

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

OTUZ HAFTA ALTI VEYA 1500 GRAM ALTI
YENİDOĞAN BEBEKLERDE PATENT DUKTUS
ARTERİOZUS VE ŞANT İNDEKSİ İLİŞKİSİNİN TESPİTİ

Dr. Mustafa Mertkan BİLEN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Mustafa Kara

ERZURUM-2018

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

İLGİ : 01.03.2018 tarih ve 1800075218 sayılı yazınız.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta uzmanlık öğrencisi araştırma görevlisi **Dr. Mustafa Mertkan BİLEN'in;** “ Otuz Hafta Altı Veya 1500 Gram Altı Yenidoğan Bebeklerde Patent Duktus Arteriozus ve Şant İndeksi İlişkisinin Tespiti ” konulu tezini incelemek üzere oluşturulan Değerlendirme tez jürisine üye olarak seçildiğimiz ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, **06 MART 2018** tarihinde toplanmış ve adı geçen Araştırma Görevlisi tez savunmasına alınmıştır.

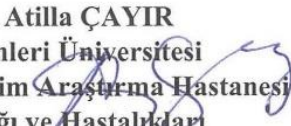
Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçen tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederiz.


Prof.Dr. Zerrin ORBAK
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Başkanı
JÜRİ BAŞKANI
06.03.2018


Yrd.Doç.Dr. Mustafa KARA
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ
06.03.2018

Doç.Dr. Atilla ÇAYIR
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ
06.03.2018



ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 17.04.2012 tarih ve 1/Ş numaralı kararı ile "Otuz Hafta Altı Veya 1500 Gram Altı Yenidoğan Bebeklerde Patent Duktus Arteriozus ve Şant İndeksi İlişkisinin Tespiti" konulu tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Mustafa Mertkan BİLEN tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'na gönderilmiş, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş ve etik kurulun 24.10.2016 tarih ve 6 sayılı oturumunun 4 numaralı kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiş ve karar, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Başkanlığı'na iletilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
SUMMARY	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Patent Duktus Arteriozus	3
2.2. Fetal Dolaşım	3
2.3. Duktusun fonksiyonel kapanması	5
2.4. Duktusun anatomik kapanması.....	6
2.5. Patent duktus arteriozusta hemodinamik ve pulmoner değişiklikler	8
2.6. Patent duktus arteriozus tanısı	9
2.7. Patent duktus arteriozus tedavisi	10
2.8. Yenidoğan bebeklerde oksijenizasyon değerlendirilmesi	12
2.9. Şant indeksi ve Fraksiyone Oksijen Konsantrasyonu	14
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	15
4. BULGULAR	17
5. TARTIŞMA	21
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	25
KAYNAKLAR	26
EKLER	29
EK-1 Hasta takip formu	28

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Venöz oksijen saturasyonunun sınırları	15
Tablo 2. Hastaların demografik verileri	19
Tablo 3. PDA'sı olan ve olmayan hastaların hemodinamik verileri	20
Tablo 4. Patent duktus arteriozus saptanmayan hastaların (n=27) ilk kan örnekleri ve 72. saatten sonraki gün içerisinde kan örnekleri alındığındaki FiO2 ihtiyaçları ve hesaplanan şant indeksi değerleri.....	20



ŒEKİLLER DİZİNİ

Œekil 1. Fetal dolaŒımın Œematik gösterimi 4



KISALTMALAR DİZİNİ

cmH ₂ O	: Santimetre su
FiO ₂	: İnspire edilen havadaki oksijen fraksiyonu
LA:AO	: Sol atriyum çapının aort kökü çapına oranı
mg	: miligram
mmHg	: Milimetre civa
NO	: Nitrik oksit
O ₂	: Moleküler oksijen
PDA	: Patent duktus arteriozus
PG	: Protoglandin
RDS	: Respiratuvar distres sendromu
SaO ₂	: Arteriyel oksijen satürasyonu
Şi	: Şant indeksi
SPSS	: Statistical program for social sciences
BNP	: Serum B tip natriüretik peptit
mm	: Milimetre
NOS	: Nitrik oksit sentaz
COX	: Siklooksijenaz
PEEP	: Ekspiryum sonu pozitif basınç
Kg	: Kilogram
FOE	: Fraksiyone Oksijen Ekstraksiyonu

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca disiplini, özverisi ve bilgisiyle hep örnek aldđım tez danıőmanım Yrd. Doç. Dr. Mustafa Kara'ya, tez çalışma sürecinde fedakarlığı ile çalıőmamıza büyük destek olan Prof.Dr. Naci Ceviz'e, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Zerrin Orbak ve onun őahsında eğitim hayatımda emeği olan kıymetli hocalarıma, baőta sevgili eőim Dr. Merve Bilen olmak üzere birlikte mesai yaptđđım tüm uzman, asistan, hemőire, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Mustafa Mertkan Bilen



ÖZET

Otuz Hafta Altı Veya 1500 Gram Altı Yenidoğan Bebeklerde Patent Duktus Arteriozus ve Şant İndeksi İlişkisinin Tespiti.

Giriş ve Amaç: Patent duktus arteriozus (PDA) yenidoğan döneminde en sık görülen konjenital kalp hastalıklarından birisidir. Miadında doğan bebeklerde ilk 72 saat içerisinde kapanmış olması beklenir. 30 hafta altında veya 1500 gram altında doğan bebeklerde duktusun kapanması gecikebilmekte ve hemodinamik anlamlı patent duktus arteriozus (HAPDA) olabilmektedir. Fizik muayene değerlendirmesinin normal olması duktusun kapalı olduğunu göstermez. Patent duktus arteriozus tespiti için ekokardiyografik incelemenin mümkün olmadığı durumlarda duktusun açık olup olmadığını değerlendirmek için ek tanısal yöntemlere gerek duyulabilmektedir. Yaptığımız çalışmada, şant indeksi (Şİ) değerinin PDA'yı öngörmede güvenilir bir yöntem olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: 30 haftanın altında ve/veya 1500 gram altında doğan ve hastanemiz yenidoğan yoğun bakım servisimizde yatan hastalara ilk 48 saat ve medikal tedavinin ilk kürü tamamlandıktan sonraki 24 saat içinde yapılan ekokardiyografi ile PDA açısından değerlendirme yapıldı. Eş zamanlı olarak hastalara takılan arter ve venöz göbek kataterinden kan gazı alınarak Şİ hesaplandı. Şant indeksi ile PDA arasındaki ilişki araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 29'u kız, 31'i erkek olmak üzere toplam 60 bebek dahil edildi. Çalışmamız sonucunda Şİ ile PDA arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit etmedik. Hastaların FiO₂ ihtiyacı ile Şİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit ettik. Hastaların post natal yaşı arttıkça Şİ değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşme eğiliminde olduğunu tespit ettik.

Sonuç: Çalışmamız, şant indeksinin prematüre bebeklerde HAPDA'nın klinik belirteci olarak kullanılamayacağına, postnatal yaşın ve FiO₂ ihtiyacının şant indeksi üzerine etkili olduğuna işaret etmektedir. Belirli bir postnatal yaş aralığında olan prematüre bebekler üzerinde yapılacak yeni çalışmalar ile şant indeksi üzerine etkili diğer faktörlerin araştırılması ve bunların ayrı ayrı HAPDA üzerine etkilerinin araştırılması gereklidir.

Anahtar kelimeler: Patent duktus arteriozus, Şant indeksi, prematürite,
hemodinamik anlamlı PDA



SUMMARY

Detection of Patent Ductus Arteriosus and Shunt Index Relation in Thirty-Weeks Six Or 1500 Grams Newborn Infants

Background and Aim: Patent ductus arteriosus (PDA) is one of the most common congenital heart diseases in neonatal period. It is expected that babies born in mid-term will be closed within the first 72 hours. Infants who are born under 30 weeks or under 1500 grams may pass the duct closure and and hemodynamically significant. Physical examination does not exclude that the duct is closed if the evaluation is normal. We aimed to investigate whether there is a significant difference in PDA detection in cases where echocardiographic evaluation is not possible with shunt index calculation, which is a method based on difference of oxygen measurement between arterial system.

Material and Methods: Echocardiographic evaluation of patent ductus arteriosus at 24th and after 24 hours after medical cure given of hospitalization in our neonatal intensive care unit born under 30 weeks or 1500 grams are evaluated. Shunt index was calculated by taking blood gas from artery and venous core catheter inserted simultaneously in the disease. Statistically we evaluated, if there was a significant difference between those with high shunt index range and those with patent ductus arteriosus on echocardiographic evaluation.

Results: A total of 60 infants, 29 female and 31 male, were included in the study. As a result of our study, we did not find a statistically significant relationship between SI and PDA. We found a statistically significant relationship between patients 'FiO₂ and SI. We found that as the postnatal hours of patients progressed, the SI values tended to decrease statistically significantly.

Discussion: It should be kept in mind that there is a high probability that the duct will be open in newborns whose birth week or birth weight is small. Shunt index is reliable method if there is no chance for echocardiographic evaluation to find out if there is or not patent ductus arteriosus exist.

