I. evre, ikisi II. evre, biri ise IV. evreydi. Parasetamol ve ibuprofen grubu intraventriküler kanama evresi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,977)(tablo4.10)

Tablo 4.10. Parasetamol ve ibuprofen tedavisi alan gruplarda morbidite

	Parasetamol grubu	İbuprofen grubu	p
	n=27	n= 37	
RDS	21	31	0,543
Sepsis	3	8	0,271
Pulmoner kanama	3	1	0,170
IVK	7	9	0,977
NEK	5	6	0,848
ROP	12	15	0,543
BPD	13	12	0,203

n=sayı RDS: Respiratuvar disres sendromu IVK: Intraventriküler kanama NEK: Nekrotizan enterokolit
ROP: Prematüre retionopatisi BPD: Bronkopulmoner displazi

Kontrol EKO'da PDA büyüklükleri tablo 4.11'de sunulmuştur. Kontrol EKO bilgilerine ulaşılan 82 hasta mevcuttu. Seksen iki hastanın ilk ve kontrol EKO bilgileri ele alınarak değerlendirildiğinde, kontrol EKO'da PDA'sı olmayan hasta sayısı 52 olarak bulundu. İlk EKO'da küçük PDA'sı olan 43 hastanın 23'ünde (%53,7) PDA kapanırken, ilk EKO'da orta/büyük PDA'sı saptanan 39 hastanın 29'unda (%74,3) kapanma gerçekleşmişti. Kontrol EKO'da toplam 6 hastada halen devam eden orta/büyük PDA mevcuttu (tablo 4.12).

Tablo 4.11. Kontrol ekokardiyografide patent duktus arteriosus büyüklükleri

	n	%
Kapanmış	52	51,5
Küçük	24	23,8
Orta/büyük	6	5,9
EKO bilgisine ulaşılamayan	19	18,8

n=sayı

Tablo 4.12. Kontrol ekokardiyografi bilgilerine ulaşılan seksen iki hastanın ilk ve kontrol ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması

	İlk EKO		Toplam
	Küçük	Orta/büyük	
Kontrol EKO			
Kapanmış (n)	23	29	52
Küçük (n)	18	6	24
Orta/büyük (n)	2	4	6
Toplam	43	39	82

n=sayı

İlk ve kontrol EKO'su olan 82 hasta birlikte değerlendirildiğinde, 27 hasta (%32,9) tedavi almamışken, 23 hasta (%28,0) parasetamol, 32 hasta (%39,0) ibuprofen tedavisi almıştı. Parasetamol alan 23 hastanın ilk EKO ve kontrol EKO'daki PDA bilgileri tablo 4.13'te verilmiştir. Buna göre bu 23 hastanın 18'inde (%78,3) kapanma gerçekleşmiş idi. İbuprofen alan 32 hastanın ilk EKO ve kontrol EKO'daki PDA bilgileri ise tablo 4.14'te verilmiştir. Buna göre, 32 hastanın 20'sinde (%62,5) kapanma gerçekleşmiş idi. Parasetamol ve ibuprofen tedavisi alan grupların ilk EKO'larında PDA büyüklüğü açısından anlamlı fark olmadığından da yola çıkarak yapılan değerlendirmede, parasetamol ve ibuprofen tedavisi alan hastaların PDA kapanma başarısı karşılaştırıldığında iki tedavi grubu arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (kapanma oranları %78,3 vs %62,5; p=0,527) (tablo 4.15).

Tablo 4.13. Parasetamol alan yirmi üç hastanın ilk ekokardiyografi ve kontrol ekokardiyografideki patent duktus arteriosus bilgileri

	Yok/kapanmış	Küçük	Orta/büyük	p
İlk EKO	0	8	15	0,001
Kontrol EKO	18	3	2	

Tablo 4.14. İbuprofen alan otuz iki hastanın ilk ekokardiyografi ve kontrol ekokardiyografideki patent duktus arteriosus bilgileri

	Yok/kapanmış	Küçük	Orta/büyük	p
İlk EKO	0	8	24	0,001
Kontrol EKO	20	8	4	

Tablo 4.15. Parasetamol ve ibuprofen tedavisi alan hastaların patent duktus arteriosus kapanma oranlarının karşılaştırılması

	Parasetamol	İbuprofen	p
PDA var	İlk EKO	23	32
	Kontrol EKO	5	12

Toplam beş hastada (%7,8) ilaç değişikliği yapılmıştı. Bu beş hastanın tümü ilk olarak ibuprofen kullanmış olan hastalardı. Bu beş hastanın üçünde (%60) ibuprofen başarısızlığı sonrası verilen parasetamol tedavisi ile PDA kapanmıştı. Geriye kalan iki hasta (%40) ise PDA ligasyonuna gitmişti. Üç hastada ise ilk verilen farmakolojik ajanla tedavi tekrarı mevcuttu. Bu üç hastanın ikisi parasetamol, biri ise ibuprofen kullanmıştı. Bu üç hastada ikinci tedavi tekrarı da başarılı olmamış ve bu üç hasta PDA ligasyonuna gitmişti.

Tüm hastaların 88'i (%87,1) taburcu olurken, 13 hasta (%13,9) eksitus olmuştu. Hastaların aldıkları tedavilere göre taburcu/eksitus durumları tablo 4.16'da verilmiştir. Gruplar arasında eksitus oranları açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,362).

Tablo 4.16. Hastaların mevcut durumları

	Taburcu	Eksitus	p
Konservatif	34	3	
Parasetamol	24	3	0,362
İbuprofen	30	7	

Konservatif tedavi alan hastalarda PDA ligasyonuna giden yokken, parasetamol ve ibuprofen tedavisi alanların 11'i (%10,9) PDA ligasyonuna gitmişlerdi. Bu 11 hastanın beşi önceden parasetamol, altısı ise ibuprofen kullanmış olan hastalardı. Sonuç olarak, tedavi başarısızlığı sebebiyle PDA ligasyonuna giden hasta sayısı ibuprofen ve parasetamol gruplarında benzer olarak saptandı (p=0,826).

Altı hastada başarılı ilk sıra tedavi sonrası, 'reopening' gerçekleşmişti. Bu hastalardan dördü parasetamol, ikisi ise ibuprofen kullanmıştı. Bu hastalar 'reopening' sonrası PDA ligasyonuna gitmişlerdi. Sonuç olarak, 'reopening' olan hasta sayısı parasetamol grubunda ibuprofen grubuna göre 2,7 kat daha sık olarak görülmesine rağmen, her iki grup arasında tedavi sonrası 'reopening' açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,224).