Key Words : Patent ductus arteriosus, shunt index, neonatal, hemodynamically important patent ductus arteriosus



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Patent duktus arteriozus (PDA) intrauterin yaşamda pulmoner arter ve aort arasında geçiş görevi gören duktus arteriozusun kapanması gereken sürede kapanmaması olarak tanımlanır. Miadında doğan bebeklerde duktus arteriozusun doğumu takiben ilk 72 saat içerisinde kapanması beklenir. Doğum haftası 30 haftadan küçük olan veya 1500 gramın altında doğan bebeklerde PDA'nın kapanma süresi uzamaktadır ve açık kalma ihtimali yüksektir (1).

Hemodinamik anlamlı patent duktus arteriozus , PDA'dan soldan sağa şantın olduğu, kalpte volüm yüklenmesi yaparak vücudun volüm yüklenmesini tolere eden mekanizmalarının yetersiz kalması sonucu pulmoner ödeme ve sistemik perfüzyonun bozulmasına neden olan durumdur. Hayatın ilk günlerinde bu etkiler hafif olduğu için ve tolere edici mekanizmaların çalışması sonucu belirtiler silik kalabilir (2). Fizik muayene ile genellikle klinik olarak anlamlı açık duktuslar fark edilebilir ancak muayenenin normal olması duktusta şant olmadığını göstermez.

Duktusta şantın en kesin göstergesi ekokardiyografik değerlendirmedir. Sol atriyum çapının aort kökü çapına oranı (LA:OA), duktus çapı ve/veya duktustaki akım hızının ölçülmesi HAPDA tanısı koydurur.

Kronik akciğer hastalığı, periventriküler lökomalazi, intraventriküler kanama ve nekrotizan enterokolit gibi perfüzyon bozukluğuna sekonder gelişen hastalıklar ile PDA arasında ilişki vardır (3). Patent duktus arteriozus tedavisinde kullanılan ilk ilaç indometazindir. İndometazin ile duktus başarılı şekilde kapatılmaktadır ancak indometazinin yan etkileri nedeniyle prematüre doğan bebeklerde medikal tedavi ile şant kapatılmasına rağmen mortalite oranının yüksek olarak devam ettiği gösterilmiştir. İndometazin tedavisi ile karşılaştırıldığında yan etkisi daha az olan ibuprofen tedavisi güncel tedavi yaklaşımı olarak benimsenmiştir (1).

Kan gazı ölçümünden asidoz derecesi, kalp hızı, kan basıncı değerleri, kapiller geri dolum zamanı ve idrar çıkışı gibi prematüre bebeklerde dolaşımı değerlendirebileceğimiz parametreler doğum sonrası meydana gelen fizyolojik değişikliklerin doku düzeyindeki etkisini anlamamızda yeteri kadar güvenli değildir (4).

Doku oksijenizasyonunu belirlemede rutin kullanılan yöntem arter kan gazı değerlendirmesidir. Venöz kan gazının da kullanılabilceği gösterilmiştir (5).

şant indeksi, arteriyel ve venöz dolaşım arasındaki oksijenizasyon farkını gösteren bir belirteçtir. Yenidoğanlarda hipotansiyon, anemi, kardiyak ve pulmoner patolojilerde oksijenizasyonu göstermede kullanılabilceğine dair yayınlar mevcuttur(1,3). şant indeksinin prematürelere HAPDA tanısında kullanılabilceğine dair literatürde yapılmış tek çalışma mevcuttur (1).

Bu çalışmada 1500 gram ve/veya 30 hafta altında doğan prematüre bebeklerde HAPDA'nın erken tanı almasında şi parametresinin kullanılıp kullanılmayacağının gösterilmesi ve şi indeksi üzerine etkili olabilecek diğer parametrelerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Patent Duktus Arteriozus

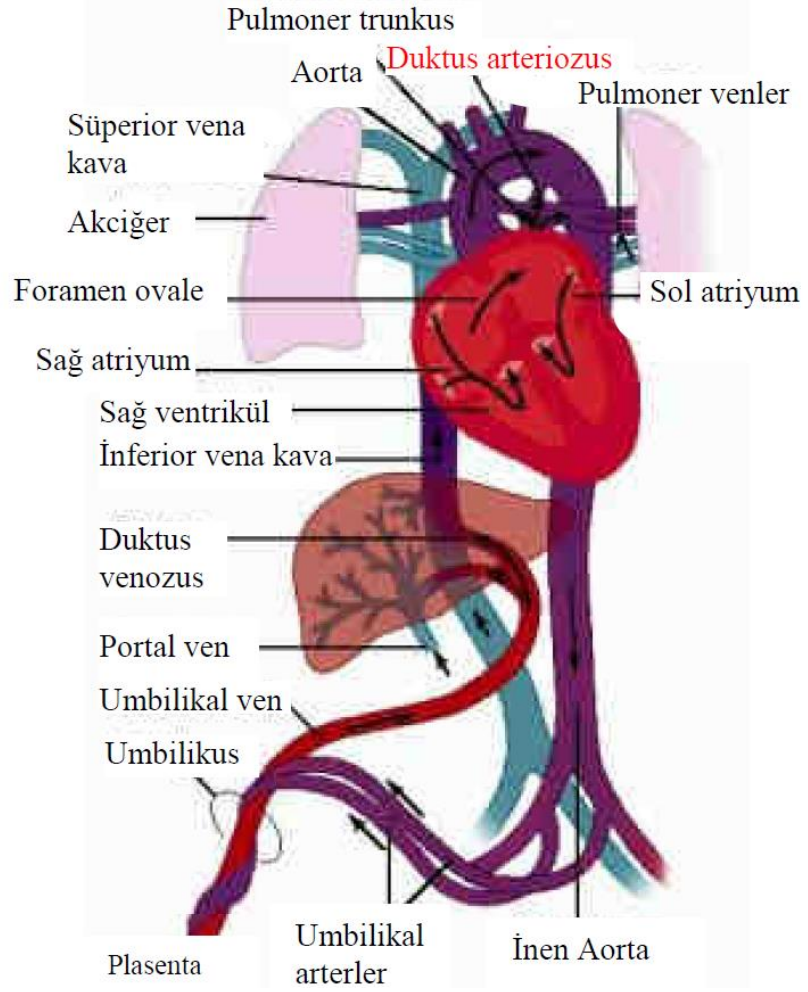
Duktus arteriozus ana pulmoner arter ile asenden aort arasında geçiş sağlayan bir yapıdır. İntrauterin hayatta pulmoner arterlerdeki basıncın yüksek olması nedeniyle sağ ventrikülden gelen kan duktus aracılığı ile aortaya iletilir. Miadından doğan bebeklerde ilk 72 saatte duktusun kapanması beklenir. Eğer bu duktus zamanında kapanmıyorsa o zaman PDA adını alır. Prematüre doğan bebeklerde sık rastlanan bir sorundur. Özellikle 30 hafta altında doğan bebeklerin üçte birinde HAPDA bulguları ortaya çıkar. Pulmoner patolojisi olmayan bebeklerde ortalama 120 saat içinde duktus kapanır ve HAPDA ortaya çıkarmaz. Otuz hafta üzerinde doğan bebeklerde ise pulmoner patoloji olsa dahi genellikle ilk 120 saat içinde duktus kapanır ve hemodinamik bozukluğa neden olan klinik durum ortaya çıkmaz (1).

Patent duktus arteriozus, prematüre bebeklerde artmış mortalite ve morbidite, intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi, kronik akciğer hastalığı, nekrotizan enterekolit ile ilişkilidir. Ancak medikal olarak duktus tedavi edilse dahi bu hastalıklarda mortalite üzerinde anlamlı bir azalma olmadığı görülmüştür. Prematüre doğmanın mortalitenin devam etmesinde ana etken olduğu düşünülmektedir (2).

2.2. Fetal Dolaşım

İntrauterin dönemde fetus dolaşımını plasenta üzerinden sağlar. Umbilikal venle plasentadan gelen kan duktus venozus aracılığı ile vena cava inferiora açılır ve sağ atriyumda dökülür. Vena cava inferior vücudun alt kesiminden gelen venöz kanı taşır. Aynı damarda birleşmelerine rağmen umbilikal venden gelen kan ve vena cava inferiora gelen kan sağ atriyumda tam olarak karışmaz (6). Umbilikal venden gelen kanda oksijen içeriği daha yüksektir ve bu kan foramen ovaleden sol atriyumda yönelerek beyin ve koroner artere giden kanın oksijen içeriğinin daha yüksek olmasını sağlar. Böylelikle hayati organlar oksijenden zengin kandan daha fazla faydalanmış olur. İntrauterin dönemde pulmoner arterlerdeki damar direnci çok

yüksektir. Bu nedenle sağ ventrikülden pulmoner artere pompalanan kanın çok büyük kısmı duktus arteriozus aracılığı ile aortaya geçer. Bu durum inen oartadaki kanın oksijen içeriğinin daha düşük olmasına neden olur. Buradaki düşük oksijenli kanın bir kısmı umbilikal arter aracılığı ile plasentaya gönderilerek oksijenlenmesi sağlanır (3).



Şekil 2.2. Fetal dolaşımın şematik gösterimi

Oksijen saturasyonunun en yüksek olduğu bölgeler kırmızı, en düşük olduğu bölgeler mavi, orta düzey olduğu yerler mor olarak gösterilmiştir.

Doğum gerçekleşip umbilikal kord ile bebeğin bağlantısı kesildiğinde plasentadaki düşük basınç kalkar ve sistemik arteriyel basınç artar. Akciğerler aracılığı ile solunum başladığında oksijenizasyon artar. Bu durum pulmoner damar direncini azaltır ve pulmoner kan akımının fetal dönemdekini 10 katına kadar artmasına yol açar. Pulmoner kan akımının artmasına bağlı sol atriya gelen kan

miktarı da artar. Sol atriyum basıncının yükselmesine bağlı olarak da foramen ovale kapanır (5,7).

Doğumu takiben ilk saatlerde sağdan sola olan şant bir süre devam eder. Pulmoner damar direnci düştükçe şant kademeli olarak azalmaya başlar ve sonunda akım yönü değişir. Fonksiyonel kapanma gerçekleşene kadar soldan sağa şant olur (8).

Duktus arteriozusun kapanması iki aşamada gerçekleşir. Doğumu takiben ilk birkaç saat içinde damar çevresindeki düz kasların kasılmasına bağlı fonksiyonel kapanma gerçekleşir. Takip eden birkaç günde ise intima kalınlaşması ile birlikte düz kas hücrelerinin kasılmasına bağlı anatomik kapanma gerçekleşir (7).

2.3.Duktusun fonksiyonel kapanması

Duktus arteriozusun intrauterin dönemde tonusu yüksektir. Doğumdan sonra parsiyel oksijen basıncı (PaO_2) artar. PaO_2 artması duktus arteriozusun kasılmasını sağlar (4).

Vasküler düz kas hücrelerinde bulunan sitokrom P-450 hemoprotein isimli proteinin, oksijen aracılığı ile olan kasılmada reseptör olarak rol alabileceği düşünülmektedir (3). Oksijen, potasyum kanallarını inhibe ederek membran depolarizasyonuna neden olmaktadır. Düz kas hücre içinde kalsiyum artmakta ve endotelin - I'nin yapılmasını sağlamaktadır (1). Endotelin - I çok güçlü bir vazokonstrüktör maddedir ve oksijen aracılı duktus kapanmasında mediyatör rolü üstlenmektedir (3).

Duktustan salınan vazokonstrüktör mediyatörlerin yanında vazodilatör mediyatörler de salınmaktadır. Vazodilatör prostoglandinler (PG), PGE_2 ve PGI_2 intrauterin dönemde duktusu açık tutan mediyatörlerdir. PGE_2 bunların arasında duktusu açık tutan en önemli mediyatördür. Duktusun PGE_2 duyarlılığı diğer damarlardan daha fazladır (9).

Siklooksijenaz (COX) enziminin inhibisyonu ile prostoglandin sentezi inhibe olur ve duktus kasılır. Siklooksijenazı enzimi duktustan salınmaktadır. Duktus

arteriozistan nitrik oksit (NO) benzeri vazodilatörler salgılanır. Nitrik oksit sentaz (NOS) enzim inhibitörlerinin duktusun kasılmasına neden olduğu gösterilmiştir (6).

Miadında doğan bebeklerde duktusun kasılmasına yardım eden mekanizmalar şunlardır:

- i. PaO₂ 'de artış olması,
- ii. Pulmoner damarlardaki direncin düşmesine bağlı olarak duktus lümeninde kan basıncının düşmesi,
- iii. Plasentadan salgılanan PG kesilmesi ve akciğerlerden PG 'lerin yıkılması ile dolaşımdan PGE₂ uzaklaşması,
- iv. Duktus duvarındaki PGE₂ reseptörlerinin sayısı azalması.

Prematüre doğan bebeklerde miad doğanlardan farklı olarak, duktus doğumdan sonra daha az kasılır. Duktus tonusu preterm doğanlarda term doğanlara göre daha azdır. Duktus, PGE₂ ve NO'in vazodilatör etkilerine daha duyarlıdır (7). Doğum sonrası glukokortikoid uygulanmasının PDA insidansını azalttığı bildirilen çalışmalar vardır ancak glukokortikoidin doğum sonrasında uygulanması yenidoğan morbiditesinde artışa neden olduğu için klinik yaklaşımda yeri yoktur (10).

2.4. Duktusun anatomik kapanması

Miadında doğumlarda, doğumdan sonra PGE₂'ye olan cevap giderek azalır. Duktus arteriozus, oksijen bağımlı olarak kasıldıktan sonra prostoglandin duyarlılığının giderek azalması sayesinde duktusun yeniden açılması önlenmiş olur. Damar lümeninin hasarı ve duktus düz kas hücrelerinin kaybı damar duvarında hipoksik iskemiye neden olur. Bu hipoksi vasa vasorumda belirgin kan akımı azalmasına neden olur ve duktus duvar iskemisini artırır. Duktus duvarında oluşan iskemi PGE₂ ve NO'nun yapımını inhibe ederek vazodilatasyonu önler ve düz kaslarda hipoplazi oluşturur. Oluşan bu hipoplazi neticesinde transforming growth factor- β ve vasküler endotelial growth faktör gibi büyüme faktörlerinin yapımı uyarılır. Duktusun anatomik olarak kapanması organize edilmiş olur (4).

Prematüre doğan bebeklerde duktus doğumdan sonra da açık kalmaktadır. Duktus kasıldıktan sonra term bebeklerde görülen hipoksi ve anatomik yeniden yapılanma oluşması term bebeklerdeki gibi organize değildir. Bu nedenle duktus

yeniden açılabilir. Kapandıktan sonra duktusun açılmasına en sık neden olan etken PGE₂'dir (10). Bu nedenle medikal tedavi verilen vakalarda yeniden açılma olursa tekrar doz verilen medikal tedavi duktusu kapatabilmektedir. PGE₂ ve NO'nin etkileri zaman içinde değişim gösterebilmektedir. Oksijenlenmiş kanın duktustan akması ve NOS içeren vasa vazorumum içe dönük konumlanması duktus duvarında NO miktarını artırır. Duktus açıklığı NO'ye bağlı hale geldikçe duktus duvarında PG'lere olan duyarlılık azalır. Bu nedenle medikal tedavinin ilk gün verilmesinin duktus kapanmasında daha etkili olduğunu gösteren çalışma mevcuttur (9). Hayvan deneylerinde NOS inhibitörleri ile medikal tedavinin birlikte kullanılması, medikal tedavinin tek başına kullanılmasına göre duktusun kapatılmasında daha etkili olduğunu göstermiştir (10).

Prematüre bebeklerde duvar hipoksisi oluşabilmesi için term bebeklere göre daha fazla duktus kasılması gerekmektedir. Preterm bebekler duktus duvarına oksijen ve besin sağlamak için vasa vazoruma bağımlı değildir. Bu nedenle preterm bebek duktusunda term bebekler ile aynı derecede duvar hipoksisi oluşturabilmek için luminal akımın tam kesilmesi gerekmektedir. Eğer duktusta şiddetli hipoksik iskemi indüklenebilirse term bebeklerdeki anatomik değişikliklerin tamamına yakınının oluştuğu görülmektedir (2). Ekokardiyografik çalışmalar ile zamanında doğan bebeklerde fonksiyonel kapanmanın ilk 24 saat içindeki insidansı % 50, ilk 48 saatt içindeki insidansı % 90, ilk 72 saat içindeki insidansı ise % 100 'dür (4). Respiratuvar distres sendromu (RDS) duktus kapanmasını geciktirir. Respiratuvar distres sendromu nedeniyle sürfaktan uygulanmasının duktus kasılmasında etkisi olmamakla birlikte pulmoner vasküler direnci düşürerek sol - sağ şantın klinik bulgularının daha erken ortaya çıkmasına neden olur. Hayatın ilk günlerinde sıvı yükü olan bebeklerde de daha sık semptomatik PDA görülür (8).

2.5. Patent duktus arteriozusta hemodinamik ve pulmoner değişiklikler

Patent duktus arteriozus varlığında meydana gelen değişiklikler soldan sağa olan şantın büyüklüğü ve bu şanta kardiyak ve pulmoner cevaba bağlıdır. Prematüre bebeklerde kardiyak sempatik cevap term bebekler ile karşılaştırıldığında daha azdır. Preterm bebeklerin miyokardiyumları term bebeklerinkine göre daha az kasılır. Bu nedenle kalbin olası bir volüm yüklenmesine olan tolere etme yeteneği preterm bebeklerde termlere göre daha azdır (9).