Hastaların toplam yatış süreleri tablo 4.17'de verilmiştir. Farmakolojik tedavi alan grupta ortalama yatış süresi 64,5±38,1 gün iken, konservatif tedavi alan grupta 53,9±23,4 gün olarak saptandı. Ancak aradaki fark, istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmadı (p=0,092). Aynı şekilde farmakolojik tedavi alan grup içinde de parasetamol alanların yatış süreleri ibuprofen alanların yatış sürelerinden daha uzun idi ancak bu da istatistiksel olarak anlamlı farka ulaşmamıştı.

Tablo 4.17. Hastaların hastanede yatış süre ortalamaları

	Süre (gün) (ort±SD)	p
Konservatif	53,9±23,4	
Parasetamol	71,3±35,7	0,126
İbuprofen	59,5±39,5	

Ort: ortalama **SD:** Standart deviasyon

5. TARTIŞMA

Term yenidoğanda duktusun kapanması birçok faktörün etkileşimi sonucunda olmaktadır. Prematürelere ise spontan kapanma oranı terme bebeğe kıyasla daha az olup, bunun için en önemli iki risk faktörü erken gebelik haftası ve düşük doğum ağırlığıdır. Patent duktus arteriozus prematüre bebekte önemlidir çünkü hayatı tehdit edebilecek birçok klinik morbiditeye sebep olmaktadır. Bu sebeple prematüre bir bebekte büyük veya bebeğin hemodinamisini bozan herhangi bir PDA'nın varlığı kapatılma endikasyonudur (63,88).

Term bebeklerde bildirilen izole PDA insidansı 10,000 canlı doğumda 3 ila 8 arasında değişmektedir (89,90). Popülasyon temelli bir çalışmada ise bildirilen PDA insidansı 10.000 canlı doğumda 2,9 idi (91). PDA özellikle prematüre bebeklerde, özellikle respiratuvar distress sendromu olanlarda görülür. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (1500 g'ın altındaki doğum ağırlığı), PDA insidansı ise yaklaşık yüzde 30'dur (90,92). Birçok çalışmaya göre kız bebeklerde daha sık olarak gözlenmektedir (kız/erkek: 2/1) (90,93). Bizim çalışmamızda, çalışmanın yapıldığı dönem itibari ile toplam 101 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve erkek/kız oranı yaklaşık 1 olarak bulunmuştur.

Günümüzde prematüre bebeklerde PDA tedavisi farklı yaklaşımları içermektedir. Bunlar konservatif yaklaşım, siklooksijenaz inhibitörleri, cerrahi tedavi ve transkateter yolla PDA kapatılmasını içermektedir. Hangi yaklaşımın daha üstün olduğunu gösteren yeterli randomize çalışmaların eksikliği dışında zaman içinde de yaklaşımlarda değişiklikler olmaktadır. Genel yaklaşım, kabaca ekokardiyografik inceleme sonucu hemodinamik anlamlı PDA'yı destekler tanı mevcutsa tedavi başlanması şeklindedir. Farmakolojik tedavide etkinlik ve yan etki profili açısından net bilgiler olmaması, seçilecek ajanın ne olacağı konusunda çelişkilere yol açmaktadır. Buradan hareketle çalışmamızda, <32 hafta preterm bebeklerde PDA kapatılması için kullanılan ajanlar olan ibuprofen ile parasetamolün etkinliği ve yan etki profillerinin araştırılması hedeflenmiştir. Patent duktus arteriosus tedavisinde temel farmakolojik yaklaşımda kullanılan ilaçlar sikloeoksijenaz inhibitörleri olup, en eski olan ve en sık bilinen indometazin olmuştur. Ancak son yıllarda indometazin yerine ibuprofen kullanımı bununla ilgili çalışmaların sonuçlarının açıklanmasıyla giderek artmaktadır. Randomize klinik çalışmaların sistematik derlemelerinde, ibuprofenin PDA'yı kapatmak için indometazin kadar etkili olduğu ve daha düşük nekrotizan enterokolit riski ve geçici renal yetmezlik ve daha kısa mekanik ventilasyon süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (91,94).

Neumann ve ark'na ait 2012 yılında yayınlanan bir metaanalizde, oral ibuprofen ve intravenöz ibuprofen ile intravenöz ibuprofen ve intravenöz indometazin etkinliği karşılaştırılmış ve oral ibuprofenin etkinliğinin intravenöz formundan yüksek ve intravenöz indometazin ile benzer olduğu bulunmuştur (91). Ohlsson ve ark tarafından 33 çalışmanın derlendiği ve 2190 infantın dahil edildiği başka bir metaanalizde ise ibuprofen etkinliği indometazin kadar yüksek ve yan etkileri ise daha düşük bulunmuştur (94). Yine bu metaanalizde, ibuprofen ile tedavi edilen hastalar ile indometazin alan hastalar arasında pulmoner hemoraji insidansında bir fark saptanmamıştır. Kabul gören ve yüksek hasta sayısının irdelendiği bu metaanalizlerin sonuçlarından hareketle, çoğu yenidoğan yoğun bakım ünitesinde olduğu gibi bizim ünitemizde de ibuprofen zamanla standart tedavi şekli haline gelmiştir. Ancak yan etkileri nedeniyle alternatif farmakolojik ajanlar da denemededir. Çalışmamızda da, farmakolojik tedavi uygulanan 64 hastanın 37'si ibuprofen tedavisi alırken, 27'si ise parasetamol tedavisi almıştır.

PDA kapama için uygulanan farmakolojik tedavide, ibuprofenin standart dozu, 10 mg/kg'lik bir başlangıç dozu ardından 24 saatlik aralıklarla verilen iki ilave 5 mg/kg dozudur. İbuprofen, tipik olarak gelişmiş ülkelerde pahalı olan intravenöz preparat olarak kullanılmakla birlikte, daha ucuz ve benzer etkide olması nedeniyle oral ibuprofen de kullanılmaktadır. Ohlsson ve ark'nın sistematik derlemesinde, ibuprofenin oral uygulamasının da intravenöz uygulama kadar etkili olduğu saptanmıştır (94). Çalışmamızda 37 hastaya ibuprofen kullanılmış ve oral form tercih edilmiştir. Merkezimizde ibuprofen oral yoldan ilk gün tek doz 10 mg/kg/doz ve ardından 24 saat aralıklarla 5 mg/kg/doz olarak toplam üç gün olacak şekilde kullanılmıştır.