Soldan sağa olan şantın miktarı ventrikül hacminin % 50' sinden az ise sistemik akım sıkıntı olmadan sağlanabilir. Sol ventrikül atım hacmi artırılarak artan volüm yükü tolere edilmeye çalışılır. Eğer ventrikül hacminin şanttan gelen volüme oranı %50' yi geçiyorsa o zaman sistemik akım etkinliği azalır ve septomlar çıkmaya başlar. Cilt, kemik ve iskelet kasları en çok etkilenen organlardır. Bunu gastrointestinal sistem ve böbrekler izler. Sol ventrikül fonksiyonları bozulmadan da bu organlarda belirgin hipoperfüzyon ve hasar gelişebilir. Glomerüler infiltrasyon hızında azalma ve nekrotizan enterekolit gelişebilir. Preterm bebeklerde pulmoner vazokontrüksiyon yeteneği term bebeklere göre az olduğu için PDA'nın neden olduğu sol-sağ şantına bağlı klinik semptomların ortaya çıkması erken dönemde olur. Buna ilaveten verilen sürfaktan da pulmoner vasküler direncin hızlı düşmesine neden olarak pulmoner kanamalara neden olabilir. Klinik olarak anlamlı duktus varlığı ile sürfaktan sonrası pulmoner kanama arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ancak mekanizması henüz bilinmemektedir. Duktusun erken kapanması pulmoner kanama insidansını belirgin olarak düşürür (11).

Duktusun çok geniş olması sistemik yüksek basıncın pulmoner vasküler yapıda hasara neden olur. Respiratuvar distres sendromlu bebeklerde kapiller permeabilite artmış ve plazma onkotik basıncı düşük olduğu için alveoler sıvı miktarı artar. Plazma proteinlerinin alveoler alana geçmesine neden olur. Bunun sonucunda sürfaktan fonksiyonları inhibe olur ve akciğerlerin kompliansı azalır. Sonuç olarak inspire edilen havadaki oksijen fraksiyonu (FiO_2) ve hava yolu basıncının artırılması gerekliliği olacağından kronik akciğer hasarı gelişme riski artar (8).

Yetmiş iki saatten önce kapanan duktus respiratuvar sistem üzerinde değişiklik yapmaz. Eğer süre 72 saatin üzerine çıkarsa veya amfizem, fibrozis nedeniyle lenfatik sistem bozulursa pulmoner ödem artarak kalıcı PDA gelişme riski oluşturur (5).

Tüm bu pulmoner değişiklikler beraberinde kan gazı dalgalanmalarının artması riskini getirmektedir. Bununla birlikte HAPDA' da sol-sağ şantın değişkenliği nedeniyle sistemik, dolayısıyla serebral kan akımında artış meydana gelmektedir. Sonuç olarak özellikle çok düşük doğum ağırlıklı pretermelerde ilk 72 saatte intraventriküler hemoraji riski PDA nedeniyle artmaktadır (10).

2.6. Patent duktus arteriozus tanısı

Soldan sağa şantın en belirgin klinik bulgusu ortaya çıkan kalp yetmezliğidir.

Klasik bulgular :

- i. Üfürüm
- ii. Taşikardi
- iii. Hepatomegali
- iv. Apekte mid-diyastolik üfürüm ya da gallop ritmi

Çekilen akciğer radyografisinde kardiyomegali ve ana bronşlarda genişlemiş açı görülür. Sıklıkla metabolik asidoz vardır. Klinik değerlendirmeler sonucu bulunan bu verilerden hiçbirisi tek başına PDA tanısı koydurmaz. Altın standard tanı ekokardiyografidir. Klinik bulguların hiçbirinin tek başına duyarlılık oranı % 50 'yi geçmez. Tek başına özgülüğü en yüksek olan olan klinik bulgu üfürümdür. Ancak üfürümün duyulma ihtimali geniş şantarda bile ilk günlerde % 20 düzeyindedir. Yedinci günlerde % 80'e kadar çıkabilir. Klinik olarak bulgu varsa sıklıkla soldan sağa şant mevcuttur. Ancak ilk iki günde bulguların olmaması geniş şantın olmadığını ekarte ettirmez (3).

Renkli doppler ile birlikte yapılan ekokardiyografi duktusun açıklığını, çapını ve şantın yönünü değerlendirmekte kullanılır. Klinik olarak anlamlı PDA demek, kalpte önemli miktarda yüklenme yapan, kompanse edici mekanizmaların yetersiz kaldığı, PDA üzerinden soldan sağa şantın olduğu ve sistemik hipoperfüzyon yapan

durumdur. Renkli doppler ile ölçülen duktus çapı 1500 gram altında doğan bebeklerde 1.5 mm altında ise şant genellikle anlamsızdır. Eğer 1.5 mm üzerine çıkarsa hemodinamik olarak anlamlı hale gelir. Çap 2 mm üzerinde çıktığında genellikle pulmoner kan akımı sistemik akımın iki katına çıkmış demektir (12). Otuz haftadan küçük bebeklerde doğum sonrası 5. saatte duktus çapı 1.5 mm üzerinde ise HAPDA % 90 oranında görülmektedir. Bu nedenle erken dönemde tedavi verilmesi ile gereksiz cerrahi kapatma ameliyatları yapılmasının önlenebileceği düşünülmektedir (13). M-Mode ekokardiyografide sol atriyum çapının aort kökü çapına oranının (LA:AO) 1.4 ve üzeri olması anlamlı olarak duktal şanti gösteren bir parametre olarak kullanılmaktadır (4).

Serum B tip natriüretik peptid (BNP) düzeyi HAPDA'nın belirlenmesinde olası bir gösterge olarak denenmiştir ancak eşik değerleri arasında değişkenlik olması nedeniyle özgüllüğü düşüktür. Bu nedenle rutin klinik kullanımı uygun değildir (12).

2.7. Patent duktus arteriozus tedavisi

Doğumdan sonra fazla sıvı verilmesinden kaçınarak yüklenme ve semptomatik klinik önlenmeye çalışılır. Bazı merkezler sıvı kısıtlaması önermektedir. Fazla sıvı verilmesi duktus oranını artırdığı gösterilmiştir (10). Sıvı kısıtlamasının duktus kapanmasına katkı sağladığına dair kesin bir çalışma yoktur (13). Sıvı kısıtlaması nedeniyle elektrolit bozuklukları, dehidratasyon ve yetersiz kalori verilmesi riski artmaktadır. PDA 'lu bebeklerde miyokard fonksiyonları azalmış olduğu için dijital kullanımından fayda görmediği gösterilmiştir (9).

Patent duktus arteriozuslu bebeklerde ekspiryum sonu pozitif basınç uygulanması (PEEP) solunumu destekler ve soldan sağa şantın derecesini azaltarak elektif sistemik kan akımına yardımcı olur (6).

Hematokrit değerinin düşük olması pulmoner direnci azaltarak soldan sağa şanti artırır. Bu nedenle PDA' lı bebeklerde hematokrit değerlerinin yüksek olması istenir (10).

Hemodinamik anlamlı PDA dışındaki PDA' larda tedavi endikasyonu yoktur. Destekleyici yaklaşımlar aslında bu hastalarda sıvı yüklenmesi vs. gibi uygulamalar ile spontan kapanma ihtimalini riske etmemek için kullanılır (8).

Tedavide esas sıkıntılı durum 30 hafta altında ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde dahi hangi hastada HAPDA' nın olacağını, hangisinin spontan kapanabileceğini öngörememektir. Yapılan bir indometazin çalışmasında 500-999 gr arası doğan bebeklerin %50'sinde hemodinamik anlamlı PDA olmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte özellikle 28 hafta üzerinde doğan bebeklerde spontan kapanma oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir (14).

PDA saptandıktan sonra ya da klinik olarak şüphelenilen hastalara yaklaşım ile ilgili bir görüş birliği yoktur. En uygun tedavinin ne olduğu ve ne zaman olduğunu kesinleştiren bir çalışma henüz gösterilmemiştir. İlk 12 saatte verilen medikal tedavi profilaksi olarak kabul görmektedir. İlk 12 saatte uygulanan indometazinin intraventriküler hemorajide belirgin azaltma sağladığı görülmüştür. Ancak İVH azalması bebeklerde uzun dönem nörogelişimle korele değildir. Bunun birlikte profilaktik indometazin oksijen ihtiyacını ve surfaktan dozunu artırmaktadır. Diğer morbiditeler üzerine de fark yaratmadığı bildirilmiştir (14).

Cerrahi olarak ligasyon yapmanın medikal tedaviden daha iyi bir yaklaşım olduğunu destekleyen bir çalışma yoktur. Aksine erken cerrahi ligasyonun BPD riskini artırdığı ve uzun dönem nörogelişimi bozduğu bildirilmiştir. Ayrıca cerrahi tedavi o klinikte cerrahi yapabilecek bir ekibe ve deneyime bağımlıdır. Çoğu klinikte cerrahi tedavi medikal yollarla yapılan tedaviden fayda görmeyen bebeklerin duktus tedavisi için uygulanmaktadır (13). Cerrahi tedavinin tüm medikal tedavi alternatifleri tükendikten sonra en erken postnatal 3-4. Haftada yapılması önerilmektedir (14).