PDA kapatılması için siklooksijenaz inhibitör uygulamasının optimal zamanlaması hakkındaki veriler yapılan araştırma ve metaanalizlerde sınırlı olsa da, farmakolojik kapanma düşünüldüğünde, genel kanı hemodinamiyi bozan bir PDA'sı olan bebekte kalp yetmezliği bulgularının başlangıcından önce bir siklooksijenaz inhibitörünün uygulanması şeklindedir. Sosenko ve ark'larının 2012 yılında yapmış oldukları bir çalışmalarında ibuprofen plasebo ile karşılaştırılmış ve plasebo alan hastaların yarısının herhangi bir ek tıbbi tedavi gerektirmediği gözlenmiştir (95). Ayrıca, iki grup arasında yaşamın ilk 28 günü boyunca oksijen takviyesi gereksinimi konusunda da fark saptanmamıştır. Buradan hareketle, sadece hemodinamik olarak anlamlı PDA (örn; hipotansiyon, pulmoner hemoraji veya respiratuvar bozulma) veya orta-büyük (ki bu grupta hemodinamik olarak anlamlı PDA sıklığı belirgin yüksektir) PDA'sı olan hastalarda farmakolojik tedavinin yapılması önerilmektedir. Çalışmamızda da, genel

kabul görmüş bu kriterlere uygun şekilde, küçük PDA'ya sahip 54 hastanın 36'sında (%66,6) tedavi uygulanmazken, orta/büyük PDA'ya sahip hastaların (n=47) 46'sında (%97,8) tedavi uygulanmıştır.

PDA'ların hemodinamik sonuçları, pulmoner/sistemik akış oranına (Q_p/Q_s) dayanarak soldan sağa şantın derecesine göre kategorize edilebilir (96). Akciğerlere aşırı kan akışını kısıtlayan küçük bir PDA ($Q_p:Q_s < 1,5$ ila 1) fark edilmeden gidebilir ve hastanın tanımlanabilecek semptomları olmaz. Büyük bir PDA ($Q_p:Q_s > 2,2$ ila 1) başlangıçta sol ventrikül hacim aşırı yüklenmesine neden olur. Patent duktus arteriosusu olan hastalarda, esas olarak kalp yetmezliği nedeniyle morbidite ve mortalite artmıştır (97). Tedavi edilmezse, büyük bir PDA, belirgin kardiyak hacim yüklenmesine neden olarak kalp yetmezliğine yaratabilir. Harling ve ark'nın 2011 yılında 45 preterm ile yapmış oldukları çalışma sonuçlarına göre EKO'da dört belirteç (duktus çapı, duktal akım doppler eğrileri, sol atriyum aort kökü (LA/Ao) oranı ve duktal şantı temsil eden Doppler pikselleri içinde preterm bebeklerde PDA için tedaviye müdahale ihtiyacının belirlenmesinde duktus çapı en önemli değişken olarak saptanmıştır (98). Biz de kendi ünitemizde PDA tedavisine farmakolojik yaklaşımda benzer bir yaklaşım uygulamaktayız.

Chorne ve ark tarafından 2007 yılında yapılan bir çalışmada, siklooksijenaz inhibitörü kullanılan PDA'lı hastalarda, gebelik yaşı, antenatal glukokortikoid maruziyeti, solunum sıkıntısı ve irkin duktus kapanmasını etkileyen bağımsız risk faktörleri olduğu saptanmıştır (99). Bizim çalışmamız risk faktörlerinin ortaya konması açısından yapılması planlanmış bir çalışma olmamakla birlikte, parasetamol ve ibuprofen gruplarında bu risk faktörlerinin benzer oranlarda bulunması, tedavi başarısının değerlendirilmesi aşamasında daha kesin bilgiler sunması bakımından önemlidir.

Duktus arteriyozus kapanmasını indüklemek için parasetamol kullanımı hakkında sınırlı veri bulunmaktadır. Parasetamolün hem oral hem de intravenöz formları PDA kapatılmasında kullanılmaktadır (100-102). Duktus arteriyozus kapanmasında farmakolojik ajan olarak kullanılan parasetamolün çalışmalarda farklı dozlarda ve sürelerde kullanıldığı da görülmektedir. Bazı çalışmalarda, parasetamol, iki ila yedi günlük bir süre boyunca günlük 60 mg/kg doz olarak uygulanmıştır. Bununla birlikte, bu doz, yenidoğanlarda ağrı ve ateş kontrolü için önerilen dozlardan oldukça yüksektir ve bu ilacın kullanımında hepatotoksisite ve ayrıca nörogelişim üzerine uzun süreli etki ile ilgili endişeler vardır. Bizim çalışmamızda

parasetamol, oral olarak altı saat aralıklarla 15 mg/kg/doz olarak iki ila beş gün süresince uygulanmıştır.

Parasetamolün PDA kapatılması üzerine etkilerini ve ilacın yan etki profilini değerlendiren birçok çalışma bulunmaktadır. Dang ve ark'larının 2013 yılında 34 gestasyon haftasından küçük 160 prematüre yaptıkları çalışmalarında, oral parasetamol ve oral ibuprofen tedavisini karşılaştırılmış ve parasetamol grubunun % 81,2'sinde, ibuprofen grubunun ise % 78,8'inde PDA başarı ile kapatılmıştır. Aradaki başarı farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ve parasetamol tedavisinin etkinliğinin ibuprofen tedavisinden daha düşük olmadığı gösterilmiştir (103). Ayrıca bu çalışmada, parasetamol yan etki oranının ibuprofen grubundan anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. Ohlsson ve ark 2015 yılında ≤ 34 gestasyon haftalık preterm doğan bebeklerde yaptıkları çalışmalarında, oral parasetamolün oral ibuprofenle kıyaslandığında PDA kapatılmasında onun kadar etkili olduğu saptanmıştır (101). Bir başka çalışmada ise parasetamol, term ve terme yakın dönemdeki yenidoğanlarda etkili ve güvenli bir analjezik olarak görünse de ilaç yüksek dozlarda uygulanması sebebiyle ileriye dönük karşılaştırmalı çalışmalar gerekliliği belirtilmiştir (100). El-Mashad ve ark 2017'deki çalışmalarında hemodinamik olarak anlamlı PDA tanısı alan 300 prematüre bebeğe intravenöz parasetamol (üç gün boyunca altı saatte bir 15 mg / kg), intravenöz ibuprofen (günde 5 mg / kg) iki gün ve intravenöz indometazin (üç doz için her 12 saatte 0,2 mg/kg) verilmiş ve bu üç ajanın etkinliğinin benzer, parasetamol yan etkilerinin ise diğer iki ajandan daha az olduğu saptanmıştır (104). Çalışmamızda, parasetamol alan 23 hastanın 18'inde (%78,3) kapanma gerçekleşmiş idi. İbuprofen alan 32 hastanın ise 20'sinde (%62,5) kapanma gerçekleşmiş idi. Parasetamol ve ibuprofen tedavisi alan grupların ilk EKO'larında PDA büyüklüğü açısından anlamlı fark olmadığından da yola çıkarak yapılan değerlendirmede, parasetamol ve ibuprofen tedavisi alan hastaların PDA kapanma başarısı karşılaştırıldığında iki tedavi grubu arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (kapanma oranları %78,3 vs %62,5; $p=0,527$). Çalışmamızda, parasetamol ve ibuprofen tedavisi alan hastaların morbidite özellikleri incelendiğinde ise parasetamol ve ibuprofen gruplarında respiratuar distress sendromu, sepsis, pulmoner kanama, intraventricüler kanama, nekrotizan enterokolit, prematüre retinopatisi ve bronkopulmoner displazi ve almış oldukları toplam oksijen süre ortalaması, eksitus oranları ve hastanede yatış süreleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Patent duktus arteriosus farmakolojik tedavisine hastaların bir kısmı cevap vermede başarısızdır (99,105). Richards ve ark'larının 2009 yılındaki 1000 g altı 160 prematüre bebekle yaptıkları ve ibuprofen kullandıkları ve ilk kür sonrası cevap alamamaları halinde aynı ajanı tekrarladıkları çalışmalarında, ilk kür sonrası PDA kapanışının gestasyon yaşına bağlı olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada birinci veya ikinci kür sonrası PDA kümülatif kapanma oranı % 65 bulunmuştur. Bu çalışmadaki veriler, ikinci bir ibuprofen tedavisinin, daha erken doğmuş bebeklerde bile PDA'nın kapatılmasında etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bir diğer çalışmada, ilk ibuprofen kürü ile 164 hastanın 109'unda, ikinci ve üçüncü kürler ile de geriye kalanların 30'unda PDA kapanmıştır (106). Roofthoof ve ark'nın 2015 yılında 33 çok düşük doğum ağırlıklı bebekte başarısız ibuprofen tedavisi sonrası verilen veya ibuprofen kullanımının kontrendike olması nedeniyle verilen intravenöz parasetamolün, patent duktus arteriozus üzerine sınırlı etkisi olduğu saptanmıştır (107). Bu çalışmaya göre parasetamolün en etkili olduğu durum, primer tedavi olarak verildiğinde gözlenmiştir. Ancak bu verilere zıt olarak ve Vallerio ve ark'nın 2016'daki çalışmalarına göre ise, parasetamol ardışık döngülerinin kümülatif etkinliği PDA kapamasında başarılı bulunmuştur (108). Çalışmamızda, toplam beş hastada (%7,8) ilk kür sonrası başarısızlık nedeniyle ilaç değişikliği yapılmıştı. Bu beş hastanın tümü ilk olarak ibuprofen kullanmış olan hastalardı. Bu beş hastanın üçünde (%60) ibuprofen başarısızlığı sonrası verilen parasetamol tedavisi ile PDA kapanmıştı. Geriye kalan iki hasta (%40) ise PDA ligasyonuna gitmişti. Üç hastada ise ilk verilen farmakolojik ajanla tedavi tekrarı mevcuttu. Bu üç hastanın ikisi parasetamol, biri ise ibuprofen kullanmıştı. Bu üç hastada ikinci tedavi tekrarı da başarılı olmamış ve bu üç hasta PDA ligasyonuna gitmişti. Hasta sayımızın az olması nedeniyle, bu bilgilerden hareketle ilk kür ibuprofen ve parasetamol sonrası başarısızlık oranları hakkında net bir şey söylenememekle birlikte, literatür ile benzer özelliklere sahip olduğu söylenebilir.

Duktus arteriosusun daralmasını takiben meydana gelen histolojik değişiklikler, term bebeklerde hızlı bir şekilde ortaya çıkar ve daha sonra DA'un tekrar açılmasını ('reopening') önler. Bununla birlikte, prematüre bebeklerde, duktus kendiliğinden veya indometazin tedavisinden sonra tekrar açılabilir (109,110). İndometazin tedavisinden sonra PDA'sı tam olarak kapanmış olan 77 prematüre bebek üzerinde yapılan bir çalışmada, PDA % 23 oranında nüksetmiştir (40). Yeniden açılma oranı gestasyonel yaş ile ters orantılı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise altı hastada başarılı ilk sıra tedavi sonrası, 'reopening' gerçekleşmişti. Bu hastalardan dördü parasetamol, ikisi ise ibuprofen kullanmıştı. Bu hastalar 'reopening' sonrası PDA ligasyonuna gitmişlerdi. Sonuç olarak, 'reopening' olan

hasta sayısı parasetamol grubunda ibuprofen grubuna göre 2,7 kat daha sık olarak görülmesine rağmen, her iki grup arasında tedavi sonrası ‘reopening’ açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı

Birçok çalışma, parasetamolün etkinliğinin ibuprofen kadar iyi olduğunu gösterse de parasetamolün farelerde gelişen beyin üzerinde olumsuz etkileri ile prenatal parasetamol ile çocuklukta otizm gelişimi arasında ilişkiyi gösteren çalışmalar mevcuttur (101). Bu sebeple PDA tedavisi için parasetamol kullanılan çocukların uzun vadeli takipleri ve en azından doğumdan 24 ay sonrasına kadar nörolojik gelişimleri takip edilmelidir. Ayrıca, parasetamolün etkinliği ve güvenliği açısından şu ana kadar yayınlanmış metaanalizlerde değerlendirilen çalışmaların optimal olmayan kalitesi ve şimdiye kadar parasetamol ile PDA tedavisi verilen sınırlı sayıdaki yeni doğan bebek sayısı nedeniyle, bu özellikler dikkate alınarak bir değerlendirme yapılmalıdır (102).