İndometazin preterm bebeklerde PDA' nın kapatılması için kullanılmış ilk ilaçtır. Patent duktus arteriozus kapatılmasında gerektiğinde 3 kür verilmesi koşuluyla % 90 başarı oranı görülmüştür (4). Matür bebeklerde ve tedaviye geç başlanan bebeklerde başarı oranı azalmaktadır. Oligüri, hiponatremi, gastrointestinal kanama ve organların kanlanması gibi yan etkileri vardır.

Metaanalizler sonucunda bu yan etkilere bağlı olarak mortalite, BPD, NEK, prematüre retinopatisi (ROP) miktarının artmadığı bildirilmiştir. Yine de ibuprofen serebral, renal ve mezenterik kan akımını daha az etkilediğinden indometazin yerine tercih edilmektedir (15).

İbuprofen için önerilen tedavi dozu ilk gün 10 mg/kg'dan, sonraki iki gün 5 mg/kg'dan günde tek doz olacak şekilde oral veya intravenöz yolla toplam 3 gündür (14).

Patent duktus arteriozusun ne zaman tedavi edileceğı tartışmalı bir konudur.

Bu konuda üç yaklaşım vardır:

- i. Tedaviye PDA belirtileri ortaya çıkınca başlamak
- ii. Tedaviye PDA belirtileri ortaya çıkmadan başlamak
- iii. Profilaktik tedavi başlamak

Tedaviye PDA belirtileri ortaya çıkınca başlamak en sık uygulanan yöntemdir. Bu yöntemin kronik akciğer hastalığı gelişme riskine veya mortalite üzerine bir etkisi gösterilmemiştir. Patent duktus arteriozusun kendiliğinden kapanmasını bir süre beklemenin uzun dönem etkilenim açısından mortalite üzerine bir fark yaratmadığı gösterilmiştir (9).

2.8. Yenidoğan bebeklerde oksijenizasyon değerlendirilmesi

Yenidoğanlarda hem hipoksi hem de hiperoksi zararlı etkileri nedeniyle çok önemlidir. Doku oksijenizasyon durumu hakkında bilgi edinmek önemlidir. Oksijenin fazla kullanılması düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ROP ve BPD' ye neden olur. Oksijen yetersizliği ise nörogelişimsel sorunlardan ölüme kadar bir yelpazede soruna neden olabilir. Doku oksijenizasyonu ile ilgili kararlar genellikle arter kan gazı sonucu ile değerlendirilir. Arterden örnek almanın pratikteki zorlukları ve komplikasyon riski nedeniyle venöz oksijen ölçümleri kullanılması önerilmiştir (3).

Respiratuvar distres sendromu nedeniyle mekanik ventilasyon uygulanan, umbilikal arter ve vena cava süperiora kateterizasyonu yapılmış, ilk 72 saatindeki 18

bebekle yapılan bir çalışmada ortalama SvO₂ % 83,3 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada santral venöz kateterizasyon ile yapılan ölçümler ile vücudun ihtiyaç duyduğu oksijeni göstermede umbilikal arteriyel ölçümün korele olduğu gösterilmiştir (4).

Yenidoğan hayvan çalışmasında sağ atriyumdan SvO₂ ölçümünün, havayolu basıncı ölçme ve oksijen taşınması üzerine olan değerlendirmenin, arteriyel katater ile yapılan ölçümler ile korele olduğu gösterilmiştir (5).

Venöz oksijen satürasyonu için en doğru kan alma yeri pulmoner arter ya da sağ atriyum kateterizasyonudur. Bu yöntem yenidoğanlarda uygulaması çok zor ve işlem tehlikeli olduğu için rutin olarak kullanılmaz. Erişkinlerden farklı olarak yenidoğanlarda şantlardan dolayı oksijen satürasyonu ölçümünün bu bölgelerden yapılması sağlıklı sonuç almayı engeller. Ucu inferior vena cavaya yerleştirilen umbilikal ven katateri santral venöz oksijenizasyon değerlendirilmesine olanak tanır. Bu yöntemle venöz oksijenizasyon ölçümü basit ve güvenilir bir yoldur. Ayrıca şantlardan etkilenmemesi önemli bir avantajdır (7).

2.9. Şant indeksi ve Fraksiyone Oksijen Ekstraksiyonu

Şant indeksi venoarterial karışımın derecesini belirlemede kullanılan bir indekstir (5). İndeks ilk olarak portal hipertansiyonlu olgularda venoarteriyel karışımın derecesi hakkında fikir sahibi olabilmek için kullanılmıştır (15). Yapakçı ve arkadaşları (1) HAPDA' sını olan prematürelere Şİ' nin yükseldiğini göstermişlerdir.

Venöz karışım (venöz admixture) olağan dışı yollarla pulmoner venöz alana yönlendirilen oksijenize edilmemiş kan ile alveol distalindeki oksijenlenmiş kanın karışımının bir sonucudur. Bu olağandışı yollarla pulmoner venöz alana yönlendiriliş; 1) anatomik şantlar ve 2) şant benzeri etkilerin sonucu ortaya çıkar (13).

Anatomik şantlar;

1. Plevral, tebesian ve bronşiyal venlere bağlı normal şantlar aracılığı ile sistemik venöz kan akciğerleri bypass ederek pulmoner venlere buradan da sol atriyuma ulaşır. Bu kardiyak outputun yaklaşık %2-3' üne denk gelir.
2. Akciğer fistülleri, vasküler akciğer tümörleri, atriyal veya ventriküler septal defektler, ve alveolar sıvı birikimi konsolidasyon ve kollapsın neden olduğu pulmoner kapiller şantlar dolayısı ile ortaya çıkan anormal sağdan sola şantlar.
3. Her iki maddede sayılan şantların toplamı "mutlak" veya "gerçek şant" olarak anılır. Çünkü bu kan alveolleri bypass etmektedir. Sağlıklı bir kişide yalnızca birinci maddede sayılan şantlar önemlidir (13).

Şant benzeri etkiler;

Perfüzyon – ventilasyon dengesinin uyumsuzluğu. Örneğin perfüzyon ventilasyondan fazla ise bu durum hemoglobin saturasyonunun <%100 olmasına neden olur. Buna en çok hipovekilasyon, aşırı hızlı pulmoner kapiller kan akımı ve bronkokonstrüksiyon ve müküs tıkaçı nedeniyle etkilenmiş bronş-bronşiollerdeki azalmış hava akımı (artmış direnç) neden olur.

Sonuç olarak venöz karışım (venöz admixture) yukarıdakilerin tümünün toplamıdır (13).

Geniş PDA'nın prematürelde akciğer ödemeine sebep olduğu bilinmektedir. HAPDA'sı olan prematürelde alveolar sıvı birikimi ve aşırı hızlı pulmoner kapiller kan akımı venoarteriel karışımı artırarak sant indeksini etkiliyor olabilir (10).

Şant indeksi $100 \times \frac{(100 - SaO_2)}{(100 - SvO_2)}$ formülü ile hesaplanır (4). Şant indeks değeri ile parsiyel oksijen basıncı değeri birbirine ters orantılı olarak değişir (1). Hooven ve arkadaşları oda havası soluyan prematüre bebeklerde ortalama Şİ' ni %24 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada 5. persantil %7, 95. persantil %56 olarak hesaplanmıştır (5).

Fraksiyone Oksijen Ekstraksiyonu (FOE), $(SaO_2 - SvO_2) / SaO_2$ formülü ile hesaplanır (4). Dokuya taşınan oksijen miktarı ve dokuların tükettiği oksijen arasındaki dengeyi değerlendirmek için kullanılır. Dokuların tükettiği oksijen değeri hücresel düzeydeki metabolizmayı idame ettirebildiği müddetçe dokulara taşınan

oksijenin miktarından etkilenmez. Eğer hüresel metabolizmayı idame ettirecek düzeyde oksijen sunumu yoksa dokunun oksijen tüketme kapasitesi artırılarak FOE dengesi sağlanmaya çalışılır (5). Sistemik venlerdeki oksijen saturasyonu doku hipoksisi hakkında değerli bilgiler verir. Tablo 4.1.' de venöz oksijen saturasyonu düzeyinin sağladığı bilgiler özetlenmiştir.

Franskiyone oksijen ekstraksiyonu dengesinin sağlanamadığı diğer durum dokuların oksijeni kullanma kapasitesinin azalmasıdır (5). Kendilerine sunulan oksijen dokular tarafından kullanılmadığında SvO₂ yüksek olarak kalır ve buna bağlı Şi yüksek olarak bulunur.

Tablo 4.1. Venöz oksijen saturasyonunun sınırları	
SVO₂ Düzeyi	Sonuç
SvO ₂ >%75	Normal oksijen tutulumu Sağlanabilen oksijen > Gereksinim duyulan oksijen
%75>SvO ₂ >%50	Oksijen tutulumunun telafi edilmesi Oksijen gereksiniminin artması/sağlanabilen oksijenin azalması
%50>SvO ₂ >%30	Oksijen tutulumunun bitmesi Laktik asidozun baslangıcı Sağlanabilen oksijen < Gereksinim duyulan oksijen
%30>SvO ₂ >%25	Ağır laktik asidoz
SvO ₂ <%25	Hücre ölümü
SVO ₂ : Venöz oksijen saturasyonu	

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Eylül-2016 ile Ocak-2018 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışma konusu, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca değerlendirildi ve etik kurulun 24.10.2016 tarih ve 6 sayılı oturumunun 4 numaralı kararı ile tez çalışması olarak kabul edildi.