Çalışmamızdaki veriler genel olarak değerlendirildiğinde, parasetamolün PDA kapatma üzerindeki etkisinin standart tedavi olarak kabul edilen ibuprofenden daha kötü olmadığı, hatta yan etki profili açısından benzer özellikte olduğu söylenebilir ancak bu bilgilerin retrospektif çalışmalar dışında yüksek hasta sayısına sahip randomize kontrollü ve prospektif nitelikteki çalışmalarla doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

- Çalışmaya toplam 101 hasta dahil edildi. Bu hastalardan 51'i erkek (%50,5), 50'si kız (%49,5) idi. Tüm hastaların gestasyonel yaşları ortalaması $27,5 \pm 2,7$ hafta (min-maks: 21-32 hafta), ortalama doğum ağırlığı 1047 ± 432 g (464-2437 g) idi.
- Tüm hastalar, PDA tedavisi almayan konservatif grup, ibuprofen ve parasetamol kullanılan gruplar olmak üzere üç gruba ayrıldı.
- Konservatif tedavi alan grubun gestasyonel yaşı farmakolojik tedavi alan gruptan daha yüksek bulundu. Parasetamol grubu ile ibuprofen grubunun gestasyonel yaşları ise benzerdi. Her üç grupta doğum ağırlıkları ortalamaları, erken membran rüptürü, preeklampsi/eklampsi, koryoamnionit, diyabet/gestasyonel diyabet ve antenatal steroid öykü sıklıkları benzerdi.
- Hastalara ilk kez EKO yapılma zamanı sıfıncı gün ile 30. gün arasında değişmekteydi. Ortanca gün ise ikinci gün idi.
- Küçük PDA'ya sahip 54 hastanın 36'sında (%66,6) tedavi uygulanmamıştı. Buna karşılık orta/büyük PDA'ya sahip hastaların (n=47) 46'sında (%97,8) tedavi uygulanmıştı.
- Parasetamol ve ibuprofen tedavi gruplarının küçük ve orta/büyük PDA sıklıkları benzerdi (p=0,199).
- Tüm gruplar arasında respiratuvar distres sendromu, sepsis, pulmoner kanama, nekrotizan enterokolit ve prematüre retinopatisi sıklığı açısından fark saptanmadı. Ancak intraventriküler kanama ve bronkopulmoner displazi sıklığı farmakolojik tedavi alan grupta daha yüksek idi (p=0,009 ve p=0,016).
- Konservatif tedavi alan hasta grubunda toplam oksijen süre ortalaması daha düşük saptandı ($23,3 \pm 21,5$ gün vs $39,5 \pm 37,0$; p=0,008). Farmakolojik tedavi alan grup kendi içinde değerlendirildiğinde, parasetamol ve ibuprofen grubunun almış oldukları toplam oksijen süre ortalaması benzer saptandı ($46,0 \pm 33,0$ gün vs $35,0 \pm 39,5$; p=0,090).
- Kontrol EKO bilgilerine ulaşılan 82 hasta mevcuttu. Bu hastalardan PDA'sı kapanan hasta sayısı 52 olarak bulundu.

- Parasetamol ve ibuprofen tedavisi alan hastaların PDA kapanma başarısı karşılaştırıldığında iki tedavi grubu arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (kapanma oranları %78,3 vs %62,5; $p=0,527$).
- Toplam beş hastada (%7,8) ilaç değişikliği yapılmıştı. Bu beş hastanın tümü ilk olarak ibuprofen kullanmış olan hastalardı. Bu beş hastanın üçünde (%60) ibuprofen başarısızlığı sonrası verilen parasetamol tedavisi ile PDA kapanmıştı. Geriye kalan iki hasta (%40) ise PDA ligasyonuna gitmişti. Üç hastada ise ilk verilen farmakolojik ajanla tedavi tekrarı mevcuttu. Bu üç hastanın ikisi parasetamol, biri ise ibuprofen kullanmıştı. Bu üç hastada ikinci tedavi tekrarı da başarılı olmamış ve bu üç hasta PDA ligasyonuna gitmişti.
- Tüm hastaların 88'i (%87,1) taburcu olurken, 13 hasta (%13,9) eksitus olmuştu. Gruplar arasında eksitus oranları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,362$).
- Parasetamol ve ibuprofen tedavisi alanların 11'i (%10,9) PDA ligasyonuna gitmişlerdi. Bu 11 hastanın beşi önceden parasetamol, altısı ise ibuprofen kullanmış olan hastalardı. PDA ligasyonuna giden hasta sayısı ibuprofen ve parasetamol gruplarında benzer olarak saptandı ($p=0,826$).
- Altı hastada başarılı ilk sıra tedavi sonrası, 'reopening' gerçekleşmişti. Bu hastalardan dördü parasetamol, ikisi ise ibuprofen kullanmıştı. Bu hastalar 'reopening' sonrası PDA ligasyonuna gitmişlerdi. 'Reopening' olan hasta sayısı parasetamol grubunda ibuprofen grubuna göre 2,7 kat daha sık olarak görülmesine rağmen, her iki grup arasında tedavi sonrası 'reopening' açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,224$).
- Farmakolojik tedavi alan grupta ortalama yatış süresi $64,5\pm 38,1$ gün iken, konservatif tedavi alan grupta $53,9\pm 23,4$ gün olarak saptandı ($p=0,092$). Parasetamol alanların yatış süreleri ibuprofen alanların yatış sürelerinden daha uzun idi ancak bu da istatistiksel olarak anlamlı farka ulaşmamıştı.

KAYNAKLAR

1. Abdulla R, Blew GA, Holterman MJ. Cardiovascular embryology. *Pediatr Cardiol* 2004; 25:191–200.
2. Drose JA. Embryology and physiology of the fetal heart. In: Drose JA(ed). *Fetal Echocardiography*, 2nd ed. Philadelphia, PA Saunders, 2010: 1-13.
3. Kiserud T. Physiology of the fetal circulation. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10:493-503.
4. Murphy PJ. The Fetal Circulation. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2005;5:107-112.
5. Rudolph AM. The changes in the circulation after birth: Their importance in congenital heart disease *Circulation* 1970;41:343-359.
6. Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics* 2010;125:1020-30.
7. Schneider DJ, Moore JW. Patent ductus arteriosus. *Circulation* 2006;114: 1873–82.
8. Köksal N, Aygün C, Uras N. Prematüre bebekte patent duktus arteriosusa yaklaşım rehberi 2016. Türk Neonatoloji Derneği.
9. Botto LD, Correa A, Erickson JD. Racial and temporal variations in the prevalence of heart defects. *Pediatrics* 2001; 107: E32.
10. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th edition. 2007; 424: 1878-979.
11. Brian W. McCrindle. Prevalence of Congenital Cardiac Disease. *Paediatric Cardiology* (Ed. Anderson RH, Baker EJ, Penny D, Redington AN, Rigby ML, Wernosky G) 3. Edition 2010 by Elsevier, Philadelphia, 143-159.
12. Rosa RC, Rosa RF, Zen PR, Paskulin GA. Congenital heart defects and extra cardiac malformations. *Rev Paul Pediatr* 2013;31:243-245.
13. Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW. Congenital heart disease in 56,109 live births. Incidence and natural history. *Circulation* 1971;43:323-32.

14. Bernstein D. Epidemiology and genetic basis of congenital heart disease. Nelson Textbook of Pediatrics (Ed. Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB), 18.edition, 2007 by W.B. Saunders Company, Philadephia, 1878-81.
15. Evans N. Preterm patent ductus arteriosus: A continuing conundrum for the neonatologist. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015;20:272-7.
16. Philips JB, Garcia-Pratz JA, Fulton DR, Kim MS. <http://www.uptodate.com/contents/management-of-patent-ductus-arteriosus-in-preterm-infants>.
17. Stoller JZ, Epstein JA. Cardiac neural crest. *Semin Cell & Developmental Biol* 2005;16:704–715.
18. Kuganathan M, Sadeesh T, D’Silva H, Anbalagan J, Rao S. Histological study on the obliteration process of ductus arteriosus in still born fetuses. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)* 2014; 13: 28-31.
19. Stoller JZ, DeMauro SB, Dagle JM, Reese J. Current perspectives on pathobiology of the ductus arteriosus. *J Clin Exp Cardiol* 2012; 8: 1-27
20. Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics* 2010;125:1020-30.
21. Ergün Çil. Yenidoğan ve prematürelde patent duktus arteriyozus. *Güncel Pediatri* 2006; 3: 69-71.
22. Evans N. Diagnosis of the preterm patent ductus arteriosus: Clinical signs, biomarkers, or ultrasound? *Semin Perinatol* 2012;36:114-22.
23. Capozzi G, Santoro G. Patent ductus arteriosus: Pathophysiology, hemodynamic effects and clinical complications. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:15-6.
24. Obladen M. History of the ductus arteriosus II. Persisting patency in the preterm infant. *Neonatology* 2011;99:163-9.
25. Clyman RI. Mechanisms regulating ductus arteriosus. *Biol Neonate* 2006;89:330-5.
26. Coceani F, Baragatti B. Mechanisms for ductus arteriosus closure. *Semin Perinatol* 2012;36:92-7.

27. Bökenkamp R, DeRuiter MC, van Munsteren C, Gittenberger-de Groot AC. Insights into the pathogenesis and genetic background of patency of the ductus arteriosus. *Neonatology* 2010;98:6-17.
28. Coggins KG, Latour A, Ngyuen MS, Audoly L, Coffman TM, Koller BH: Metabolism of PGE₂ by prostaglandin dehydrogenase is essential for remodeling the ductus arteriosus. *Nat Med* 2002;8: 91–92.
29. Leonhardt A, Glaser A, Wegmann M, Schranz D, Seyberth H, Nusing R: Expression of prostanoid receptors in human ductus arteriosus. *Br J Pharmacol* 2003; 138:655–659.
30. Rheinlaender C, Weber SC, Sarioglu N, Strauss E, Obladen M, Koehne P: Changing expression of cyclooxygenases and prostaglandin receptor EP4 during development of the human ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2006; 60: 270–275.
31. Bokenkamp R, DeRuiter MC, Van Munsteren C. Insights into the pathogenesis and genetic background of patency of the ductus arteriosus, *Neonatology* 2010; 98: 6-17.
32. Baragatti B, Ciofini E, Scebba F, Angeloni D, Sodini D, Luin S, et al. Cytochrome P-450 and endothelin jointly mediate ductus arteriosus constriction to oxygen in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;300:892-901.
33. Coceani F, Liu Y, Seidlitz E, Kelsey L, Kuwaki T, Ackerley C, et al. Endothelin A receptor is necessary for O₂ constriction but not closure of ductus arteriosus. *Am J Physiol* 1999;277:1521-31.
34. Momma K, Nakanishi T, Imamura S. Inhibition of in vivo constriction of fetal ductus arteriosus by endothelin receptor blockade in rats. *Pediatr Res* 2003;53:479-85.
35. Coceani F, Kelsey L, Seidlitz E. The response of the lamb ductus arteriosus to endothelin: Developmental changes and influence of light. *Life Sci* 2002;71:1209-17.
36. Coceani F, Barogi S, Brizzi F, Ackerley C, Seidlitz E, Kelsey L, et al. Cyclooxygenase isoenzymes and patency of ductus arteriosus. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005;72:71-7.
37. Oncel MY, Yurttutan S, Degirmencioglu H, Uras N, Altug N, Erdeve O, et al. Intravenous Paracetamol Treatment in the Management of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Low Birthweight Infants. *Intensive Care Medicine*. 2013;39:S45-S.

38. Rosenfeld W, Sadhev S, Brunot V, Jhaveri R, Zabaleta I, Evans HE. Phototherapy effect on the incidence of patent ductus arteriosus in premature infants: prevention with chest shielding. *Pediatrics* 1986;78:10-4.
39. Narayanan M, Cooper B, Weiss H. Prophylactic indomethacin: factors determining permanent ductus arteriosus closure. *J Pediatr* 2000;136:330–7.
40. Weiss H, Cooper B, Brook M, et al. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. *J Pediatr* 1995; 127:466- 471.
41. Park HW, Choi YS, Kim KS, Kim SN. Chorioamnionitis and patent ductus arteriosus: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;16;10:e0138114.
42. Bell EF, Warburton D, Stonestreet BS, Oh W. Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants. *NEJM* 1980;302:598-604.
43. Rakza T, Magnenant E, Klosowski S, Tourneux P, Bachiri A, Storme L. Early hemodynamic consequences of patent ductus arteriosus in preterm infants with intrauterine growth restriction. *J Pediatr* 2007; 151: 424-28.
44. Shelton EL, Ector G, Galindo CL, Hooper CW, Brown N, Wilkerson I. Transcriptional profiling reveals ductus arteriosus specific genes that regulate vascular tone. *Physiol Genomics* 2014; 46: 457-66.
45. Bhandari V, Zhou G, Bizzarro MJ, Buhimschi C, Hussain N, Gruen JR, et al. Genetic contribution to patent ductus arteriosus in the premature newborn. *Pediatrics* 2009; 123: 669–73.
46. Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'Shea TM. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. North Carolina Neonatologists Association. *Pediatrics* 1999;104:1345-50.
47. Rozé JC, Cambonie G, Marchand-Martin L, Gournay V, Durrmeyer X, Durox M, et al. Hemodynamic EPIPAGE 2 Study Group. Association between early screening for Patent Ductus Arteriosus and in-hospital mortality among extremely preterm infants. *JAMA*. 2015;313:2441-8.