Çalışmaya Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde doğum ağırlığı ≤ 1500 gram ve/veya gestasyonel doğum haftası < 30 hafta olan, hastanemizde doğup yatırılarak izlenen, klinik olarak umbilikal arter ve ven kateteri takılması endikasyonu olan bebekler dahil edildi. Hastaların velisinden ya da yasal vasisinden bilgilendirilmiş onam alındı.

Umbilikal arter kateterizasyonu için 3,5 G katater kullanıldı. Katater yerleşim uzunluğu için $3 \times \text{vücut ağırlığı (kg)} + 9$ formülü kullanıldı. Üst seviye T10 olacak şekilde yerleştirme işlemi uygulandı. Katater yeri işlem sonrası ön arka akciğer ve batın filmi ile teyit edildi.

Umbilikal ven kataterizasyonu için 3,5 G katater kullanıldı. Katater uzunluğu için $(3 \times \text{Ağırlık (kg)} + 9) / 2 + 1$ formülü kullanıldı. Alt seviye L3 olacak şekilde yerleştirme işlemi uygulandı. Katater yeri işlem sonrası çekilen ön arka akciğer ve batın filmi ile teyit edildi. Umbilikal katateri tedavi süresi içinde tıkanan ya da kataterinden kan gelmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Her iki katater takıldıktan, yerleri tespit edildikten ve hastalar stabilize edildikten sonra hastalardan ilk 48 saat içinde ve ilk kür medikal tedavi bittikten sonraki 24 saat içinde arter ve ven kataterlerinden eş zamanlı kan gazı ölçümü için kan örneği alındı. Kan gazlarının alınması ile eş zamanlı olarak hastalara ekokardiyografik değerlendirme yapıldı.

Ekokardiyografik değerlendirmede duktus arteriosus çapının > 1.5 mm, ekokardiyografide pulmoner hipertansiyon paterni, büyüyen (*growing*) patern veya pulsatil patern şeklinde akım alınması, sol atriyum/aort kökü oranının $> 1,4$ olması durumları HAPDA olarak değerlendirildi (14). Bu değerlendirmede hastaların hemodinamik durumu hakkında bilgi verecek klinik verilerde göz önüne alınmıştı.

Kan gazı ölçümü için heparin ile yıkanmış iki ayrı 2 ml' lik enjektöre 0.5 ml kan örneği alındı.

Kan gazı analizleri "Gem Premier 3000 Blood Gas/Electrolyte Analyzer Model 5700" ile yapıldı.

Kan gazı alınırken hastanın sakin ve stabil olmasına dikkat edildi. Acil durumlar haricinde çalışma saatleri haricinde hastalardan ek kan örneği alınmamasına özen gösterildi.

Şant indeksi hesaplanmasında $100 \times \left\{ \frac{100 - SaO_2}{100 - SvO_2} \right\}$ formülü kullanıldı (4). Formülden çıkan sonuç yüzde olarak kullanıldı. Değer aralıkları 0 ile 100 arasında belirlendi.

Her hastanın adı soyadı, dosya numarası, gebelik yaşı, doğum ağırlığı, cinsiyeti, üfürüm olup olmadığı, tansiyon değerleri, ventilatör ihtiyacı olup olmadığı, yeterli oksijenizasyon için gerekli minimum FiO_2 değeri not edildi.

Değerlendirme sonucunda HAPDA saptanan bebeklere tedavi olarak ilk gün için 10 mg/kg'den, sonraki iki gün için 5 mg/kg'den günde tek doz olacak şekilde ibuprofen tedavisi oral ya da intravenöz olarak toplam üç doz verildi. Üçüncü doz verildikten sonraki 24 saat içinde duktus açıklığı ekokardiyografi ile yeniden değerlendirildi (10).

İstatistik analiz

İstatistiksel analiz için "SPSS 20.0 for Windows" paket programı kullanıldı. Her bir gruptaki vaka sayısının azlığı nedeniyle duktus tedavisi alan ve almayan gruplarda ortalamalar arasındaki farkın anlamlılığı nonparametrik testler kullanılarak hesaplandı. Parametreler arasındaki korelasyon araştırılırken Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Şant indeksi üzerine HAPDA varlığının ve FiO_2 değerinin etkisi araştırılırken lineer regresyon analizi kullanıldı.

$P < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 60 hasta dahil edildi. Hastaların tümünün doğum ağırlığı 1500 gramın altında olup 35' inin (%58) gestasyon yaşı 30 haftanın altında, kalan 25 (%42) hastanın gestasyon yaşı ise 30 hafta ve üzerindeydi. Tüm hastaların 29'u (% 48,3) kız, 31'i (% 51,7) erkek idi. Hastaların demografik verileri Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Hastaların ilk 48 saat sonunda HAPDA saptanan 33'üne (%55) PDA'nın medikal yolla kapatılması amacıyla tedavi verildi. Yirmi yedi (%45) hastada PDA saptanmadı ve bu hastalar kontrol grubunu oluşturdu.

Tedavi alan 33 hastanın 17'sinde (%51) ilk kür medikal tedavi tamamlandıktan sonraki 24 saat içinde yapılan ekokardiyografik değerlendirmede duktus arteriozusun açık olduğu saptandı. Kalan 16'sında (%49) duktus arteriozus kapanmıştı.

İlk kür medikal tedaviden sonraki 24 saat içinde yapılan ekokardiyografik değerlendirmede duktusu açık olan 17 hastaya 2. kür tedavi uygulandığında 16 (%95) hastada duktus kapandı. Duktusun açık kaldığı son hasta 3. kür tedaviye de cevapsız kalınca PDA cerrahi yolla kapatıldı.

Hemodinamik anlamlı PDA saptanmış olan 33 hastada ortalama FOE değeri $0,11 \pm 0,09$ olarak bulundu. Duktus arteriozus kapanmış olan 27 hastanın ortalama FOE değeri $0,07 \pm 0,08$ olarak bulundu.

Hemodinamik anlamlı PDA olarak kabul edilen 33 hastanın \dot{S}_i değeri ortalaması $\%45,6 \pm 28,65$ olarak bulundu. Duktus arteriozus olmayan 27 hastanın \dot{S}_i değeri ortalaması $\%43,9 \pm 23,91$ olarak bulundu. Hemodinamik anlamlı PDA saptanan hastaların ortalama \dot{S}_i , HAPDA olmayan hastaların ortalama \dot{S}_i ' den istatistiksel olarak farklı değildi ($p=0,94$). Hastaların klinik verileri Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tüm hastalarda FOE ile \dot{S}_i arasında anlamlı negatif korelasyon vardı (Pearson korelasyon= $-0,493$, $P<0,001$).

Tüm hastalarda \dot{S}_i ile FiO_2 ihtiyacı arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı (Pearson korelasyon= $-0,287$, $P=0,026$).

Tüm hastalarda FOE ile FiO_2 ihtiyacı arasında korelasyon saptanmadı (Pearson korelasyon= $0,083$, $P=0,530$).

Tablo 4.2. Hastaların demografik verileri				
	n	%		
Cinsiyet				
Kız	42	70		
Erkek	18	30		
Mekanik ventilasyon modu				
Yok	13	21,6		
CPAP	32	53,4		
SIMV	15	25,0		
>30 hafta	19	31,6		
≤30 hafta	41	68,4		
Hemodinamik anlamlı PDA				
Var	33	55		
Yok	27	45		
	Ort	SD	Min	Mak
Gestasyon yaşı (hafta)	28,9	2,6	24	35
Doğum Ağırlığı (gr)	1069,17	268,118	540	1500
CPAP: Non invaziv pozitif basınçlı ventilasyon, SIMV: senkronize invaziv mekanik ventilasyon				

Lineer regresyon analizi $\dot{S}i$ üzerine PDA varlığının etkisi olmadığını gösterirken ($t=-0,800$, $P= 0,427$) FiO_2 'nin anlamlı derecede etkili olduğunu gösterdi ($t=2,392$, $P=0,020$).

Patent duktus arteriozus saptanmayan hastaların ($n=27$) ilk kan örnekleri ve 72. saatten sonraki gün içerisinde kan örnekleri (HAPDA olan hastaların kan örneklerinin alımları ile eş zamanlı olarak) alındığındaki ortalama FiO_2 ihtiyaçları ve hesaplanan $\dot{S}i$ ortalamaları Tablo 4.3'de verildi. İkinci örnekler alındığında hastaların ortalama FiO_2 ihtiyacının ve hesaplanan ortalama $\dot{S}i$ değerinin anlamlı derecede düştüğü (sırasıyla $p=0,07$ ve $p<0,001$) saptandı.