48. Moore P, Brook MM. Patent Ductus Arteriosus and aorticopulmonary window. İç: Moss and Adams' Heart Disease. Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF (eds). Wolters Kluwer- Lipincott Williams& Wilkins, Philadelphia, ABD, 8. baskı, 2013, pp. 722- 45.
49. Su BH, Watanabe T, Shimizu M, Yanagisawa M. Echocardiographic assessment of patent ductus arteriosus shunt flow pattern in premature infants. Arch Dis Child 1997;77: 36–40.
50. Souvik M, Ronnestad A, Holstrom H. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants- Where do we stand? Congenit Heart Dis 2013; 8: 500- 11.
51. Jain A, Shah PS. Diagnosis, evaluation, and management of patent ductus arteriosus in preterm neonates. JAMA Pediatr 2015;169:863-72.
52. Groves AM, Kuschel CA, Knight DB, Skinner JR. Does retrograde diastolic flow in the descending aorta signify impaired systemic perfusion in preterm infants? Pediatr Res 2008;63:89-94.
53. Hammerman C, Bin-Nun A, Kaplan M. Managing the patent ductus arteriosus in the premature neonate: A new look at what we thought we knew. Semin Perinatol 2012; 36:130- 8.
54. Ibrahim TK, Abdulhaum AA, Chandran Souvik M, Ronnestad A, Holstrom H. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants- Where do we stand? Congenit Heart Dis 2013; 8: 500- 12.
55. Sehgal A. Global shortage and rationing of indomethacin: need to refine approach. J Perinatol 2010; 30: 384–7.
56. Sellmer A, Bjerre JV, Schmidt MR. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2013;98:505-10.
57. Chock VY, Punn R, Oza A, Benitz WE, Van Meurs KP, et al. Predictors of bronchopulmonary dysplasia or death in premature infants with a patent ductus arteriosus. Pediatr Res 2014 ;75:570-5.
58. Bhat R1, Das UG. Management of patent ductus arteriosus in premature infants. Indian J Pediatr. 2015 Jan;82(1):53-60. doi: 10.1007/s12098-014-1646-6.

59. Lister G, Hellenbrand WE, Kleinman CS, Talner NS. Physiologic effects of increasing hemoglobin concentration in left-to-right shunting in infants with ventricular septal defects. *N Engl J Med* 1982;306:502-9.
60. Bell EF, Acaregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;1:CD000503
61. Stephens BE, Gargus RA, Walden RV. Fluid regimens in the first week of life may increase risk of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Perinatol*. 2008;28:123–8.
62. Clyman R, Wickremasinghe A, Jhaveri N, Hassinger DC, AttridgeJT, Sanocka U, et al; Ductus Arteriosus Feed or Fast with Indomethacin or Ibuprofen (DAFFII) Investigators. Enteral feeding during indomethacin and ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 2013;163:406–11.
63. Patel J, Roberts I, Azzopardi D. Randomized double blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2000; 47 (1):36-42.
64. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database SystRev* 2011; (7):CD004213.
65. Katakam LI, Cotton MC, Goldberg RN. Safety and effectiveness of indomethacin versus ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus. *Am J Perinatol* 2010; 27(5): 425-9.
66. Bagnoli F, Rossetti A, Messina G. Treatment of patent ductus arteriosus (PDA) using ibuprofen: renal side-effects in VLBW and ELBW newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26:423-9.
67. Bellander M, Ley D, Polberger S, Hellström-Westas L. Tolerance to early human milk feeding is not compromised by indomethacin in preterm infants with persistent ductus arteriosus. *Acta Paediatr* 2003; 92:1074-9.
68. El-Khuffash AF, McNamara PJ. Neonatologist performed functional echocardiography in the neonatal intensive care unit. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011;16:50-60.

69. Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Sys Rev.* 2007;2:CD003480.
70. Görk AS, Ehrenkranz RA, Bracken MB. Continuous infusion versus intermittent bolus doses of indomethacin for patent ductus arteriosus closure in symptomatic preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD006071. doi: 10.1002/14651858.CD006071.
71. Christmann V, Liem KD, Semmekrot BA, van de Bor M. Changes in cerebral, renal and mesenteric blood flow velocity during continuous and bolus infusion of indomethacin. *Acta Paediatr.* 2002;91:440–6.
72. Sangem M, Asthana S, Amin S. Multiple courses of indomethacin and neonatal outcomes in premature infants. *Pediatr Cardiol.* 2008;29:878–84.
73. Katakam LI, Cotton MC, Goldberg RN. Safety and effectiveness of indomethacin versus ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus. *Am J Perinatol* 2010; 27(5): 425-9.
74. Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study. *J Pediatr* 1983; 102:895-9.
75. Dani C, Vangi V, Bertini G. High-dose ibuprofen for patent ductus arteriosus in extremely preterm infants: a randomized controlled study. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91(4):590–6.
76. Hirt D, Van Overmeire B, Treluyer J-M. An optimized ibuprofen dosing scheme for preterm neonates with patent ductus arteriosus, based on a population pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65(5):629–36.
77. Allegaert K, Anderson B, Simons S, Overmeire BV. Paracetamol to induce ductus arteriosus closure: is it valid? *Arch Dis Child.* 2013;98:462-6.
78. Oncel MY, Yurttutan S, Degirmencioglu H. Intravenous paracetamol treatment in the management of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Neonatology.* 2013;103:166–9.
79. Koehne PS, Bein G, Alexi-Mekhishvili V. Patent ductus arteriosus in very low birth weight infants: complications of pharmacological and surgical treatment. *J Perinat Med* 2001; 29 (4): 327-54.

80. Satur CR, Walker DR, Dickinson DF. Day case ligation of patent ductus arteriosus in preterm infants: a 10 year review. *Arch Dis Child* 1991; 66 (4):477-80.
81. Mosalli R, Alfaleh K. Prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus for prevention of mortality and morbidity in extremely low birth weight infants. *Cochrane Database SystRev* 2008; (1):CD00618160.
82. Moin F, Kennedy KA, Moya FR. Risk factors predicting vasopressor use after patent ductus arteriosus ligation. *Am J Perinatol.* 2003; 20: 313–20.
83. Smith ME, King JD, Elsherif A, Muntz HR, Park AH, Kouretas PC. Should all newborns who undergo patent ductus arteriosus ligation be examined for vocal fold mobility? *Laryngoscope.* 2009;119:1606–9.
84. Shelton JE, Julian R, Walburgh E, Schneider E. Functional scoliosis as a long term complication of surgical ligation of patent ductus arteriosus in premature infants. *J Pediatr Surg.* 1986; 21:855–7.
85. Clyman R, Cassady G, Kirklin JK. The role of patent ductus arteriosus ligation in bronchopulmonary dysplasia: reexamining a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2009; 154:873-7.
86. Kenny D, Morgan GJ, Bentham JR. Early clinical experience with a modified amplatzer ductal occluder for transcatheter arterial duct occlusion in infants and small children. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012 Jun 21. doi: 10.1002/ccd.24522.
87. Cotton RB, Stahlman MT, Berder HW. Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. *J Pediatr* 1978;93:647-51.
88. Noori S, Seri I. Treatment of the patent ductus arteriosus: when, how, and for how long? *J Pediatr* 2009;155:7749-55.
89. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1890-6.
90. Reller MD, Strickland MJ, Riehle-Colarusso T. Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998-2005. *J Pediatr* 2008; 153:807-14.