Tablo 4.3. PDA'sı olan ve olmayan hastaların hemodinamik verileri					
	PDA var		PDA yok		p
	Ort±SD	Min-Mak	Ort±SD	Min-Mak	
Gestasyon yaşı (hafta)	27,55±2,181	24-32	30,63±2,09	27-35	0,000
Doğum Ağırlığı (gr)	947,58±254,399	540-1500	1217,78±204,391	680-1460	0,000
FİO2 ihtiyacı	35,39±12,73	21-70	25,30±7,03	21-40	0,000
Arter O2 saturasyonu (AO ₂ S)	92,18±11,37	36-100	95,85±3,37	86-100	0,114
Ven O2saturasyonu (VO₂S)	82,09±14,71	29-98	89,15±9,29	56-98	0,035
AO ₂ S-VO ₂ S	10,09±9,10	0-36	6,70±7,80	0-38	0,062
FOE	0,11±0,09	0-0,036	0,07±0,082	0,001-0,4	0,05
Şİ	45,68±28,65	0-100	43,90±23,91	0-97,36	0,94
Sol atriyum/Aorta	1,10±0,30	1-2	1±0	1-1	0,12

Şİ: şant indeksi, FiO₂ : İnspire edilen havadaki oksijen fraksiyonu, AO₂S: arter oksijen saturasyonu, VO₂S: ven oksijen saturasyonu, FOE: Fraksiyone oksijen ekstraksiyonu

Tablo 4.4. Patent duktus arteriozus saptanmayan hastaların (n=27) ilk kan örnekleri ve 72. saatten sonraki gün içerisinde kan örnekleri alındığındaki FiO2 ihtiyaçları ve hesaplanan şant indeksi değerleri					
	İlk örneklem zamanı		İkinci örneklem zamanı		p
	Ort±SD	Min-Mak	Ort±SD	Min-Mak	
FiO2	25,30±7,03	21-40	21,48±1,86	21-30	0,007
Şant indeksi	43,90±23,91	0-97,36	18,79±21,73	0-91,89	0,000

FiO₂ : İnspire edilen havadaki oksijen fraksiyonu

5. TARTIŞMA

Prematürite önemli sağlık sorunlarını birlikte getiren klinik bir sorundur. Prematüre bebeklerin sıklıkla karşılaştıkları sorunlardan biri duktus arteriozusun kapanmaması veya kapanan duktusun tekrar açılmasıdır (3). Duktal şant pulmoner dolaşımında önemli bir yük oluşturarak hemodinaminin bozulmasına ve prematürenin ciddi sorunlarla karşılaşmasına yol açar (16). Prematürelere açık olan duktusun kendiliğinden kapanma ihtimali olduğundan duktusu açık olan hangi prematürelere tedavi verilmesi gerektiği konusu halen tartışmalıdır. Bununla birlikte postnatal 48-72. Saatte halen klinik ve ekokardiyografik olarak HAPDA saptanan prematüre bebeklere PDA'nın kapatılmasına yönelik ibuprofen tedavisi ve seçilmiş hastalarda parasetamol verilmesi önerilen bir tedavi haline gelmiştir (14).

HAPDA tanısı konulması konusunda farklı öneriler mevcuttur. Bazı ünitelerde klinik veriler (Dolaşım bozukluğu, kapiller geri dolum zamanı uzaması, septik görünüm, hipotansiyon, desatürasyon) ışığında yapılan Ekokardiyografik değerlendirmede duktus arteriozus çapının >1.5 mm, ekokardiyografide pulmoner hipertansiyon paterni, büyüyen (growing) patern veya pulsatil patern şeklinde akım alınması, sol atriyum/aort kökü oranının >1.4 olması durumları saptanması halinde tedavi önerilmektedir (14). Buna karşın bazı kliniklerde prematürenin gestasyon yaşına bağlı olarak farklı postnatal saatlerde rutin ekokardiyografik inceleme yapıp önemli sol-sağ şantı olanların tedavi edilmesi yoluna gidilmektedir. Kliniğimizde doğum ağırlığı 1000 gr altında olan prematürelere postnatal 48. saatte ekokardiyografik inceleme yapıp HAPDA saptananlara tedavi verilmekte olup, doğum ağırlığı 1000 gramın üzerinde olan bebeklerde PDA düşündürecek semptomların gözlenmesi halinde ekokardiyografik inceleme yapıldıktan sonra HAPDA saptanması halinde tedavi edilmektedir.

Günümüzde yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin bir çoğunda ekokardiyografik değerlendirme kolaylıkla ulaşılabilir bir inceleme haline gelmiş olmakla birlikte, ülkemizde bir kısım merkezlerde ekokardiyografi imkanı mevcut değildir. Bu durumlarda HAPDA tanısı koymakta daha çok klinik veriler kullanılmaktadır. Yapakçı ve arkadaşlarının (1) çalışması bu anlamda klinisyenlere

yeni bir olanak sunmaktadır. Hesaplanan ortalama Şİ, HAPDA'sı olan prematürlerde olmayanlardan anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve bu bulgu HAPDA ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada dikkatimizi çeken önemli bir konu Şİ' nin postnatal ortalama 30 dak. -6 saat arasında hesaplanmış olmasına rağmen HAPDA tanısının izleyen ilk 72 saat içinde konulmuş olmasıdır. Kan örneği ile HAPDA saptanması arasındaki bu uzun süre, doğum sonrası adaptasyon sırasında bir çok etkenle karşılaşan bir prematüre için oldukça uzun bir süredir. Bebek bu sürede şant indeksinin hesaplanmasında kullanılan parametreleri ciddi şekilde etkileyen değişik durumlarla karşılaşmaktadır (10). Bu nedenle konunun daha detaylı incelenmesinin uygun olacağı düşünülmüş ve çalışmamız planlanmıştır.

Şant indeksi ilk olarak portal –kaval sistemden pulmoner venlere olan direk bağlantılar nedeniyle venöz sistemden arteriyel sisteme olan karışımın (venöz admixture) derecesini ifade etmek için kullanılmıştır (13).

Venöz karışım (venöz admixture) olağandışı yollarla pulmoner venöz alana yönlendirilen oksijenize edilmemiş kan ile alveol distalindeki oksijenlenmiş kanın karışımının bir sonucudur. Bu olağandışı yollarla pulmoner venöz alana yönlendiriliş; 1) anatomik şantlar ve 2) şant benzeri etkilerin sonucu ortaya çıkar (13).

Anatomik şantlar;

1.Plevral, tebesian ve bronşiyal venlere bağlı normal şantlar aracılığı ile sistemik venöz kan akciğerleri bypass ederek pulmoner venlere buradan da sol atriyuma ulaşır. Bu kardiyak outputun yaklaşık %2-3'üne denk gelir.

2.Akciğer fistülleri, vasküler akciğer tümörleri, atriyal veya ventriküler septal defektler, ve alveolar sıvı birikimi konsolidasyon ve kollapsın neden olduğu pulmoner kapiller şantlar dolayısı ile ortaya çıkan anormal sağdan sola şantlar.

3.Her iki maddede sayılan şantların toplamı "mutlak" veya "gerçek şant" olarak anılır. Çünkü bu kan alveolleri bypass etmektedir. Sağlıklı bir kişide yalnızca birinci maddede sayılan şantlar önemlidir (13).

Şant benzeri etkiler;

Perfüzyon – ventilasyon dengesinin bozulması; örneğin perfüzyon ventilasyondan fazla ise bu durum hemoglobin saturasyonunun <100 olmasına neden olur. Buna en çok hipoventilasyon, aşırı hızlı pulmoner kapiller kan akımı ve bronkokonstrüksiyon ve müküs tıkaçı nedeniyle etkilenmiş bronş-bronşiollerdeki azalmış hava akımı (artmış direnç) neden olur.

Sonuç olarak venöz karışım (venöz admixture) yukarıdakilerin tümünün toplamıdır (13).

Geniş PDA'nın prematürelde akciğer ödemeine sebep olduğu bilinmektedir. HAPDA'sı olan prematürelde alveolar sıvı birikimi ve aşırı hızlı pulmoner kapiller kan akımı venoarteriel karışımı artırarak \dot{V}_I 'yi etkiliyor olabilir (4).

Prematürelde metabolik ve anatomik yapının immatür oluşu, FiO_2 ihtiyacının yüksek olması, sepsis, solunum desteği ihtiyacı, hipotansiyon, pulmoner patolojiler gibi hemodinamiyi etkileyecek bir çok faktör gözlenir. Bu faktörler şant indeksi hesaplamasında kullanılan parametreleri etkileyebilecek karakterdedirler (10). Yapakçı ve arkadaşları (1) HAPDA'nın \dot{V}_I 'yi etkiliyor olabileceği tezi ile prematüre bebeklerde \dot{V}_I 'nin nasıl etkilendiğini araştırmışlardır. Bu çalışma konu ile ilgili literatürdeki tek çalışmadır. Çalışma sonucunda \dot{V}_I 'nin HAPDA saptanan prematürelde PDA saptanmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuş ve \dot{V}_I 'nin HAPDA'nın erken tanısında kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda HAPDA saptanan olgularda PDA saptandığında hesaplanan ortalama \dot{V}_I değeri ile aynı değerlendirme zamanında PDA saptanmayan olgularda hesaplanan değer arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Buna karşın HAPDA saptanan bebeklerin ortalama FiO_2 değerleri PDA olmayanlardan anlamlı derecede yüksek idi. Lineer regresyon analizi \dot{V}_I üzerine PDA varlığının etkisi olmadığını gösterirken, FiO_2 'nin \dot{V}_I 'yi anlamlı derecede etkilediğini gösterdi. Ayrıca FiO_2 değeri ile \dot{V}_I arasında pozitif anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı.

Yapakçı ve arkadaşları (Şİ aralığı %45,5 - %80,5) (1) çalışma verilerini Hoven ve arkadaşları (Şİ aralığı %7- %53) (5) ve Schulze ve arkadaşlarının (Şİ aralığı %6- %49) (9) verileri ile karşılaştırdıklarında buldukları değerlerin daha yüksek olduğuna dikkat çekmiş ve bunun kendi çalışmalarında kan örneklerinin belirgin şekilde postnatal erken yaşta alınmış olmasına bağlamıştır. Yapakçı ve arkadaşları (1) post natal ilk 6 saat içinde, Hoven ve arkadaşları (5) post natal 2-11 günler arasında, Schulze ve arkadaşları (9) post natal 12-96 saatleri arasında alınan Şİ hesaplamışlardır. Bu durumda şu soru gündeme gelmektedir; postnatal yaş Şİ değerini etkilemekte midir? Bu konuyu araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Bu etkiyi test etmek amacıyla ilk değerlendirmede PDA bulgusu saptanmayan hastaların ilk değerlendirme sırasında (ilk 48 saat) hesaplanan ortalama Şİ değerinin 72-96. saatler arasında hesaplanan değerlendirme ile karşılaştırılmasının uygun olacağı sonucuna varıldı. Yapılan karşılaştırmada ilk değerlendirmede prematürelere ortalama FiO2 ihtiyaçlarının ve hesaplanan ortalama Şİ değerlerinin ikinci değerlendirmeye göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Bu bulgu Yapakçı ve arkadaşlarının (1) postnatal ilk 6 saat içinde hesaplanan Şİ değerini postnatal 72 saat içinde saptanan HAPDA ile ilişkilendirmelerinin doğru olmadığını düşündürmektedir. Çalışmamız postnatal yaşın Şİ üzerine anlamlı etkisi olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca FiO2 ile şant indeksi arasında anlamlı korelasyon saptanmış olması, çoğunluğu değişik ventilatör modlarında ve değişen oranlarda oksijen alan bu hastalarda FiO2 ihtiyacının Şİ'nin değerini hesaplamada dikkate alınması gerektiğine işaret etmektedir.

Sonuç olarak: Verilerimiz, şant indeksinin prematüre bebeklerde HAPDA'nın klinik belirteci olarak kullanılamayacağına, postnatal yaşın ve FiO2 ihtiyacının şant indeksi üzerine etkili olduğuna işaret etmektedir. Belirli bir postnatal yaş aralığında olan prematüre bebekler üzerinde yapılacak yeni çalışmalar ile şant indeksi üzerine etkili diğer faktörlerin araştırılması gerektiği düşünülmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Hemodinamik anlamlı PDA olan hastalarda gestasyon yaşı anlamlı olarak düşüktü.
2. Hemodinamik anlamlı PDA olan hastalarda doğum ağırlığı anlamlı olarak düşük bulundu.
3. Hemodinamik anlamlı PDA olan hastalarda FiO₂ ihtiyacı anlamlı olarak yüksek saptandı.
4. FOE ile PDA arasındaki anlamlı ilişki olarak tespit edilmedi.
5. Şİ üzerine PDA varlığının etkisinin olmadığı, FiO₂'nin anlamlı derecede etkili olduğu tespit edildi.
6. FOE ile Şİ arasında anlamlı negatif korelasyon vardı.
7. PDA saptanmayan prematüre bebeklerde ilk 48 saat ve 72-96. saatlerdeki alınan kan örnekleri karşılaştırıldığında, hastaların ortalama FiO₂ ihtiyacının ve hesaplanan ortalama Şİ değerinin anlamlı derecede düştüğü saptandı.
8. Postnatal yaş arttıkça Şİ' nin anlamlı şekilde azaldığı tespit edildi. Bu sonuç Şİ' nin PDA ile değil postnatal yaşla ilişkili olduğunu gösterdi.
9. Şant indeksini PDA'nın dışında venoarteriyel şant yapan anatomik ve anatomik benzeri etki yapan şantların da etkileyebileceği ve Şİ hesaplanırken bu etkenlerin gözönünde bulundurulması gerektiği kanaatine varıldı.
10. Şant indeksinin prematüre bebeklerde HAPDA'nın klinik belirteci olarak kullanılmasının doğru olmadığı sonucuna varıldı.
11. Belirli bir postnatal yaş aralığında olan prematüre bebekler üzerinde yapılacak yeni çalışmalar ile Şİ üzerine etkili diğer faktörlerin araştırılması gerektiği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Yapakçı E. "Shunt index' 'can be used to predict clinically significant patent ductus arteriosus in premature neonates in early post-natal life. *Cardiology in the Young* / Volume 24 / Issue 04 / August 2014, pp 605-609.
2. Plotz FB, Van Lingen RA, Bos AP. Venous oxygen measurements in the inferior vena cava in neonates with respiratory failure. *Crit Care* 1998; 2: 57–60.
3. Phillipos EZ, Robertson MA, Byrne PJ. Serial assessment of ductus arteriosus hemodynamics in hyaline membrane disease. *Pediatrics* 1996;98:1149-1153.
4. van der Hoeven MAHBM, Maertzdorf WJ, Blanco CE. Mixed venous oxygen saturation and biochemical parameters of hypoxia during progressive hypoxemia in 10- to 14-day-old piglets. *Pediatr Res* 1997;42:878-884.
5. Evans NJ, Kluckow M. Early significant ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child* 1996;75:F183- F186.
6. Plotz FB, van Lingen RA, Bos AP. Venous oxygen measurements in the inferior vena cava in neonates with respiratory failure. *Crit Care* 1998;2:57-60.
7. Schulze A, Whyte RK, Clifton Way R, Sinclair JC. Effect of the arterial oxygenation level on cardiac output, oxygen extraction and oxygen consumption in low birth weight infants receiving mechanical ventilation. *J Pediatr* 1995;126:777-784.
8. Martin RJ, Sosenko I, Bancalari E. Respiratory problems. "Care of the High Risk Neonate (5th ed)" (Ed. Klaus MH, Fanaroff AA), WB Saunders, Philadelphia 2001;243-276.

9. Clyman RI, Mauray F, Roman C, Rudolph AM. PGE2 is a more potent vasodilator of the lamb ductus arteriosus than is either PGI2 or 6 keto PGF1alpha. *Prostaglandins* 1978;16:259-264.
10. Coceani F, Kelsey L, Ackerley C, Rabinovitch M, Gelboin H. Cytochrome P450 during ontogenic development: occurrence in the ductus arteriosus and other tissues. *Can J Physiol Pharmacol* 1994;72:217-226.
11. JARDINS Terry Des ve BURTON George, *Clinical Manifestations & Assessment of Respiratory Disease*, Elsevier, Illionis 2011, s.141
12. Writing group of the American Society of Echocardiography (ASE) in collaboration with the European Association of Echocardiography (EAE) and the Association for European Pediatric Cardiologists (AEPC). Targeted neonatal echocardiography in the neonatal intensive care unit: practice guidelines and recommendations for training. *Eur J Echocardiography* 2011; 12, 715–736.
13. Kresten Mellemgard, Sources of Venoarterial Admixture In Portal Hypertension, *Journal of Clinical Investigation* Vol. 42, No. 9, 1963
14. Benitz EW. Patent Ductus arteriosus in Martin JR, Fanaroff AA, Walsh MC, *Neonatal-Perinatal Medicine textbook*, 10 th Edition 2015, 1223-1229
15. Schmidt B, Davis P, Moddemann D et al. Long Term Effects of Indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-infants. *N Eng J Med*. 2001; 344: 1966-1972
16. Benitz WE. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis ? *J Perinatol*. 2010;30:241-252.

EKLER

EK-1 Hasta takip formu

Hasta adı :
Dosya numarası :
Doğum haftası :
Doğum ağırlığı :
Doğum şekli :
Cinsiyet :
Antenatalsteroid kullanımı :
Sürfaktan alımı :

ÖNCÜLLER	24. saat	İlk kürden sonraki 24. saat
GENEL DURUM		
PERİFERİK SİYANOZ		
KAPİLLER GERİ DÖNÜŞ ZAMANI		
NABİZ		
TANSİYON		
SOLUNUM SAYISI		
MEKANİK VENTİLATÖR DURUMU		
FİO2 İHTİYACI		
KARDİYAK ÜFÜRÜM VARLIĞI		
TELE'DE KARDİYOMEGALİ VARLIĞI		
PDA VARLIĞI		
TARİH / SAAT		
KAN GAZI ARTER		
KAN GAZI VEN		
ŞANT İNDEKSİ		