91. Neumann R, Schulzke SM, Bühler C. Oral ibuprofen versus intravenous ibuprofen or intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2012; 102:9-17.
92. Reller MD, Rice MJ, McDonald RW. Review of studies evaluating ductal patency in the premature infant. *J Pediatr* 1993; 122:59-66.
93. Record RG, Mckeown T. Observations relating to the aetiology of patent ductus arteriosus. *Br Heart J* 1953; 15:376-84.
94. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD003481.
95. Sosenko IR, Fajardo MF, Claire N, Bancalari E. Timing of patent ductus arteriosus treatment and respiratory outcome in premature infants: a double-blind randomized controlled trial. *J Pediatr* 2012; 160:929-36.
96. Webb GD, Smallhorn FJ, Terrien J, Redington AN. Congenital heart disease. In: Braunwalds' Heart Disease, 8th ed, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP (Eds), Philadelphia 2008. p.1561-8.
97. Campbell M. Natural history of persistent ductus arteriosus. *Br Heart J* 1968; 30:4.
98. Harling S, Hansen-Pupp I, Baigi A, Pesonen E. Echocardiographic prediction of patent ductus arteriosus in need of therapeutic intervention. *Acta Paediatr* 2011; 100:231-9.
99. Chorne N, Jegatheesan P, Lin E. Risk factors for persistent ductus arteriosus patency during indomethacin treatment. *J Pediatr* 2007; 151:629-36.
100. Allegaert K, Anderson B, Simons S, van Overmeire B. Paracetamol to induce ductus arteriosus closure: is it valid? *Arch Dis Child* 2013; 98:462-9.
101. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD010061.
102. Terrin G, Conte F, Oncel MY. Paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016; 101:F127.

103. Dang D, Wang D, Zhang C. Comparison of oral paracetamol versus ibuprofen in premature infants with patent ductus arteriosus: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2013; 8:e77888.
104. El-Mashad AE, El-Mahdy H, El Amrousy D, Elgendy M. Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Eur J Pediatr* 2017; 176:233-9.
105. Kim ES, Kim EK, Choi CW. Intrauterine inflammation as a risk factor for persistent ductus arteriosus patency after cyclooxygenase inhibition in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2010; 157:745-52.
106. Van der Lugt NM, Lopriore E, Bökenkamp R. Repeated courses of ibuprofen are effective in closure of a patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr* 2012; 171:1673-9.
107. Roofthoof DW, van Beynum IM, de Klerk JC. Limited effects of intravenous paracetamol on patent ductus arteriosus in very low birth weight infants with contraindications for ibuprofen or after ibuprofen failure. *Eur J Pediatr* 2015; 174:1433-9.
108. Valerio E, Valente MR, Salvadori S. Intravenous paracetamol for PDA closure in the preterm: a single-center experience. *Eur J Pediatr* 2016; 175:953-9.
109. Koch J, Hensley G, Roy L. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics* 2006; 117:1113-19.
110. Quinn D, Cooper B, Clyman RI. Factors associated with permanent closure of the ductus arteriosus: a role for prolonged indomethacin therapy. *Pediatrics* 2002; 110:e10.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Mandana KARIMINIKOO

Doğum yeri ve tarihi : İRAN / 21.03.1985

Uyruđu: İRANLI

Medeni durumu: Bekar

İletişim adresi ve telefonu:

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ÜMRANIYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, 05533079095

Yabancı dili: İngilizce, Farsça

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2014-2018

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ÜMRANIYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

2006-2012 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

2005-2006 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İngilizce hazırlık eğitimi

1999-2003 Özel Mashale Sadra Lisesi

1997-1999 Özel Simaye nur ortaokulu

1992-1997 Taghva ilköğretim okulu

**EK1 ETİK KURUL
FOKOPİSİ**

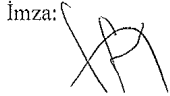
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"PDA kapatma tedavisi uygulanan prematüre bebeklerde parasetamol ve ibuprofenin yan etkilerinin karşılaştırılması"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	ÜMRANIYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Elmalıkent mah. Ademyavuz cd. No:1Ümraniye/ İSTANBUL
	TELEFON	0 216 632 18 18 /11 64
	FAKS	0 216 632 71 11
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Leyla BİLGİN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	YENİDOĞAN - NEONATOLOJİ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	SBÜ ÜMRANIYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ			
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>				
	Diğer ise belirtiniz:Retrospektif				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUŞAL <input type="checkbox"/>	ULUŞLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: **PROF. DR. SAİT NADERİ**
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"PDA kapatma tedavisi uygulanan prematüre bebeklerde parasetamol ve ibuprofenin yan etkilerinin karşılaştırılması"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	14/07/17		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 115	Tarih: 20.07.2017				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF. DR. SAİT NADERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
PROF. DR. SAİT NADERİ	BEYİN CERRAHI	ÜMRANİYE EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
PROF. DR. NURTEN BAKAN	ANESTEZİ VE REANİMASYON	ÜMRANİYE EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
PROF. DR. GÖKSEL ŞENER	FARMAKOLOJİ	MARMARA ÜNİVERSİTESİ FAKÜLTESİ	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
UZM. DR. PINAR EKER	BİYOKİMYA	ÜMRANİYE EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
AVUKAT ZEKERİYA AYBASTI	AVUKAT	AYBASTI HUKUK BÜROSU	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
HÜSEYİN SARUHAN	VATANDAŞ	TST	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
DOÇ. DR. A. NİLÜFER ÖZAYDIN	HALK SAĞLIĞI	MARMARA ÜNİVERSİTESİ	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
UZM. DR. AYDIN DUYGU	BİYOMEDİKAL	BEYKENT ÜNİVERSİTESİ	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
PROF. DR. SEMA BASAT	DAHİLİYE	ÜMRANİYE EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
PROF. DR. İSMAIL İŞLEK	ÇOCUK HASTALIKLARI	ÜMRANİYE EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
DOÇ. DR. A. ASLI ŞAHİN YILMAZ	KBB	ÜMRANİYE EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: PROF. DR. SAİT NADERİ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaktadır.