

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

**PATENT DUKTUS ARTERİYOZUSLU PREMATÜRELERDE
TEKRARLANAN ORAL İBUPROFEN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ
VE GÜVENİLİRLİĞİ**

Dr. İbrahim KARTAL

**Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Haşim OLGUN**

**Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2011**

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 28.04.2009 tarih ve 222 sayılı yazısı ile "**Patent duktus arteriyozuslu prematürelde tekrarlanan oral ibuprofen tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği**" adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. İbrahim KARTAL tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş ve 17.04.2009 tarih ve 3 nolu oturumunun 99 nolu kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür. Çalışma Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nca 17.06.2009 tarih ve 4 nolu oturumunun 38 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY	I
TEŞEKKÜR	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
TABLolar DİZİNİ.....	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prematürelilik ve Sorunları.....	3
2.2. Patent Duktus Arteriyozus.....	4
2.2.1. Giriş ve Genel Bilgiler	4
2.2.2. Etiyoloji ve İnsidans	5
2.2.3. Anatomi ve Histoloji.....	7
2.2.4. Ek Kardiyovasküler Patolojiler	9
2.2.5. Fizyoloji	10
2.2.6. Patofizyoloji.....	12
2.2.7. Klinik Tanı.....	15
2.2.7.1. Fizik Muayene	16
2.2.7.2. Elektrokardiyografi	16
2.2.7.3. Göğüs radyografisi.....	17
2.2.7.4. Ekokardiyografi	17
2.2.7.5. Kardiyak Kateterizasyon	17
2.2.7.6. Radionükleid Anjiyografi.....	18
2.2.7.7. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	18
2.2.8. Ayırıcı Tanı.....	19
2.2.9. Komplikasyonlar	21
2.2.9.1. Bakteriyel Endarterit	21
2.2.9.2. Anevrizma Gelişimi	21
2.2.9.3. Tekrarlayan Akciğer Enfeksiyonları.....	22
2.2.9.4. Pulmoner Vasküler Hastalık	22

2.2.9.5. Konjestif Kalp Yetersizliği.....	23
2.2.9.6. Mortalite	23
2.2.10. Tedavi	23
2.2.10.1. Medikal Destek Tedavisi.....	25
2.2.10.2. Medikal Farmakolojik Kapatma	26
2.2.10.3. Transkateter Girişimler.....	28
3. GEREÇ ve YÖNTEM	29
4. BULGULAR	31
5. TARTIşMA	38
6. SONUÇLAR	49
KAYNAKLAR	51

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana rehberlik eden ve tez danışmanım olan hocam Doç. Dr. Haşim Olgun'a, bilgileri ile bize yol gösteren Prof. Dr. Naci Ceviz ve Doç. Dr. Ayhan Taştekin hocam başta olmak üzere uzmanlık eğitimim süresince bilgilerinden yararlandığım tüm öğretim üyesi hocalarıma,

Sevgisini ve ilgisini her an hissettiğim, her ihtiyaç duyduğumda sığındığım, tezimin her aşamasında desteğiyle ve anlayışıyla yanımda olan sevgili eşim Betül'e, beni hep destekleyen canım aileme, birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan doktor arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline,

Teşekkürler...

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.** İbuprofen Tedavisi ile Tekrarlanan Kürlerde PDA'nın Kapanma Oranları34
- Şekil 2.** Patent Duktus Arteriyozus Tedavisi Alıp BPD Gelişen Hastaların Özellikleri. 45

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. PDA Etiyolojisi.....	7
Tablo 2. Ayrıcı Tanı Gereken Diğer Kardiyovasküler Patolojiler	20
Tablo 3. Tedavi Öncesi Komplikasyonlar	21
Tablo 4. PDA 'da Yaşa ve Ek Patolojilere Göre Tedavi Endikasyonları.....	24
Tablo 5. Tedavi Yöntemleri	25
Tablo 6. PDA kapatma tedavisinde uygulanan indometazin dozu	26
Tablo 7. Çalışmaya Dâhil Edilen Olgulara Ait Demografik Özellikler	31
Tablo 8. Çalışmaya dâhil edilen Olgulara Ait Klinik Özellikler.....	32
Tablo 9. Tek Kür ve Çoklu Kür İbuprofen Tedavisi Alan PDA'lı Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması	34
Tablo 10. Cerrahi ve Kür Gruplarında EKO İstek Nedenleri Yönünden Olguların Dağılımı	36
Tablo 11. Kür Gruplarına Göre Ölüm Oranları.....	36

ÖZET

Patent duktus arteriyozuslu prematürelde tekrarlanan oral ibuprofen tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği.

Prematüre bebeklerde önemli derecede hemodinamik dengesizliğe yol açan patent duktus arteriyozus (PDA) tıbbi ya da cerrahi yöntemlerle tedavi edilebilse de her iki tedavi seçeneğinin seçimi konusunda günümüzde halen tartışmalar devam etmektedir ve yarar zarar ilişkisi üzerine görüş birliğine henüz varılamamıştır.

Çalışmamızın amacı, hemodinamik olarak önemli PDA saptanan prematüre bebeklerde enteral ibuprofenin duktus arteriyozusun kapanması üzerine etkinliğini ve yan etkilerini belirlemek, ibuprofen tedavisine cevap alınmadığında bu tedavinin tekrarlanması ile kaybedilen zamanda ortaya çıkabilecek olası PDA ilişkili komplikasyonların erken cerrahi ligasyonla önlenip önlenemeyeceği konusunda deneyimlerimizin aktarılmasıdır.

Çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Mart 2008 - Mayıs 2010 tarihleri arasında izlenen, klinik ve ekokardiyografik olarak PDA tanısı alan, hemodinamik olarak önemli (M-mod ekokardiyografi ile sol atriyum/aort kökü oranı >1.3 veya renkli Doppler ekokardiyografi ile duktal çap $>1.5\text{mm}$ olması) PDA'sı saptanıp duktus arteriyozusunun kapatılması için medikal tedavi verilmesi uygun görülen 37 hafta altındaki 100 bebeğin sonuçları retrospektif olarak incelendi. Kliniğimizde patent duktus arteriyozusun medikal yolla kapatılması için ibuprofenin ilk dozu 10 mg/kg olarak nazogastrik sonda ile uygulanır. Daha sonra 24 saat ara ile 5 mg/kg 'dan olmak üzere 2 doz daha enteral ibuprofen verilir (1 kür). Üçüncü doz verildikten sonraki ilk 24 saat içinde hastalar klinik ve ekokardiyografik olarak değerlendirilir. Tedavinin başarısız olduğu vakalara klinik ve laboratuvar durumları uygunsa 2. ve 3. kür tedavileri verilir.

Çalışmamızda olguların tamamında enteral ibuprofen tedavisi ile PDA kapanma oranı %88 olarak bulundu. Çalışmamızda tek kür ibuprofen tedavisi ile PDA kapanma oranı %71 olarak bulunurken iki kür tedavide %40 üç kür tedavi ile bu oran %35 idi.

Enteral ibuprofen tedavisi ile PDA'sı kapanmayan 11 hastanın duktus arteriyozusları cerrahi yolla kapatıldı.

Çalışmamızda nekrotizan enterokolit gelişme oranı %8 olarak bulundu. Tek kür tedavi ile PDA'sı kapatılan 67 hastanın on sekizinde (%26.9) bronkopulmoner displazi (BPD) gelişirken, çoklu kür tedavi ile PDA'sı kapatılan 27 hastanın on üçünde (%48.1) BPD gelişti. İki kür tedavi alan 13 hastanın altısında (%46) BPD gelişirken, üç kür tedavi alan 14 hastanın yedisinde (%50) BPD geliştiği tespit edildi.

Sonuç olarak; enteral ibuprofen tedavisi, hemodinamik olarak önemli PDA saptanan prematüre bebeklerde güvenle kullanılabilir, yan etkileri az, kolay ulaşılabilir, etkili bir uygulamadır. Enteral ibuprofene cevap alınamayan olguların duktus arteriyozusları, PDA komplikasyonlarından bebeklerin korunabilmesi için erken dönemde cerrahi yolla kapatılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Patent duktus arteriyozus, Prematüre, İbuprofen, Nekrotizan enterokolit, Bronkopulmoner displazi.

ABSTRACT

The effectivity and safety of repeated oral ibuprofen treatment in prematures with Patent Ductus Arteriosus .

Although patent ductus arteriosus (PDA) leading to significant hemodynamic changes in premature babies can be cured by means of medical or or surgical methods, debate about selection of the treatment method is stil ongoing, and there is not a consensus about the profit-damage relation.

The aim of this study is to determine the effectivity of enteral ibuprofen on PDA closure, and its adverse effects in premature babies with hemodynamically significant PDA, and to investigate whether PDA related complications that can occur as a result of the delayed time due to the repeated tratment courses can be prevented by earlier surgical ligation.

In our study, the medical records of the 100 preterm babies were evaluated retrospectively. They were followed in newborn intensive care unit of Ataturk University school of medicine between March 2008 and May 2010. All clinically and echocardiographically had hemodinamically significant (Left atrial/Aortic root ratio >1.3 or the narrowest diameter of the PDA shunt on color doppler echocardiography >1.5 mm) PDA. In all the gestational age was under 37 weeks and all babies were suitable for medical treatment. In oue clinic the preterm babies with with PDA are being treated by foolowing way; the first dose of ibuprofen is applied as 10 mg/kg by means of nasogastric catheter, then two consecutive doses of 5 mg/kg with 24 hour intervals (1 cure) are given. During the first 24 hours after the third dose, the patients are being evaluated clinically and echocardiographically again to evalute the response. If the treatment fails, the second and the third cure treatments are given if the laboratory and clinic status of the patients are suitable.

In our study, after all courses, the rate of PDA closing with enteral ibuprofen treatment was found as 88%. The rate was 71%, after first cure, 40% after second course and 35% after third course. In 11 patients PDA was closed by surgical ligation. The NEC frequency was 8% in our study. Among patients in whom the PDA closed after the first cure the BPD frequency was 26.9% (18/67), nevertheless it was 48.1%

(13/27) among patients in whom PDA closed after multiple courses. BPD frequency was 46% after second cure and 50% after third course.

In conclusion, in preterm babies with hemodynamically significant PDA, as an easy accessible and applicable agent the enteral ibuprofen is effective, and safe with little side effects. In case of treatment failure in order to prevent the complications that can be related to prolonged ductal patency earlier surgical ligation should be kept in mind.

Keywords: Patent ductus arteriosus, premature, ibuprofen, necrotizing enterocolitis, bronchopulmonary dysplasia.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Patent duktus arteriyozus (PDA) çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde oldukça sık görülen bir sorundur (1). Respiratuvar distres sendromlu bebeklerin %80'inde yaşamın ilk dört günü içinde duktus açıktır. Bunların yalnızca üçte birinde semptom verecek kadar yeterli büyüklükte PDA vardır (2,3). Patent duktus arteriyozus, soldan sağa şanta neden olarak intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit (NEK), kronik akciğer hastalığı (KAH) ve ölüm sıklığını artırabilir. Bu hastalarda duktus arteriyozus'un farmakolojik ya da cerrahi yolla kapatılması morbiditeyi önemli ölçüde azaltmaktadır (4,5).

İndometazinin PDA kapatılmasında kullanılabileceği ilk kez 1976 yılında bildirilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda hemodinamik olarak önemli PDA'larda indometazin verilmesinin, PDA'un kapanmasını sağlayarak solunum bulgularını düzelttiği ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (6,7). Erken dönemde indometazin verilerek veya cerrahi yolla duktus arteriyozusu kapatılan hastalarda kronik akciğer hastalığı görülme sıklığının, ventilatörde kalış süresinin ve oksijen ihtiyacının azaldığı da bildirilmiştir (7,8). Ayrıca perinatal bakımdaki düzelmelerin, antenatal dönemde kortikosteroid uygulamasının ve surfaktan tedavisinin de PDA insidansını azalttığı saptanmıştır (9,10).

İndometazin, farmakolojik etkisini esas olarak duktus açıklığını sağlayan PGE₂'nin sentezini inhibe ederek gösterir (11). Ancak önemli yan etkileri vardır. Serebral, gastrointestinal ve renal perfüzyonu bozar (10). Nekrotizan enterokolit, izole barsak perforasyonu, oligüri ve geçici renal yetmezlik indometazin kullanılan hastalarda karşılaşılan önemli yan etkilerdir (9). İndometazinin bu ciddi yan etkilerinden dolayı daha güvenli farmakolojik ajanların kullanılması gündeme gelmiştir.

Bir başka siklooksijenaz inhibitörü olan ibuprofen yeni kullanılmaya başlanan ilaçlardan biridir ve daha az serebral, renal ve mezenterik yan etkisi vardır (12). İbuprofenin serebral kan akımının otoregülasyonunu arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca hayvan deneylerinde ibuprofenin oksidatif stresi takiben nörolojik fonksiyonları koruduğu gösterilmiştir (13).

Bu çalışmanın amacı, hemodinamik olarak önemli PDA saptanan prematüre bebeklerde enteral ibuprofenin PDA'nın kapanması üzerine etkinliğini ve yan etkilerini belirlemek, ibuprofen tedavisine cevap alınmadığında bu tedavinin tekrarlanması ile kaybedilen zamanda ortaya çıkabilecek olası duktus arteriyozus ilişkili prematürite komplikasyonlarının erken cerrahi ligasyonla önlenip önlenemeyeceği konusunda deneyimlerimizin aktarılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prematürelilik ve Sorunları

Normal gebelik süresi annenin son adet kanamasının ilk gününden doğuma kadar geçen süredir. Bu süre 40 hafta olup, 38 ile 42 hafta arasında değişebilir. Yenidoğan bebekler gebelik haftasına göre preterm, term ve postterm olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Term ya da miadında doğan yenidoğanlar, bu süreyi tamamlayarak dünyaya gelmiş bebeklerdir.

Otuz sekiz gebelik haftasından (<37 hafta +6 gün) erken doğanlar preterm veya prematüre olarak, 42 haftayı tamamlayıp doğanlar ise postterm veya postmatür olarak kabul edilirler. Prematüreler gebelik yaşlarına ve doğum ağırlıklarına göre gruplara ayrılmaktadırlar: 24 ile 31 hafta arasında doğanlar ileri derecede prematüre, 32 ile 36 hafta arasında doğanlar orta derecede prematüre, 36 ile 37 hafta arasında doğanlar sınırda prematüredir.

Son yarım yüzyılda tıbbi ve teknolojik alanlardaki gelişmeler yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin kalitelerini artırmış ve yaşayabilirlik sınırlarının tartışıldığı pek çok preterm bebek yaşatılmaya başlanmıştır. Bu süre içinde tüm gebeliklerin %7-11'i olarak bildirilen preterm doğum oranlarında kayda değer bir azalma görülmemiştir. Hatta yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler nedeniyle çoğul gebelikler ve prematüre bebeklerin doğum oranı daha da artmıştır (14).

Bu gelişmeler, pretermliğin getirdiği ölüm ve hastalıkların daha dikkatli incelenmesini gerektirmektedir. Neonatolojideki hızlı gelişmelere rağmen prematüre bebekler ölüm ve hastalıklar açısından hala term bebeklere göre çok daha risklidir. Tüm perinatal komplikasyon ve ölümlerin %85'i preterm yenidoğanlarda gelişir. Türk Neonatoloji Derneği'nin 1999 yılında yapmış olduğu araştırmada ülkemizde perinatal ölüm hızı %39 bulunmuş ve bunun nedenleri arasında ikinci sıklıkta (%26) prematürelilik yer almıştır (15).

Preterm doğumun saptanabilen nedenleri arasında; fetal nedenler (fetal distres, çoğul gebelik, eritroblastosis fetalis, değişik nedenlerle hidrops), plasental nedenler (plasenta previa, plasenta dekolmanı), uterus ile ilgili nedenler (uterus anomalisi,

serviks yetersizliği), anne ile ilgili nedenler [preeklampsi, kronik hastalık, enfeksiyon (L.monocytogenes, B grubu streptokoklar, idrar yolu enfeksiyonu, koryoamniyonit)], madde kullanımı (kokain, sigara), sık doğum, anne yaşı (<16 ve >35), düşük sosyoekonomik kültür düzeyi yer alır. Diğer nedenler ise erken membran rüptürü, polihidroamniyoz ve bazı ilaçlardır.

Mevcut risklere rağmen erken doğumların tümüyle önlenmesi mümkün olmasa da, daha iyi beslenme, sık doğumların önlenmesi, anne sağlığının düzeltilmesi, sosyoekonomik ve sosyokültürel yapının iyileştirilmesi, gebelik süresince yakın izlem ile preterm doğumların oranı azaltılabilir. Erken doğumların bir kısmında ise neden belirlenemez. Bu nedenle riskli gebelerin belirlenmesi önemlidir.

Prematüre bebeğin önemli sorunlarından biriside PDA'dır. Patent duktus arteriyozus varlığı özellikle solunum sıkıntısı olan prematüre bebeklerde klinik tablonun düzelmesini geciktirmekte ve kronik akciğer hastalığı gibi komplikasyonların gelişim sıklığını arttırmaktadır (18). Patent duktus arteriyozusun varlığı aorta, böbrek, çölyak, superior mezenterik, anterior serebral arterlerde kan akımının azalmasına yol açmak suretiyle önemli komplikasyonlara neden olabilmektedir (16-18). Nekrotizan enterokolit ve böbrek fonksiyonlarında bozulma, periventriküler lökomalazi (PVL) sık rastlanan komplikasyonlardandır (19,20). Bu ciddi komplikasyonlar nedeni ile prematüre doğan bebeklerde PDA'nın erken tanı ve tedavisi önem teşkil etmektedir.

2.2. Patent Duktus Arteriyozus

2.2.1. Giriş ve Genel Bilgiler

Patent duktus arteriyozus, santral pulmoner arteriyel sistem ile sistemik arteriyel sistem arasında bağlantı sağlayan normal bir fetal vasküler yapı olup, bu anatomik bağlantının postnatal hayatta da devamlılık göstermesi halidir. Duktus arteriyozus, desandan aortanın başlangıç kısmı ile sol pulmoner arter proksimal kısmı arasında bulunan arteriyel vasküler anatomik bir yapıdır. Nadiren desandan aort dışındaki aort veya dallarından da (asendan aort, brakioyosefalik arter, karotis veya subklavyan arterler, distal desandan aort) kaynaklanabilir, ana veya sağ pulmoner artere birleşebilir ki, bu takdirde atipik PDA'dan bahsedilir (21). Fetal yaşamda fonksiyonel olarak işlev gören bu arteriyel yapı doğumdan hemen sonra önce fizyolojik, daha sonra anatomik olarak

kapanır. Duktus yapısı anatomik kapanma sonrası fibröz bir kalıntıya dönüşerek ligamentum arteriyozus adını alır. Eğer doğum sonrası 3 ay içerisinde bu kapanma gerçekleşmezse PDA'dan bahsedilir.

İlk defa Galen tarafından ikinci yüzyılda tarif edilmiştir. Harvey ise bu yapının fetal dolaşım için fizyolojik önemini ortaya koymuştur. Bu anatomik yapının disseksiyonu ve ligasyonu yeni doğan kadavrası üzerinde 1888 yılında Munro tarafından denenmiştir (22). Patofizyolojik önemli bir bulgu olan devamlı üfürüm (machinery murmur) ilk olarak 1900'de Gibson tarafından tanımlanmıştır (23). Cerrahi olarak PDA'nın ilk defa kapatılması ancak 1937'de fulminan bakteriyel endokarditli bir hastada gerçekleştirilmiştir, ancak hasta postoperatif 4. günde gastrik distansiyon ve mide sıvısı aspirasyonundan kaybedilmiştir (24). Kalp cerrahisinde önemli bir aşama, bir yıl sonra Robert E. Gross'un 7 yaşındaki bir kız çocuğunda PDA'yı ilk olarak başarılı bir şekilde cerrahi olarak tedavi etmesidir (25). Aynı cerrah daha sonra PDA divizyonunun daha başarılı sonuçlar verdiğini bildirmiştir (26). Tıptaki gelişmelere paralel olarak PDA'nın ilk başarılı perkütan kateter uygulama yöntemi ile kapatılması Portsmann ve arkadaşları tarafından 1971 yılında bildirilmiştir (27). Yeni doğanda ilk başarılı transkateter PDA kapatılması ise Rashkind ve Causo tarafından 1977 yılında gerçekleştirilmiştir (28). Prematürelde ilk başarılı PDA kapatılması Powell (29) ve De Cancq (30) tarafından birbirlerinden bağımsız olarak gerçekleştirilmiştir.

2.2.2. Etiyoloji ve İnsidans

Normal zamanında canlı doğanlarda görülme oranı 1/2000 civarında iken, doğumsal kalp anomalilerine eşlik etme oranı %5-10 arasında değişmektedir (31). Kız çocuklarında 2 kat daha sık görülür. Etiyolojik nedenler Tablo 1'de verilmiştir. Zamanında doğan bebeklerde spontan kapanma gerçekleşmez ve duktus açık kalırsa matürasyona bağlı etyolojik etkenler değil, tersine intrensek bazı etkenler söz konusudur. Duktus duvarında eksik bulunan elastik doku nedeniyle fizyolojik kapanma gerçekleşmemiştir. Oysa ki, prematürelde etiyojide duktus düz kaslarında matürasyonun tamamlanmaması duktus arteriyozusun açık kalmasında rol oynar.

Normal doğum sonrası kapanmayan PDA'lar eğer ilk 3 ay içerisinde kendiliğinden kapanırsa fizyolojik PDA'dan bahsedilir. Normal doğan bebeklerde doğum sonrasındaki birinci gün sonuna dek PDA kapanırken, bazen kapanması günler içerisinde gerçekleşebilir. Herhangi bir nedenle arteriyel oksijen saturasyonu düşerse veya kanda bulunan prostaglandin miktarı artarsa PDA kapanması gecikir. Özellikle asfiksi veya çeşitli akciğer hastalıklarında (mekonyum aspirasyonu, ciddi akciğer enfeksiyonu, yeni doğanın persistan pulmoner hipertansiyon sendromu, vb.) pulmoner vasküler dirençte düşme meydana gelemezse ya PDA'dan kan akımı olmaz, ya da nadiren sağ-sol şant görülüp differansiye siyanoza neden olabilir.

Birinci yıl sonrasında tespit edilen PDA'ların en fazla %20'sinin 60 yaşına kadar kapanabileceği varsayımına karşın (32), günümüzde bu oran bile oldukça yüksek kabul edilmektedir. En son bilgilerle kabul edilen görüş, doğumdan sonra ki ilk 3 ay içerisinde kapanmayan PDA' larda ileride de spontan kapanmanın hemen hiç görülmeyeceği yönündedir. Yapılan bir çalışmada bu oran %0.6 hasta yılı olarak bulunmuştur.

Gestasyonel yaş ve/veya düşük doğum ağırlığı PDA görülme sıklığını artıran esas etkidir. Duktusun oksijenin vazokonstrüktif veya prostaglandinlerin vazodilatatör etkisine maruz kalabilmesi yeni doğan bebeğin gestasyonel yaşına çok sıkı bağlıdır. Normal doğumlarda PDA görülme sıklığı %0.05 (1/2000) oranında iken, tüm canlı doğan prematürelde bu oran %0.8'e kadar yükselir (33). Prematüre bebek 34-36 haftalık ise bu oran %20, 31-33 haftalık ise %45 ve 28-30 haftalık ise %80 civarındadır (34).

Patent duktus arteriyozus prematürelere yakınlaşık üçte birinde ciddi sol-sağ şanta ve/veya kardiyak dekompanseasyona neden olabilir. Aynı şekilde düşük doğum ağırlığı bulunan bebeklerde de PDA insidansı doğum ağırlığı <1750 g olan infantlarda %45, <1200 g olanlarda %80 olarak bilinmektedir. Histolojik olarak yapı bozukluğu olmamakla birlikte duktus dokusu daha tam gelişmemiştir ve prostaglandine çok duyarlı iken, oksijene daha az duyarlıdır. Prematüre doğumlardan sonra normal gestasyon yaşına doğru spontan kapanma gerçekleşebilir. Ancak prematüre bebeklerde sık karşılaşılan solunum sıkıntısı sendromunda (respiratory distress syndrome) prostaglandin sentezi artarken, pulmoner vasküler direnç de artacağından sol-sağ şant azalır ve klinik düzelir. Eğer bu patoloji surfaktan verilerek tedavi edilirse, pulmoner vasküler

direnç azalacağından klinik tersine kötüleşir (35). Geniş PDA varlığında sistemik kan akımı azalır ve organ hipoperfüzyonu ortaya çıkar, sonuçta da NEK gelişebilir (36). Ayrıca prematürelde fazla sıvı replasmanının PDA sıklığını artırdığı ve bu nedenle prematürelde sıvı kısıtlamasının PDA açıklığını azaltacağı ileri sürülmüştür (37).

Patent duktus arteriyozus görülme sıklığı hamileliğinin ilk 3 ayında rubella geçiren annelerin bebeklerinde artar. Patent duktus arteriyozus sporadik olmakla beraber, genetik olarak da geçebilir. Yüksek seviyelerde yaşam, pulmoner sisteme bağlı olmayan arteriyel hipoksi gelişimine neden olur. Bu nedenle düşük arteriyel oksijen konsantrasyonu, yüksek rakımda doğan bebeklerde PDA'nın kapanmasında gecikmeye neden olabilir. Yapılan bir çalışmada deniz seviyesinden 4500-5000 metre yükseklikte PDA insidansının deniz seviyesine göre 30 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (38).

Tablo 1. Patent duktus arteriyozus etiyolojisi

Fizyolojik (< 3 ay)
Prematüre
Düşük doğum ağırlığı
Respiratuvar distres sendromu
Maternal rubella (hamileliğin ilk 3 ayı)
Genetik
Yüksek seviyelerde yaşama (düşük oksijen)
Hipoksi
Ek kardiyak patolojiler

2.2.3. Anatomi ve Histoloji

Duktus arteriyozus, tüm memelilerde bulunan anatomik bir yapıdır. Altıncı sol aortik arkın distal kısmından gelişerek sol pulmoner arterin ana pulmoner arter ile birleşim yeri hizasında pulmoner artere açılır. Sağ aortik ark varlığında sağ duktus arteriyozus bulunabilir, ancak daha sıklıkla gene sol tarafta yer alır. Bilateral bulunması ise nadirdir. Anatomik olarak sol subklavyen arterin 5-10 mm distalinden ve karşı tarafından kaynaklanır. Fötal dönemde çapı desandan aortaya eşittir. Doğumdan hemen sonra genişliği yaklaşık 10 mm kadardır. Uzunluğu değişkendir (5-10 mm). Pulmoner arter tarafının daha dar olması, sol-sağ şant kan akımını engellemeye yöneliktir. Anatomik olarak uzun bir tüpe benzeyebileceği gibi, ortası konstrikte olmuş kum saati

görünümü de alabilir. Bazen aort tarafı daha geniş olmak üzere ince uzun bir tüp gibi bulunabilir.

Normal gelişim gösteren fetusta PDA, desandan aortaya birleşirken distal aortaya gönderilecek kan akımının engellenmemesi için düz bir yol oluşturur. Bu nedenle desandan aortaya bağlantı yeri proksimal tarafta (istmus tarafında) $< 40^\circ$ ve distal tarafta (desandan aort tarafında) ortalama 135° lik ($110 - 160^\circ$) bir açı oluşturur (39). Bu şekilde PDA ile desandan aort birbirine paralel gibi bulunur. Oysa ki ciddi sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu anomalilerinde (hipoplastik sol ventrikül, aort koarktasyonu, sub veya supraaortik darlıklar, valvuler aort darlıkları) PDA geniştir ve asendan aortaya kan akımını sağlamak için istmus tarafındaki proksimal açı daha dikey hale gelirken ($40^\circ \rightarrow 90^\circ$), desandan aortaya kan akımını sağlamak için distal açı değişmemiştir.

Tersine, pulmoner atrezisi bulunan ve pulmoner kan akımının istmustan PDA yolu ile gelen kan akımına bağlı olduğu fetuslarda PDA desandan aortadan hemen hemen dik bir açı ile ayrılır. Sağ ventrikül çıkım yolu darlıkları (Fallot tetralojisi pulmoner stenoz, pulmoner atrezi, büyük arterlerin transpozisyonu) şiddetli ise çoğunlukla PDA bulunmaz.

Duktus arteriyozusun yapısı ilişkide bulunduğu desandan aort ve pulmoner arterden farklılık gösterir. Her iki arteriyel yapının media tabakası sirkumferansiyel dizilmiş elastik liflerden oluşmuşken, duktusun media tabakası elastik liflerden fakirdir. Duktustaki media tabakasının elastik liflerinin yerini, disorganize dizilerek (sirküler veya uzunlamasına dizilmeyen) sola ve sağa yönelmiş ve artmış hiyaluronik asit içerikli spiral şeklindeki düz kas hücreleri almıştır. Hücreler arası mesafede daha az elastin lifi bulunur. Duktus arteriyozusun intima tabakası da komşu arteriyel oluşumlardan farklıdır ve artmış mukoid madde nedeniyle daha kalınlaşmıştır. Subendotelyal bölgede küçük, ince duvarlı damarlar mevcuttur (40).

Duktus arteriyozusun histolojik yapısı aort ve pulmoner arterden önemli ölçüde farklıdır. Duktus arteriyozus ağırlıklı olarak müköler tunika medya tabakasına sahiptir ve elastinden görece yoksundur. Ek olarak, kas liflerinin başta dış duvar olmak üzere çoğunluğu dairesel yerleşimlidir. Küçük arterlerden oluşan bir ağ olan vaza vazorum duktus arteriyozusun dış duvarına girer ve lumene doğru büyür. Gebeliğin sonlarına doğru elastik tabakanın liflerinin bütünlüğü bozulur. Anatomik kapanma, endotelin içe

doğru katlanması, elastik tabakanın fragmantasyonu ve subintimal katmanların dağılmaları sonucunda sıklıkla yaşamın ikinci haftasında gerçekleşir. Duktus arteriyozusun kalıcı kapanışına yol açan olaylar dizisi düz kas kasılmasının miktarıyla kontrol edilmektedir. Müsküler medya tabakasının kasılmasıyla, dairesel kas lifleri lumeni daraltmaya, görece az sayıdaki longitudinal lifler de duktus arteriyozusu kısaltmaya başlar. Bunun sonucunda internal elastik tabakanın bozulup vaza vazorum dağılması nedeniyle oluşan hipoksik iskemi, lokal PGE2 üretimini inhibe ederek bir dizi enflamatuvar molekülü regüle eder. Sonuçta duktus arteriyozusun kalıcı kapanması için gereken olaylar dizisi başlamış olur. İntima kalınlaşır ve proliferen olan endotel hücreleri, muskularis medyadan göç eden düz kas hücreleri ve subendotelyal ödem, intimal yastık veya tümsekleri oluşturur. Endotel hücrelerinin bir araya gelerek lumeni çevrelemeleri ve dejeneratif değişiklikler lumenin kapanmasıyla sonuçlanır. Bunu düz kas hücrelerinde ATP'nin tükenmesi ve duktal duvarın iç kısmındaki apoptotik hücre ölümü izler.

Prematürelde duktus arteriyozus doğumu takip eden günlerde açık kalabilir ve duktal hipoksinin oluşabilmesi için term yenidoğanlara göre daha fazla duktal konstriksiyona gereksinim duyar. Prematüreldeki ince duvarlı duktus arteriyozus, oksijen ve besinlerin sağlanması için intramural vaza vazorumu bağımlı değildir ve ancak luminal akımın tam olarak kesilmesi yeterli derecede hipoksi oluşturabilir. Hyalüronik asit normalde son trimesterde duktal duvarda birirmektedir. Preterm duktal duvarda azalmış hyalüronik asit düzeyleri doğumu takiben intimal yastık formasyonunda yetersizliğe yol açmakta ve duktusun kapanması güçleşmektedir

2.2.4. Ek Kardiyovasküler Patolojiler

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

Sağ ventrikül çıkım yolu darlığı fetal kan akımını engellediğinden, bu tür olgularda duktus arteriyozus gelişimi de anormallik gösterir (42). Yine bu olgularda

pulmoner dolaşım duktus bağımlı olduğundan, doğumdan sonra kapanması ilerleyici hipoksiye, asidoza ve ölüme neden olur. Aort atrezisi veya kesintili aort gibi sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu bulunan bebeklerde ise sistemik dolaşım PDA'ya bağımlıdır. Bu nedenle yeni doğanın hayatta kalabilmesi, erkenden prostaglandin infüzyonu ile duktus arteriyozusun açık tutulmasına bağlıdır.

Koroner arter anomalileri nadir de olsa birlikte bulunabilir. Özellikle preoperatif tanıda gözden kaçabilir, çünkü PDA tanısı için kullanılan ekokardiyografik tetkikler ile koroner anomali tanısı konamamaktadır. Duktusun kapatılması halinde ciddi koroner iskemi meydana geleceğinden, nadir bir kompleks olmasına rağmen koroner sirkülasyon açısından da hastalar değerlendirilmelidir (43).

2.2.5. Fizyoloji

Doğum öncesi fetal hayatta fizyolojik olarak görev gören duktus arteriyozus, fetal dönemde her iki ventrikül paralel çalıştığından toplam kardiyak atım hacminin yaklaşık %55-60'lık kısmının sağ ventrikülden desandan aortaya iletilmesini sağlar. Gestasyonun 6. haftasında gelişen bu yapı sayesinde vena kava inferior ile sağ kalbe ulaşan oksijenize kanın yüksek dirençli pulmoner yatak yerine, düşük dirençli periferik sisteme iletilmesini sağlayarak vücudun alt kısımlarının beslenmesini sağlar.

Duktus arteriyozus, doğum öncesi paralel çalışan ventriküllere bağlı fetal dolaşımın devamı için fizyolojik olarak açık kalması gerekli bir yapı iken, doğum sonrası seri dolaşım fizyolojisinde kapanması gereken bir anomali haline dönüşür. Doğum sonrası yenidoğanın oksijenasyonu anne plasentası yerine yenidoğanın kendi akciğerleri tarafından üstlenilir ve duktus artık bir şant gibi çalışmaya başlar. Bu nedenle duktusun kapanması doğumdan hemen sonra ortaya çıkmaya başlar ve 2 aşamada meydana gelir. Normal zamanında doğan ve düşük doğum ağırlığı bulunmayan yenidoğanlarda doğum sonrası ilk 12 saat içerisinde fizyolojik kapanma meydana gelir. Bunu 2-3 hafta içerisinde gerçekleşen anatomik kapanma izler. Tüm bu aşamalarda çeşitli etkenler rol alır.

Duktus dokusu prostaglandinlere (relaksasyon) ve oksijene (konstriksiyon) oldukça duyarlıdır. Bu iki faktör fetal matürasyonla yakından ilgilidir. Preterm fetuslar prostaglandinlerin vazodilatatör etkisine çok düşük konsantrasyonlarda bile oldukça

duyarlı iken, fulterm bebeklerde oksijen konsantrasyonundaki kısmi artış bile vazokonstrüktif etki gösterir. Oysa ki prematürelde ancak yüksek oksijen konsantrasyonları etkili olabilmektedir. Duktus açıklığının devam etmesi isteniyorsa prostaglandin veya prostasiklin dışarıdan verilmelidir.

Lokal olarak duktus arteriyozusta intramural salgılanan ve özellikle plasentadan salınarak dolaşıma verilen prostaglandin E₂ ve prostasiklin I₂ duktusun aktif olarak relaksasyonunu sağlayarak açık kalmasını neden olur (44). Bu prostaglandinlerin en önemli metabolizma yeri akciğerler olduğundan ve fetal dolaşımda toplam kardiyak kan akımının sadece %7'lik bir kısmının akciğerlere iletilmesinden dolayı, bu elementlerin metabolize olmaları fetusta çok yavaştır.

Bu nedenle, fetus kanında bu maddeler yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Endojen prostaglandin I₂ on kat daha fazla üretilmesine karşın, prostaglandin E₂ daha etkilidir. Ancak doğum sonrası plasentanın ortadan kalkması prostaglandin üretimini oldukça azaltır. Aynı zamanda göbek kordonunun kesilmesine bağlı olarak sistemik vasküler direncin ani yükselmesi ve sol atriyum basıncının yükselerek foramen ovaleyi kapatması sonucu da akciğere giden kan miktarı ciddi şekilde artar ve prostaglandinlerin akciğerler tarafından hızla metabolize edilmesine neden olur. Bu şekilde duktus dilatasyonunu sağlayan farmakolojik faktörler kandan temizlenmiş olur.

Diğer bir neden fetal dönemde oksijen içeriği düşük (PO₂ 18-28 mmHg) kanın duktustan geçmesine karşın, solunumun başlaması ve pulmoner vasküler direncin hızla düşmesine bağlı olarak duktus kan akımının sol- sağ yönüne dönmesi ve yüksek oksijen içerikli kanın duktustan geçerken ciddi vazokonstrüksiyona neden olmasıdır. Ayrıca salınan kimi vazokonstrüktif ajanlar da (asetilkolin, bradikinin, endojen katekolaminler, vb) bu işlemi hızlandırır (45). Ancak duktus dokusunun oksijene vereceği konstrüktif cevap fetusun gestasyonel yaşına paralel olarak artar ve gestasyonel yaş ne kadar ileri ise bu cevap da o kadar şiddetli olur.

Sonuçta doğumdan sonraki ilk 12 saat içerisinde duktus arteriyozusun media tabakası içerisindeki düz kas hücrelerinin ciddi kontraksiyonu sonucu fizyolojik kapanma gerçekleşir. Duktus sirkumferansiyel olarak kısalır ve daralır. İntimal kabarıklıklar karşı lümene ulaşınca aralarında kaynaşma başlar. Duktal müküler yapıların pulmoner arter tarafına doğru uzanmasına karşın, aort tarafında elastik lifler

daha fazladır. Bu da ilk önce pulmoner tarafın, daha sonra da aort tarafının kapanmasını açıklamaktadır (46).

Eğer bu kapanma olmazsa desandan aort tarafında duktal ampulla yapısı gelişir ki, bu da anevrizma gelişimine zemin hazırlamaktadır. Zaman içerisinde gelişen dejenerasyon ve fibrozis sonucu en geç 2-3 hafta içerisinde anatomik kapanma husule gelir. Subintimal tabakalarda proliferasyon ve hemoraji ile nekroz meydana gelerek fibrozis gelişimini uyarır, internal elastik laminada parçalanma ve dağılma görülür. Sonuçta duktus düz kas dokusu fibrozise uğrar ve duktus arteriyozus bir ligamen haline gelir (ligamentum arteriyozus).

Duktus arteriyozus doğumdan sonraki ilk 8 haftada %88 kendiliğinden kapanır. Eğer bu süre sonunda kapanma gerçekleşmezse çeşitli patolojik durumlar ortaya çıkar:

Uzamış patensi: 8 hafta içerisinde kapanmayan, ancak daha sonra spontan kapanan duktus arteriyozus.

Persistan patensi: Kapanmanın gerçekleşmemesi, PDA.

Intermitan patensi: Uzun ve dar açık kalmış duktus arteriyozus.

2.2.6. Patofizyoloji

Beraber bulunan anomalilere göre dört patofizyolojik klinik gösterir:

1. İzole PDA patofizyolojisi,
2. Prematürelde izole PDA patofizyolojisi,
3. İntrakardiyak diğer patolojilerle birlikte bulunan PDA patofizyolojisi,
4. Siyanotik kalp hastalıklarında sol-sağ şantın devamını sağlamak için mevcut olan PDA patofizyolojisi.

Açık kalan duktus arteriyozusun neden olduğu sol-sağ şantın şiddetini ve buna bağlı gelişecek patofizyolojik değişiklikleri ve klinik tabloyu belirleyen 3 ana faktör vardır: duktusun çapı ve uzunluğu (akıma karşı oluşacak direnci belirler), aort ile pulmoner arter arasındaki basınç farkı, sistemik ve pulmoner vasküler direnç farkı. Duktus genişse veya pulmoner vasküler direnç düşükse şant miktarı artarken, tersi durumlarda kan akımı azalır. Doğumdan hemen sonra pulmoner ve sistemik vasküler

dirençler birbirine yakın olduğundan PDA'nın büyüklüğünden bağımsız olarak şant kan akımı çok azdır. Zamanla yeni doğanda sistemik vasküler direnç ve sistemik arteriyel basınç yükselirken, pulmoner sisteme ait değerler düşer. Sol-sağ şant (ve buna bağlı pulmoner kan akımı), pulmoner vasküler direncin azalmasına paralel ilk 2 ay içerisinde artarak plato seviyesine ulaşır ve bu dönemden sonra pulmoner vasküler direnç sabitlendiğinden şant sadece PDA yapısına bağlı hale gelir. İleride pulmoner hipertansiyon gelişirse artan pulmoner vasküler direnç tekrardan kan akımını azaltır. Şant kalp dışı olduğu için hem sistol, hem de diyastolde devam eder.

Küçük PDA'larda sol-sağ kan akımı fazla değildir ve duktusun çapına bağlıdır, iki sistem arasındaki direnç farkı şant üzerinde etkili değildir. Doğumdan sonra pulmoner vasküler direnç ve basınç normale dönerken aort ile pulmoner arter arasında ciddi gradiyent oluşur, bu da yüksek jet akımına neden olur. Bu anormal kan akımı pulmoner arteriyel sisteme ve hemodinamik parametrelere etki etmese de, çevredeki vasküler endotelde zedelenmeye yol açarak bakteriyel endokardit gelişimine zemin hazırlayabilir.

Orta genişlikteki PDA'larda pulmoner kan akımı normale göre 2-3 kat artmıştır ve sol-sağ şant miktarı hem duktus çapına, hem de vasküler dirençler arasındaki farka bağlıdır. Şanta bağlı pulmoner kan akımının artması, pulmoner rezistansın düşmesine engel olmaz. Hemodinamik olarak orta derecede sol ventrikül yüklenmesine ve sol atriyal basınç artışına yol açar, ancak kompensasyon mekanizmaları ile bu tablo uzun yıllar (30 - 40 yaşlarına kadar) iyi tolere edilir. Sağ kalp basınçları artmaz, pulmoner konjesyon görülebilmeye karşın gaz alışverişi etkilenmez. Azalan kardiyak debiye rağmen periferik organ perfüzyonu yeterlidir ve organ hasarlanması nadirdir.

Geniş PDA varlığında ise pulmoner kan akımı çok artar ve pulmoner arter basıncı ile aort basıncı eşitlenir. Kan akımının yönü ve büyüklüğü pulmoner ve sistemik vasküler dirençler arasındaki farka bağlı hale gelir. Doğum sonrası sistemik vasküler direnç pek değişmediğinden patofizyolojik değişiklikler pulmoner vasküler dirençte zamanla meydana gelecek değişimlere bağlıdır. Pulmoner vasküler direncin düştüğü ilk aylarda şant soldan sağa doğru iken, ileride gelişecek pulmoner vasküler hastalık sonrası kan akımı tersine dönebilir (Eisenmenger sendromu). Sadece sistolik değil, diyastolik şant (diastolic runoff) da meydana gelir. Böylelikle geç diyastolde kan akımı

desandan aortadan duktusa doğru olur ve sistemik arteriyel diyastolik basınç düşer, nabız aralığı genişler. Sonuçta sol ventrikül volüm yüklenmesi ve sol atriyal basınç artışı meydana gelirken, azalan sistemik kan akımına bağlı olarak distal organ perfüzyonu (koroner, renal, intestinal) bozulur.

Artan pulmoner kan akımı sol kalbe dönen kan miktarının artmasına neden olur. Küçük veya orta büyüklükteki PDA'larda artan bu kan akımı önemli hemodinamik değişikliklere yol açmazken, geniş PDA varlığında ise sol atriyum ve sol ventriküle dönen kan miktarının aşırı artması sonucu sol atriyum ve sol ventrikül basınçlarında artış meydana gelir. Sol ventrikül diyastol volümü artarak Frank-Starling mekanizmasına uygun olarak strok volümü artırır. Zamanla sol ventrikül diyastol sonu basıncı artışına sekonder olarak sol ventrikül dilatasyonu ve ciddi sol ventrikül yetmezliği gelişir. Sol ventrikül yetmezliği geriye yansiyarak pulmoner hipertansiyon ve pulmoner interstisyel ödem gelişmesine neden olduğunda sağ kalp yetmezliği de tabloya eklenebilir. Pulmoner ödem gelişimi gaz alış verişini bozar. Hastanın pulmoner diffüzyon kapasitesi bozulur. Ayrıca bu durumda pulmoner vasküler dirençte de artış görülebilir.

Ancak pulmoner vasküler direncin uzun süre değişmeden kalabilmesi çeşitli kompensasyon mekanizmalarının devreye girmesine bağlıdır. Bunların başında kanda endojen katekolaminlerin artması gelmektedir. Artan norepinefrine bağlı olarak belirginleşen sempatik stimülasyon kalp hızı ile kontraksiyonunu artırır, sonuçta miyokardiyal hipertrofi gelişimi uyarılır.

Bu kompensasyon mekanizmaları çocuklarda ve erişkinlerde belirgin olarak fonksiyon görürken, yeni doğanlarda ise etkileri sınırlı kalabilir. Özellikle preterm doğan bebeklerde bu kompensasyon mekanizmaları etkin değildir. Çünkü bu bebeklerde kalp hızı normalde artar miyokard yeterli kontraktil elemanlara sahip olmadığından az miktardaki sol-sağ şant bile yeni doğanı hızla kalp yetmezliğine sokabilir. Diğer bir etken koroner perfüzyonun devamlılığıdır. Bilindiği gibi, sol ventrikülün koroner perfüzyonu diyastol süresince meydana gelir ve aort ile intramiyokardiyal koroner arterlerin diyastol basıncı arasındaki farka bağlıdır. Geniş PDA nedeni ile aort içerisindeki diyastolik kan basıncı azalırsa ve artan sol ventrikül volüm yüklenmesine bağlı olarak sol ventrikül diyastol basıncı yükselirse miyokardiyal perfüzyon azalır,

bunu kompanse etmek için meydana gelen taşikardi diyastol süresini kısaltarak miyokardiyal beslenmeyi daha da bozabilir. Bu durum bazen ciddi koroner perfüzyon bozukluğuna da neden olabilir.

2.2.7. Klinik Tanı

Semptomlar: Küçük PDA'ların hemodinamik etkileri çok sınırlı olduğundan bu hastalar çoğunlukla asemptomatiktirler. Rutin fizik muayene veya subakut bakteriyel endokardit taramaları sırasında işitilen tipik devamlı üfürüm ile tesadüfen tanıları konur.

Orta büyüklükteki PDA restriktif değilse ilk üç aydan sonra ortaya çıkan konjestif kalp yetmezliği, solunum zorluğu ve/veya akciğer enfeksiyonu bulguları ile kendini gösterir. Takipne, taşikardi, ateş, öksürük, beslenme ve gelişme geriliği, irritabilite gibi semptomlar görülür. Bu grupta semptomlar doğumdan sonra hafif, pulmoner vasküler direnç düştükten sonra (2-3 ay sonrasında itibaren) ise daha belirgindir. İleride kompensasyon mekanizmalarının devreye girmesi ile klinik semptomlar gene hafif olarak görülebilir. Bu hastalar 30-40'lı yaşlara kadar stabilize kronik devreden geçerler ve bu yaşlara geldiklerinde şantın azalmasına bağlı olarak geçici bir düzelme dönemi gösterebilirler. Ancak, bu tablo yanıltıcıdır. Çünkü klinik tablodaki bu geçici düzelme durumu aslında Eisenmenger sendromunun ortaya çıkışının başlangıcıdır.

Geniş PDA varlığında ise pulmoner vasküler direncin doğumdan sonra belirgin şekilde düşmesi ile birlikte artan şant kan akımı kompensasyon mekanizmaları tarafından da tolere edilemez. Sonuçta volüm yüklenmesine bağlı ciddi konjestif sol kalp yetmezliği ortaya çıkar ve pulmoner ödem, düşük kalp debisi ve solunum yetmezliği gelişir

Aşırı artan şant akımı hayatı tehdit eden tekrarlayan akciğer enfeksiyonları gelişmesine zemin hazırlar. Alt periferik nabızlar zayıflayabilir ve sistemik nabız basınçları genişler. Distal organ hipoperfüzyonuna bağlı böbrek yetmezliği, hepatik disfonksiyon, NEK ve nöbet atakları gelişebilir. Bu hastalar tedavi edilmezse kısa sürede geri dönüşümsüz pulmoner hipertansiyon gelişir.

2.2.7.1. Fizik Muayene

İnspeksiyon ve palpasyon sırasında hiperaktif prekardiyum, artmış sol ventrikül aktivitesi ve sternumun sol üst kenarı boyunca ele gelen tril önemlidir. Periferik nabızlar sıçrayıcı olabilir ve nabız aralığı genişleyebilir, ancak bu daha çok yüksek şant akımı olan olgularda görülür. Hepatomegali ve juguler venöz dolgunluk tabloya eklenebilir.

Oskültasyonda infraklavikular ve interskapular bölgede duyulan tipik devamlı üfürüm ile tanı konabilir. En iyi sol ikinci interkostal aralıkta duyulur ve inspiryum esnasında şiddeti artar. Üfürüm sistolde artarken (kreşendo) diyastolde azalır (dekreşendo), ancak tüm kardiyak siklus boyunca devam eder. Küçük restriktif PDA'larda ise üfürüm haşın karakterde olup diyastolik komponenti hafifleyebilir. Prematürelde ise diyastolik üfürüm yüksek pulmoner diyastolik basınç nedeniyle kaybolabilir ve üfürüm genellikle sistoliktir. Geniş ve non-restriktif PDA'larda ise bazen üfürüm duyulmayabilir. Büyüklerde üfürümün azalması veya kesintiye uğraması ise Eisenmenger sendromu lehine yorumlanmalı ve hasta çok yakın takip altına alınmalıdır. Akciğer oskültasyonunda tüm akciğer alanlarında duyulabilen ral, hırıltı ve diğer patolojik solunum sesleri, özellikle akciğer bazellerinde yerleşir. Artan şant kan akımına bağlı gelişen pulmoner konjesyonu gösterir.

2.2.7.2. Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografi, prematüre olsun olmasın tüm yeni doğanlarda küçük PDA varlığında normaldir. Eğer ek bir akciğer patolojisine bağlı artmış pulmoner vasküler direnç mevcutsa sağ ventrikül hipertrofisi bulguları bulunabilir, ancak normal yeni doğanda da ilk günlerde sağ kalp hipertrofisi bulunabileceğinden bu bulgunun fazla bir yararı yoktur.

Orta veya büyük PDA varlığında yeni doğanda elektrokardiyografi normal olmakla birlikte, ileri ki aylarda ve çocukluk döneminde sol atriyum ve sol ventrikül hipertrofi bulguları (sol prekordiyal V₅-V₆ ve DII, DIII ve aVF derivasyonlarında geniş Q ve yüksek R dalgaları) ön plana geçer. Geniş P dalgası sol atriyal genişlemeye işaret eder. Eğer pulmoner hipertansiyon da gelişirse, yüksek P dalgası ile kendini gösteren sağ atriyal genişlemenin de tabloya eklendiği anlaşılır. Zamanla sağ ventrikül

hipertrofisi bulguları (sağ prekordiyal derivasyonlarında dominant R dalgası) da kendini belli eder.

2.2.7.3. Göğüs radyografisi

Göğüs radyografisi küçük PDA'larda normaldir, ana ve periferik pulmoner arterlerde bir miktar belirginleşme görülebilir. Ancak kardiyak silüette bir genişleme olmaz. Eğer eşlik eden akciğer patolojisi varsa buna ait bulgular ön plandadır. Orta ve büyük PDA'larda ise sol kalp boşluklarının büyümesine bağlı kalp gölgesinin genişlemesi, pulmoner arterlerin belirginleşmesi ve periferik pulmoner vaskülaritede artma ön plandadır. Pulmoner konjesyon bulguları da görülebilir. Eğer pulmoner hipertansiyon belirginleşirse sağ ventrikül ve ana pulmoner arter belirginleşmesi ön plana geçerken, sol ventrikül büyümesi azalır ve periferik pulmoner vaskularite artışı geriler.

2.2.7.4. Ekokardiyografi

Patent duktus arteriyozus tanısında en sık kullanılan non-invaziv ve ucuz tanı yöntemidir (47,48) Transtorasik ekokardiyografi (EKO) ile parasternal ve subkostal kısa ekseninde, suprasternal uzun ekseninde ve subklavikular eksenlerde yapılan ölçümler ile PDA ortaya konabilir. Duktusun çapı ve uzunluğu özellikle invaziv kardiyolojik girişim için ölçülür. Aynı şekilde işlem sonrası rezidüel kaçak kalıp kalmadığı da araştırılır. Ek kardiyak anomalilerin varlığı, kalp boşluklarının genişlemeleri, duktustaki kan akımı ve aorta-pulmoner arter arasındaki basınç farkı saptanabilir.

2.2.7.5. Kardiyak Kateterizasyon

Erişkinlerde ekokardiyografik olarak küçük PDA'ların tanınması zor olabileceğinden, bu hastalarda kardiyak kateterizasyon genellikle tercih edilen bir tanı yöntemidir. Ayrıca pulmoner vasküler yatağın vazodilatatörlere verdiği reaksiyonun incelenmesi de faydalı bilgiler verebilir. Çocuklarda da pulmoner hipertansiyon varsa, anormal ilişkinin seviyesinin (PDA, ventriküler septal defekt, aorto-pulmoner pencere) belirlenmesi için kardiyak kateterizasyon uygulaması gereklidir. Ek kardiyak anomali

yok ise sağ kalp kateterizasyonu tanı koymak için yeterlidir ve kateter pulmoner arter içerisinden PDA'ya ve oradan da desandan aortaya yönlendirilir.

Eğer bu girişim başarısız olursa ve PDA görüntülenemezse arteriyel yolla uygulanacak aortografi ile PDA'nın görüntülenmesi gerekir. Anjiyografik olarak PDA'nın tipi de belirlenebilir (49). Pulmoner arter kan oksijen içeriği >0.5 mL/dL veya oksijen satürasyonu sağ ventrikül oksijen içeriğinden $>5\%$ ise pulmoner arter seviyesinde belirgin sol-sağ şant olduğu ortaya konmuş olur. Geç tanı konan ve pulmoner hastalık gelişmiş olan olgularda ise sağ-sol şant nedeni ile desandan aort kan oksijen satürasyonu asendan aortaya göre daha düşük bulunur.

Basınç ölçümleri PDA'nın genişliği ile paralellik gösterir. Küçük PDA'larda pulmoner arter ve sistemik arteriyel nabız basınçları normal seviyelerdedir. Orta büyüklükteki PDA'larda pulmoner arteriyel basınçlar kısmen yükselirken, sistemik diyastolik basıncın düşmesine bağlı olarak sistemik arteriyel nabız basıncı genişler. Sol ve sağ atriyal basınçlar hafifçe yükselir. Geniş PDA'larda pulmoner ve sistemik arteriyel basınçlar eşitlenir. Sol atriyum ve sol ventrikül sistolik basınçları artar. Buna karşın, sistemik diyastolik kan basıncı belirgin şekilde azalır.

2.2.7.6. Radionükleid Anjiyografi

İntravenöz enjeksiyon ile verilen radionükleid maddeler (özellikle teknesyum 99m perteknetat), sol-sağ şant varlığında pulmoner kan akımı /sistemik kan akımı oranı 1.4 ise, kalp ve büyük damarların anomalilerinin tanınmasında faydalı bilgiler verir (50). Radionükleid maddenin sağ kalp veya akciğerlerde tespit edilmesi sayesinde şantın seviyesi belirlenebilir, ancak pulmoner arter seviyesindeki defektin aorto-pulmoner pencereye mi, yoksa PDA'ya mı ait olduğu söylenemez. Ancak trunkus arteriozusun anatomisi bu teknikte rahatlıkla ayrılabilir. Günümüzde tercih edilen bir yöntem değildir.

2.2.7.7. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Günümüz gelişen teknolojisinde kalp damar hastalıklarının tanısında önemli bir yer almaya başlayan nükleer manyetik rezonans görüntüleme teknikleri ile büyük

damarlara ait anomaliler çok detaylı bir şekilde ortaya konabilmektedir. Ancak yeni teknolojik ilerlemeler sayesinde bu yöntem infantlarda da daha kolay uygulanabilir hale gelebilecektir. Manyetik rezonans anjiyografi, gelecekte konvansiyonel anjiyografik incelemenin yerini alacak gibi görünmekle birlikte, halen PDA tanısında tercih edilen bir yöntem olarak yer almamaktadır.

2.2.8. Ayırıcı Tanı

Klinik muayenede duyulan devamlı üfürüm sadece PDA'da değil, diğer bazı patolojilerde de görülebilir (Tablo 2). En sık karıştığı patolojiler aorto-pulmoner pencere ve arteriyo-venöz fistüllerdir. Aorto-pulmoner pencere ileri ki bölümde anlatılmıştır.

Trunkus arteriyozus ayırıcı tanısında göğüs radyografisinde pulmoner arter yokluğu, geniş asendan aort varlığı, sık eşlik eden sağ aortik ark varlığı, erken gelişen pulmoner hipertansiyon ve siyanozun ön planda olması önemli farklılıklardır.

Pulmoner kapağın yokluğu olgularında ana pulmoner arterin geniş olması ve sıklıkla ventriküler septal defektin eşlik etmesi, ayrıca üfürümün devamlı karakterde olmayıp sistolo-diyastolik karakterde olması ayırıcı tanıda önemlidir.

Pulmoner atrezide akciğer kanlanması genişlemiş bronşiyal arterlerden sağlandığından devamlı üfürüm duyulur. Ayırıcı tanıda siyanozun varlığı, göğüs radyografisinde pulmoner arterlerin yokluğu ve periferik nabazanların değişmemiş olması önemli olan kriterlerdir. Non-obstrakte total anormal pulmoner venöz dönüş anomalisinde innominate venden geçen pulmoner venöz kan akımı devamlı üfürüme neden olur. Üfürümün lokalizasyonu ve şiddeti ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.

Sağ kalp boşluklarına açılan rüptüre sinüs Valsalva'larda devamlı üfürüm meydana gelir (51). Ancak, bu olgularda üfürüm kuvvetlidir ve hızla kardiyak dekompanseasyon görülebilir. Travma veya enfektif endokardit hikayesi bulunması, bu olguların ayırıcı tanısında önemlidir (52).

Ventriküler septal defekt ve aort yetmezliği kombinasyonu olguları ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken patolojilerin başında gelir. Outlet tip ventriküler septal defekt nedeni ile aort yaprakçıklarından birinin prolabe olması diyastolik

üfürüme neden olur (53). Ayrıca, ventriküler septal defektten dolayı meydana gelen sistolik üfürüm ile birleşince, klinikte sistolik ve diyastolik üfürüm komponenti oluşur, ancak üfürüm devamlı değildir.

Tablo 2. Ayırıcı Tamı Gereken Diğer Kardiyovasküler Patolojiler

Aorto-pulmoner pencere
Trunkus arteriyozus
Pulmoner kapak yokluğu
Pulmoner atrezi
Periferik pulmoner stenoz
Non-obstrükte suprakardiyak tip total anormal pulmoner venöz dönüş anomali
Rüptüre sinüs Valsalva
Ventriküler septal defektin eşlik ettiği aort yetmezliği
Arteriyo-venöz fistüller
Sol koroner arterin pulmoner arterden kaynaklanma anomali
Venöz üfürüm

Arteriyo-venöz fistüller koroner arterleri, interkostal veya internal mammaryan arterleri tutabilir ve devamlı üfürüme neden olurlar. Üfürüm oldukça yüzeyseldir ve ekstrakardiyak orijindir. Aynı şekilde pulmoner arteriyo-venöz fistüller veya akciğerin bir bölgesini besleyen pulmoner arterin aortadan kaynaklanması da devamlı üfürüme neden olur. Ancak göğüs radyografisinde bulgular oldukça farklıdır.

Sol koroner arterin pulmoner arterden kaynaklanma anomaliğinde "aort sağ koroner arter → kollateraller → sol koroner arter → pulmoner arter" seyrini izleyen şant akımı yüksekse devamlı üfürüme neden olur. Ancak hastanın kliniği ve elektrokardiyografik bulgular ayırıcı tanıyı kolaylaştırır.

Boyun bölgesindeki geniş venlerin içerisinde geçen kanın meydana getirdiği devamlı üfürüm ise, boyun ve baş hareketleri, inspirasyon ve boyun bölgesine bası yapılması ile kaybolduğundan PDA'dan ayırımı kolaydır.

2.2.9. Komplikasyonlar

Tanı konmasında veya tedavi edilmesinde gecikme, çeşitli komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olabilir (Tablo 3). Ancak günümüzde erken tanı ve medikal veya invaziv kardiyolojik girişimler ile PDA'nın kapatılması, ya da cerrahi girişimin erken dönemde yapılması ile bu komplikasyonların görülme sıklığı azalmıştır.

Tablo 3. Tedavi Öncesi Komplikasyonlar

Bakteriyel endarterit
Anevrizma gelişimi
Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları
Pulmoner vasküler hastalık ve pulmoner hipertansiyon
Aort disseksiyonu
Konjestif kalp yetmezliği
Ölüm

2.2.9.1. Bakteriyel Endarterit

Bakteriyel endarterit, PDA tedavisinin mümkün olmadığı dönemlerde en önemli komplikasyon olarak kabul edilmekteydi. Erken dönem cerrahi tedavisi sayesinde doğumsal kalp hastalıkları içerisinde en az bakteriyel endokardite neden olan patoloji olmuştur (54). Sıklıkla küçük PDA'larda görülür. Günümüzde antibiyotik kullanımının yaygınlaşması, bu komplikasyonun önlenmesinde önemli bir aşamadır. Bu nedenle günümüzde çok nadir görülen bir problemdir. Enfektif endokardit PDA'nın pulmoner arter tarafından başlar ve pulmoner emboliye neden olabilir (55).

2.2.9.2. Anevrizma Gelişimi

Duktus arteriyozusun anevrizmal genişlemesi nadir görülen bir komplikasyondur (56). Duktusun kapanması pulmoner taraftan başladığından, duktus aortadan pulmoner artere doğru koni şeklini alır. Pulmoner taraf kapandıktan sonra aort tarafının kapanması haftalar alabileceğinden bu bölgede dilatasyon görülebilir. İnkomplet kapanma duktus dokusunda fragiliteyi artırır. Duktal ampulla veya yumru olarak da adlandırılan bu yapı teleradyografide tümöral bir oluşum gibi görülebilir (57).

Bu yapının daha genişlemesi ve patent kalması ile infantil anevrizma formasyonu oluşur ve 2 aylıktan ufak infantlarda anevrizma %83 fuziform şekildedir (58). Anevrizmanın içerisinde çoğunlukla trombüs bulunabilir.

Başlıca komplikasyonları %30 oranında rastlanabilen rüptür, embolizm, enfeksiyon veya pulmoner arter trombozudur. Nadiren gerçek disseke anevrizma görülebilir (59). Medikal izlem yeterlidir, çünkü çoğunlukla haftalar içerisinde trombozis ile kaplanarak organize olup geriler. Eğer genişleme devam ederse ve rekürren laringeal sinir tutulumu gelişirse cerrahi girişim endikasyonu vardır (60).

Diğer tipte ise bu anevrizmal yapı ileri ki yaşlarda oluşur ve infantil tip ile bir ilişkisi yoktur. Her iki ucu patent olabileceği gibi, sıklıkla sadece aort tarafının patent olduğu görülmektedir. En önemli komplikasyonu progressif genişleme göstermesidir. Ani rüptür gelişimi ölüme neden olur. Diğer bir bulgu sol rekürren laringeal sinir felcidir ve bu felç herhangi bir kardiyovasküler patolojiye bağlı ortaya çıkarsa "Ortner's syndrome" adını alır (61).

2.2.9.3. Tekrarlayan Akciğer Enfeksiyonları

Özellikle fazla şantlarda görülen bir komplikasyon olup, şant miktarı kısıtlı olan küçük PDA'larda nadirdir. Geniş PDA'larda genişleyen damarsal yapılar bronşlara bası yapar ve atelektazik alanlar gelişir. Bu alanlar enfeksiyona zemin hazırlar.

2.2.9.4. Pulmoner Vasküler Hastalık

Çoğunlukla geniş PDA varlığında zamanla ortaya çıkan bir komplikasyondur ve geniş ventriküler septal defekte gelişen pulmoner vasküler hastalığa benzer. Doğumdan sonra kısa süre içerisinde pulmoner vasküler direnç artar ve zamanla da artmaya devam eder. Birinci yaşa doğru geri dönüşümsüz pulmoner vasküler hastalık gelişebilir (Eisenmenger sendromu). Orta büyüklükteki PDA'larda bu tablo 2-4. dekatlarda ortaya çıkabilir. Küçük PDA'larda ise bu tablo gelişmez.

2.2.9.5. Konjestif Kalp Yetersizliği

Özellikle geniş PDA'lar infant dönemde konjestif kalp yetmezliğine neden olurlar ve tolere edilemezler. Konjestif kalp yetmezliği geliştiğinde NEK, böbrek yetmezliği, pulmoner ödem ve diğer organların yetmezlikleri de sık ortaya çıkar. Tedavi edilmeyen bebeklerde ölümlerin %30 nedenidir.

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

2.2.9.6. Mortalite

İzole PDA ile doğan bebeklerde ilk yılda %30 ölüm görülür, özellikle de ilk aylarda daha sıktır. İnfant döneminden sonra ölüm riski yıllık %0.5 civanna geriler. Ancak üçüncü dekatta yıllık %1 ve dördüncü dekatta yıllık %4 civarına yükselir. Sonuçta PDA'lı hastaların %42'si 45 yaşına kadar kaybedilir.

Geniş PDA'larda mortalité nedeni infant dönemde konjestif kalp yetmezliği iken, ileri yaşlarda gelişen pulmoner vasküler hastalık ve sağ kalp yetmezliğidir. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları genelde yüksek şant varlığında görülür ve infant dönemde ölüme yol açan ikinci nedendir. Orta çaptaki PDA'larda ölüm daha çok üçüncü dekatta ve sonrasında konjestif kalp yetmezliğine bağlı olarak ortaya çıkar. Küçük PDA'larda ise preantibiyotik dönemdeki başlıca ölüm nedeni sıklıkla bakteriyel endokardit gelişimi idi, ancak günümüzde bu çok nadirdir.

2.2.10. Tedavi

Patent duktus arteriyozus patolojisinin kesin tedavisi cerrahidir. Doğum sonrası patolojik bir yapı haline dönüşen PDA'nın tedavisi, bebeğin içinde bulunduğu hemodinamik duruma ve ek kardiyovasküler patolojilere bağlıdır (Tablo 4).

Tablo 4. Patent Duktus Arteriyozusta Yaşa ve Ek Patolojilere Göre Tedavi Endikasyonları**Orta ve büyük Patent duktus arteriyozus**

-
- a) Konjestif kalp yetmezliğini önleme
 - b) Kardiyovaskular komplikasyonları önleme
 - I. Sistemik vasküler kollaps
 - II. Sol kalp büyümesi
 - c) Pulmoner komplikasyonları önleme
 - I. Solunum sıkıntısı sendromu
 - II. Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları
 - III. Lober amfizem veya kollaps
 - d) İrreversibl pulmoner vasküler hastalık
 - e) Bakteriyel endarterit
 - f) Büyüme ve gelişmede gerilik
 - g) Mortaliteyi önleme
-

Normal zamanında doğan bebeklerde ciddi şant yok ise ve bebekler asemptomatik iseler PDA'ya dokunulmaz, çünkü önemli bir kısmı 3 ay içerisinde spontan kapanır. PDA'nın büyüklüğü ve yol açtığı komplikasyonlar bazen acil medikal veya cerrahi tedavi endikasyonu oluşturur. Önemli şanta neden olan PDA'larda erken tedavi uygulanmazsa ilk 6 ayda pulmoner vasküler direnç yükselir ve birinci yılın sonunda sistemik düzeye erişerek Eisenmenger patofizyolojisi neden olabilir. Pulmoner vasküler hastalık gelişmişse (PVR>8 Woods) veya doğumsal siyanotik kalp anomalilerine eşlik ediyorsa duktusun kapatılması kontrendikedir. Pulmoner vasküler hastalık gelişimine neden olmayan kapanmayan PDA'ların ise cerrahi veya invaziv yöntemlerle kapatılması mümkündür. Hastanın yaşına ve PDA'nın morfolojisine göre PDA'nın medikal veya cerrahi kapatma yöntemlerinden biri seçilir (Tablo 5).

Tablo 5. Tedavi Yöntemleri

1.	Farmakolojik (indometazin, ibuprofen)
2.	Transkateter kapatma
a)	Koil
b)	Dukt okluder
3.	Cerrahi teknikler
a)	Kapalı teknikler
	Ligasyon (tek-çift-üç sütür teknikleri)
	Klips ile ligasyon (tek veya çift klips teknikleri)
	Divizyon ve primer kapatma
	Divizyon ve yama ile kapatma
b)	Kardiyopulmoner bypass altında uygulanan teknikler
	Medyan sternotomi ve kardiyopulmoner bypass ile pulmoner arter içerisinden yama ile kapatma
	Sol torakotomi ve parsiyel kardiyopulmoner bypass ile aortotomiden yama ile kapatma

2.2.10.1. Medikal Destek Tedavisi

Eğer hasta semptomatik ise PDA'nın kapatılmasına kadar geçecek sürede destekleyici tedavi uygulanır. Özellikle şant kan akımının artmasına bağlı gelişen pulmoner konjesyon ve konjestif kalp yetmezliği semptomlarını ortadan kaldırmak için medikal tedavi uygulanmalıdır. Hafif ve orta derecedeki kalp yetmezliği semptomlarında digoksin ve diüretik kullanımı yeterli iken, daha ciddi semptomların varlığında intravenöz inotropik kullanımı da tedaviye eklenmelidir. Bu medikasyonlar ile infantın hemodinamisi stabil tutulabiliyorsa bu tedaviye 2-3 ay devam edilerek PDA'nın spontan kapanması beklenebilir, ya da daha erkenden PDA'nın cerrahi olarak kapatılması sağlanmalıdır. Eğer infantta ciddi kalp yetmezliği ve pulmoner ödem geliyorsa agresif destekleyici tedavi şarttır. Bu amaçla intravenöz inotropik ajanlar (dopamin, dobutamin gibi) verilerek kalp yetmezliği önlenmeye çalışılırken, pulmoner ödem ve solunum yetmezliğine karşın bebekler mekanik solunum desteğine alınarak solunum cihazına bağlanmalıdır.

Pozitif basınçlı ventilatör desteği oksijenasyonu düzeltmede etkilidir. Ancak, kalp yetmezliği halen devam ediyorsa pulmoner vasküler yatakta dilatasyon yapıcı tedavilerden, PDA'dan şant miktarını artırıp kalp yetmezliğini artıracığı için

kaçınılmalıdır. Bunun için fazla oksijen solutulmamalıdır, vazodilatatör ajanlar kullanılmamalıdır. Agressif intravenöz diüretik tedavi faydalıdır.

Bakteriyel endarterit gelişirse geniş spektrumlu antibiyotiklerle hemen tedaviye başlanmalıdır. Kültür antibiyogramma göre mikroorganizmanın hassas olduğu antibiyotik ile tedaviye 4-6 hafta devam edilmelidir. Akciğer enfeksiyonları da uygun antibiyoterapi ile tedavi edilir.

2.2.10.2. Medikal Farmakolojik Kapatma

Yeni doğanda uygulanacak tedavide amaç PDA'nın erkenden kapanmasını veya ek kardiyak patolojilerin düzeltilmesine kadar açık kalmasını sağlamaktır. İndometasin prematürelde efektif olmakla birlikte, zamanında doğan bebeklerde ilk 10 gün içerisinde de denenebilir. Prematürelde ciddi sol-sağ şant ve konjestif kalp yetmezliği gelişimi varsa, solunum sıkıntısı sendromu geliyorsa erken kapatılma endikasyonu vardır. Erken kapatmanın avantajları NEK ve bronkopulmoner displazi (BPD) gelişmesinin önlenmesi, apne ve bradikardi ataklarının engellenmesi ve gelişmenin duraksamasının önlenmesini sağlamasıdır. Yapılan bir araştırmada prematüre bebeğin destekleyici tedaviyle idamesi ile PDA'nın primer olarak siklooksijenaz inhibitörü uygulaması veya cerrahi olarak kapatılması arasında 1 yıllık sonuçlar bakımından önemli bir fark olmadığı ortaya konulmuştur (62). Bu nedenle önce farmakolojik tedavi tercih edilir ve doğumun 2-7. günleri arasında PDA'nın kapanması için prostaglandin sentezini inhibe eden İndometasinin dozu tablo 6. da verilmiştir.

Tablo 6. PDA kapatma tedavisinde uygulanan indometazin dozu (mg/kg)

Yaş	Dozlar		
	1.	2.	3.
<48.saat	0.2	0.1	0.1
2-7. günler	0.2	0.2	0.2
>7. gün	0.2	0.25	0.25

PDA: Patent duktus arteriyozus

Neofax 2009

İndometazinin i.v. infüzyonu yan etkileri en aza indirmek için pompa ile en az 30 dakikada verilmelidir. Genellikle her kür üç dozdur. Doz aralıkları idrar çıkımı takip edilerek 12-24 saat arasında olmalıdır.

İndometasin uygulamasının en önemli komplikasyonları renal problemler (azotemi, Gut iskemisi), trombositopeni, intraserebral veya diğer sistem kanamaları ve sepsis olarak bilinir. Farmakolojik kapatma %10 oranında başarısız olur, bu hastalarda ise cerrahi girişim uygulanmalıdır.

Renal disfonksiyon, hiperbilirubinemi ve kanama problemleri indometasin kullanımının kontrendike olduğu durumlardır. Rölatif kontrendikasyonlar ise ciddi konjestif kalp yetmezliği, yetersiz doku perfüzyonu, sepsis veya diğer organ sistemlerin patolojileri olarak bilinmelidir.

İndometazinin oligüri, anüri ve geçici akut böbrek yetmezliği gibi renal ve önemli serebral yan etkileri olabileceği gözlemlendikten sonra alternatif tedavi yöntemleri araştırılmaya başlanmıştır. İbuprofen, preterm yenidoğanlarda PDA'nın kapatılmasında son yıllarda kullanılan bir siklooksijenaz inhibitörüdür. İbuprofen etkisini, siklooksijenazı inhibe etmek yoluyla duktusun açık kalmasını sağlayan PGE2'nin sentezini engelleyerek göstermektedir. İbuprofen, genelde analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik bir ajan olarak kullanılmaktadır. 1979'da Cocceani ve arkadaşları (90) ibuprofenin yenidoğan duktus arteriozunda vazokonstriksiyona yol açtığını göstermişlerdir. İbuprofenin daha az serebral, renal ve mezenterik yan etkisi vardır (63). Serebral kan akımının otoregülasyonunu artırır ve hayvan deneylerinde oksidatif stresi takiben nörolojik fonksiyonları koruduğu gösterilmiştir (64). İntravenöz ibuprofenin de preterm yenidoğanlarda PDA'nın medikal tedavisinde ve profilaksisinde indometazin kadar etkili olduğu bildirilmektedir (65,66). Ülkemizde intravenöz ibuprofen preparatı yoktur. PDA'nın farmokolojik tedavisinde enteral ibuprofen kullanımı ile %95.5 oranında başarı sağlandığı yapılan bir çalışmada bildirilmiştir (67).

2.2.10.3. Transkateter Girişimler

Kardiyolojik invaziv girişimler (koil, şemsiye, clam- pshell aletleri vb) diğer alternatiflerdir (68-71). Koil uygulaması birkaç aylık çocuklardan başlayarak ileri yaşlara kadar tüm hastalarda uygulanabilir.

Transkateter yolla duktus arteriyozus oklüzyonunda başarı oranı oldukça iyidir ve %97' nin üzerindedir (72). İnvaziv girişimlerin başlıca komplikasyonları rezidüel defekt kalması (%5-7), sol pulmoner arter obstrüksiyonu, embolizm (%5-10), endokardit, femoral arter zedelenmesi, radyasyon ve hemolizdir. Geniş PDA'larda "duct occluder" ile başarılı sonuçlar alınmaktadır. Koil embolizasyon sonrası rezidüel şant kalma oranı %40 civarında iken, işlemden 1.5 yıl sonra bu oran %5'in altına kadar geriler (73). Pulmoner dolaşıma embolizasyon riski ise %5'in altındadır.

Transkateter kapatma tekniklerinin başlıca avantajları morbiditenin azalması, hastaneye yatma gerekliliğinin olmaması, genel anestezi kullanılmaması ve cerrahi travmadan kaçınılmasıdır. Ancak cerrahi tedavi yöntemi ile karşılaştırıldığında, oldukça pahalı bir yöntemdir (74).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Mart 2008 - Mayıs 2010 tarihleri arasında izlenen, klinik ve ekokardiografik olarak PDA tanısı almış olup, hemodinamik olarak önemli olan ve PDA'nın kapatılması için medikal tedavi verilmesi uygun görülen 37 hafta altındaki 100 bebeğin sonuçları retrospektif olarak incelendi. Ekokardiyografik incelemeler Vivid 7 marka ekokardiyografi cihazı (General Electric, USA ®) ile 10S prob kullanılarak yapıldı.

Kliniğimizde hemodinamik olarak önemli PDA saptanan hastaların takip ve tedavisi şu şekilde yapılmaktadır. Klinik olarak üfürüm, hipotansiyon, solunum bozuklukları, sıçrayıcı nabız, hiperaktif prekordium varlığı; elektrokardiyografi'de sol atriyum/ aort kökü oranı $>1,3$ veya renkli doppler elektrokardiyografi'de duktal alanın en dar yerindeki çapının $>1,5$ mm olması durumunda PDA'nın hemodinamik olarak önemli olduğu kabul edilir. Bu hastalara oral veya enteral ibuprofen tedavisi verilir. İbuprofenin ilk dozu 10 mg/kg olarak nazogastrik sonda ile uygulanır. Daha sonra 24 saat ara ile 5 mg/kg olmak üzere 2 doz daha enteral ibuprofen uygulanır (1 kür). Üçüncü doz verildikten sonraki ilk 24 saat içinde hasta klinik ve ekokardiografik olarak değerlendirilir. Hastanın klinik bulgularının düzelmesi ve EKO'da PDA'ya ait akımın kaybolduğu veya şantın minimal olduğu vakalarda tedavinin başarılı olduğu, klinik ve ekokardiografik olarak hemodinamik PDA bulgularının devam ettiği vakalarda tedavinin başarısız olduğu kabul edilir. Tedavinin başarısız olduğu vakalar herhangi bir kontrendikasyon yoksa 2. ve 3. kür ibuprofen tedavisi başlanır.

Major konjenital anomali, Papille sınıflandırmasına göre grade 3 IVK, kanama eğilimi ve kan değişimi gerektiren hiperbilirubinemi gibi klinik sorunlarda ve serum kreatinini $\geq 1,6$ mg/dl, BUN ≥ 50 mg/dl, trombosit sayısı $\leq 60.000/mL^3$ olan hastalarda ibuprofen uygulanmaz.

İbuprofen verilen hastalar, renal, gastrointestinal ve serebral yan etkiler yönünden izlenir. Serum BUN, kreatinin, sodyum düzeyleri ile trombosit sayıları tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirilir. Serum kreatinin düzeyinin 1.6 mg/dl üzerinde olması, idrar çıkışının 0.5 ml/kg/saatten az olması, serum sodyum düzeyinin 125

mEq/L'den düşük ve trombosit sayısının $60.000 /\text{mL}^3$ altında olması yan etki olarak kabul edilir.

Tüm bebeklere tedavi öncesi ve sonrası kranial ultrasonografi çekilir. Hastalar IVK ve periventiküler lökomalazi açısından değerlendirilir. Postkonsepsiyonel 36 haftalıkken halen oksijen bağımlılığı olan ve göğüs radyografisinde radyolojik olarak kronik değişiklikler gösteren veya postnatal 28. gününde oksijen ihtiyacı devam eden bebekler kronik akciğer hastası olarak kabul edilir (75). Radyolojik ve klinik olarak NEK bulguları ve komplikasyonları olan bebekler ve retinopati tanısı alan bebekler belirlenir.

Çalışmaya alınan hastaların klinik ve laboratuvar bilgileri hastaların dosyalarından elde edildi. Gebelik haftası, doğum ağırlığı, doğum kilosu, cinsiyeti, beşinci dakika Apgar skoru, antenetal ilaç (deksametazon) ve erken membran rüptürü (24 saatten uzun); bebekteki RDS, NEK, prematürel retinopatisi (ROP), intrakranial kanama, EKO istek nedeni, PDA tesbit saati, sepsis tanısı, asfiksi varlığı, vazopressor (dopamin, dobutamin) kullanımı, mekanik ventilatörde kalış süresi, aldığı sıvı miktarı, şant miktarı, sol atriyum/ aort kökü oranı, tam enteral beslenmeye (gün) başlaması, NEK, izole perforasyon, hastanede yatış zamanları (gün) kaydedildi.

İstatiksel analiz: Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi. Nominal değişkenler olgu sayısı ve (%) biçiminde ifade edildi. Gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testiyle değerlendirildi. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle araştırıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Mart 2008 -Mayıs 2010 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesin'e 37 haftanın altında 576 preterm bebek kabul edildi. Bu hastaların 134'ünde PDA tesbit edildi. Patent duktus arteriyozus saptanan 134 hastadan 34 (%25.3)'ünde şant hemodinamik olarak önemli değildi ve spontan olarak kapandı. Klinik ve ekokardiografik değerlendirmede hemodinamik olarak önemli PDA tanısı almış, medikal tedavi verilmesi uygun görülen 37 haftanın altındaki 100 bebek çalışmaya dahil edildi.

Altı hasta çalışma dışı bırakıldı; tedavi sırasında trombositopeni gelişmesi ve/veya böbrek fonksiyonlarının bozulması (n=3), hastanın tedavi tamamlanamadan ölmesi (n=3). Kalan 94 hastanın verileri değerlendirildi.

Hemodinamik olarak önemli PDA saptanan 94 hastanın 44'ü (%46.8) kız, 50'si (%53.2) erkek idi. Gebelik yaşları ortalaması $30,6\pm 3,4$ hafta, vücut ağırlıkları ise 1220 (aralık: 490-3000) g bulundu. Tablo 7'de PDA'lı hastaların demografik özellikleri verilmiştir.

Tablo 7. Çalışmaya Dâhil Edilen Olgulara Ait Demografik Özellikler

Değişkenler	n=94
Cinsiyet	
Erkek	50 (%53.2)
Kız	44 (%46.8)
Gebelik Haftası	30.6±3.4
Gebelik Haftası Grupları	
<30 hafta	38 (%40.4)
30-34 hafta	41 (%43.6)
>34 hafta	15 (%16.0)
Doğum Ağırlığı g. (ort, aralık)	1220 (500-3000)
Doğum Ağırlığı Grupları	
<1000 g	30 (%31.9)
1000-1500 g	37 (%39.4)
>1500 g	27 (%28.7)

Tablo 8. Çalışmaya dâhil edilen Olgulara Ait Klinik Özellikler

	N	%
Antenatal Steroid Kullanımı	36	38.3
Koryoamnionitis	4	4.3
Asfiksi	14	14.9
RDS	67	71.3
Sepsis	56	59.6
Dopamin,Dobutamin Kullanımı	39	41.5
Eko istek nedeni		
oksijen ihtiyacında artış	38	40.4
mekanik ventilasyon bağımlılığı	28	29.8
üfürüm varlığı	10	10.6
CPAP	8	8.5
takipne	10	10.6
Kür sayısı		
1	67	71.3
2	13	13.8
3	14	14.9
IVK	4	4.3
ROP	16	17
PVL	1	1.1
BPD	31	33
NEK, izole Perforasyon	8	8.5
Ölüm (ort, gün)	24	25.5
	ortalama	aralık
Apgar skoru 1	5	1-9
Apgar skoru 5	7	4-10
Mekanik Ventilasyon (gün)	4	1-180
PDA tespit saati (saat)	48	24-864
Aldığı sivi (ml/gün)	90	70-190
Hastanede yatış zamanı (gün)	32	3-230

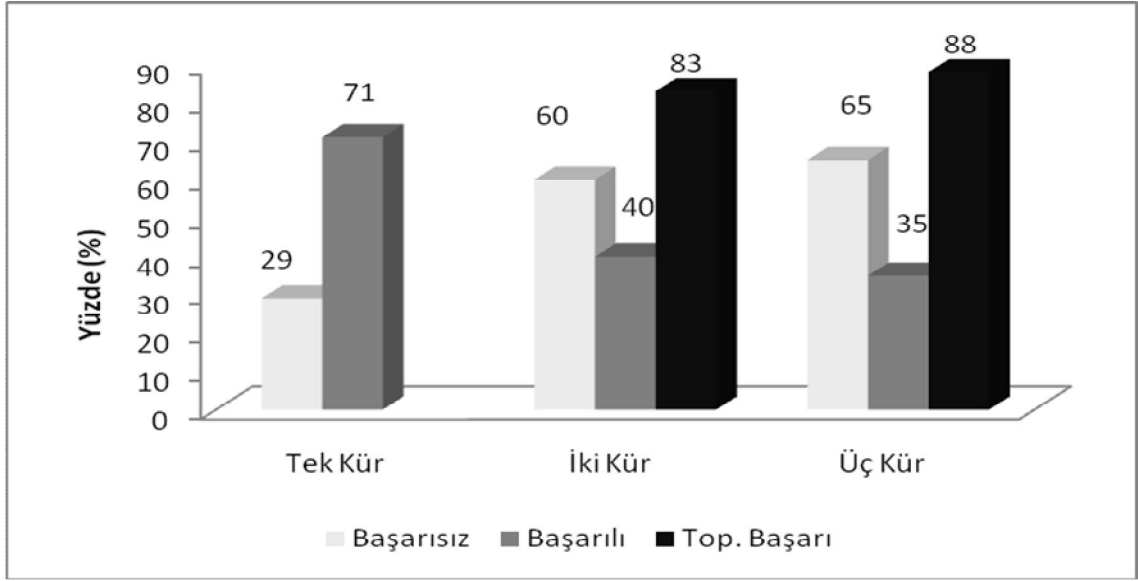
PDA: Patent Duktus Arteriyozus, RDS: Respiratuvar Distres Sendromu, IVK: Intraventriküler Kanama
ROP: Prematüre Retinopatisi, PVL: Periventriküler Lökomalazi, BPD: Bronkopulmoner Displazi, NEK: Nekrotizan Enterokolit

Hastaların 36'sının (%38.3) annesine antenatal dönemde steroid verilme öyküsü mevcuttu. Altmış yedi hastada (%71.3) RDS mevcuttu. Otuz bir (%33) hastada BPD gelişti. Hastaların 39'u (%41.5) inotropik ilaca ihtiyaç duydu. Ortalama 48. saatte PDA tesbit edildi. Patent duktus arteriozus tespit edilir edilmez hemodinamik olarak önemli şantı olanlara PDA'nın kapanması için medikal tedavi başlandı. Duktustan şantın az olmasına rağmen klinik olarak semptomatik olan (ventilatör bağımlılığı olan ve bunu açıklayacak başka bir neden bulunamayan) 5 hastaya da ibuprofen tedavisi başlandı. Tablo 8 de Çalışmaya dahil edilen olgulara ait klinik özellikler verilmiştir.

Otuz sekiz hastaya (%40.4) oksijen ihtiyacında artış olması, 28 (%29.8) hastaya mekanik ventilasyona ihtiyaç duyulması, 8 (%8.5) hastaya CPAP ihtiyacının devam etmesi ve prematüre oluşu nedeni ile ekokardiyografik inceleme yapılırken 10 (%10.6) hastaya takipne, 10 (%10.6) hastaya da kardiyak üfürüm duyulması nedeni ile elektrokardiyografi yapıldı.

Patent duktus arteriozusun kapatılması için medikal tedavi olarak ibuprofenin şurup formu nazogastrik sonda ile verilmek sureti ile kullanıldı. Tedaviye ibuprofen 10 mg/kg/gün verilerek başlandı. İlk dozdan 24 saat sonra aralarında 24 saat süre olacak şekilde 5 mg/kg/gün dozunda iki doz daha ibuprofen verildi. Bu uygulama bir kür olarak kabul edildi. Doksan dört hastanın 67'sinde (%71) ilk kürden sonra PDA kapandı.

İlk kür ibuprofen tedavisi ile kapanmayan ve tedavi verilmesine engel bir durumu olmayan 27 (%29) hastaya ikinci kür tedavi uygulandı. İkinci kür tedavi verilen hastalardan 11'inin (%40) PDA'sı 2. kür tedaviden sonra kapandı. İkinci kür tedavi ile PDA'sı kapanmayan 2 hastanın duktusundan şant miktarının fazla olması ve inotropik (dopamin, dobutamin) tedaviye ihtiyaç duyulması nedeni ile 3. kür verilmeden cerrahi olara duktusu kapatıldı. Üçüncü kür ibuprofen tedavisi verilen 14 hastanın 5 (%35) 'inin duktusu kapandı. Dokuz hastanın duktusu 3. kür ibuprofen tedavisine rağmen kapanmadığı için cerrahi olarak kapatıldı. İkinci kür ibuprofen tedavisi sonrası duktusun kapanma oranı %40 iken 3. kür tedavi sonrası %35 idi. Kür sayısı arttıkça PDA'nın kapanmasındaki başarı oranında düşüş gözlemlendi. (şekil 1)



Şekil 1. İbuprofen Tedavisi ile Tekrarlanan Kürlerde PDA'nın Kapanma Oranları

Tablo 9. Tek kür ve çoklu kür ibuprofen tedavisi alan PDA'lı hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Tek Kür (n=67)	Çoklu Kür (n=27)	P
Başarı	67 (%71)	16 (%59.0)	<0.001
Antenatal Steroid Kullanımı	28 (%41.8)	8 (%29.6)	0.272
Asfiksi	10 (%14.9)	4 (%14.8)	1
RDS	48 (%71.6)	19 (%70.4)	0.902
Sepsis	36 (%53.7)	20 (%74.1)	0.069
Dopamin,Dobutamin Kullanımı	22 (%32.8)	17 (%63.0)	0.007
IVK	3 (%4.5)	1 (%3.7)	1
ROP	7 (%10.4)	9 (%33.3)	0.013
PVL	-	1 (%3.7)	-
BPD	18 (%26.9)	13 (%48.1)	0.047
NEK, izole Perforasyon	7 (%10.4)	1 (%3.7)	0.432
Hastanede yatış zamanı ort,gün (aralık)	24 (3-230)	58 (12-126)	<0.001

RDS: Respiratuvar Distres Sendromu, IVK: Intra Ventriküler Kanama, ROP: Prematüre Retinopatisi, PVL: Periventriküler Lökomalazi, BPD: Bronkopulmoner Displazi, NEK: Nekrotizan Enterokolit

Patent duktus arteriyozusun medikal yolla kapatılması için tek ve çoklu kür ibuprofen tedavisi ile PDA kapanma oranlarının karşılaştırılmasında; tek kür tedavi ile duktusu kapananların annelerinin antenatal dönemde steroid alma oranları daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.

Çoklu kür tedavi alan hastalarda daha yüksek oranda sepsis geliştiği saptansa da bu fark istatistiksel olarak bir anlam ifade etmemekte idi.

İnotropik ilaca (dopamin, dobutamin) olan gereksinim çoklu kür tedavi alan hastalarda belirgin olarak fazla idi ($p<0.05$).

Prematüre retinopatisi ve BPD gelişme sıklığı çoklu kür tedavi alan hastalarda tek kür ibuprofen tedavisi ile duktusu kapananlara göre anlamlı derecede yüksek olarak bulundu ($p<0.05$). Vücut ağırlığı 1000 gramın altında olan 32 bebeğin 7'sinde (%21.8) ROP gelişirken 1000 gr. üstünde olan 62 bebeğin 9'unda (%14.5) ROP gelişti. Gestasyonel yaşı 30 haftanın altında olan 46 hastanın 13'ünde (%28) ROP gelişirken, 30. gestasyonel gebelik haftasının üstünde olan 48 hastanın 3'ünde (%6) ROP gelişti. Ağırlığı 1000 gramdan az olan 32 bebeğin 27'sinde (%79.4) RDS bulunurken 1000 gramın üstünde olan 62 bebeğin 40'ında (%60) RDS saptandı. Gestasyonel gebelik haftası 30'un altında olan 46 bebeğin 40'ında (%86.9) RDS gelişirken, 30. gestasyonel gebelik haftasının üstünde olan 48 hastanın 27'sinde (%56) RDS gelişti. Doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan 32 bebeğin 14'ünde (%43) BPD gelişirken 1000 gr. üstünde olan 62 bebeğin 17'sinde (%27) BPD gelişti. Otuzuncu gestasyonel gebelik haftası altında olan 46 hastanın 19'ünde (%41.3) BPD gelişirken, 30. gestasyonel gebelik haftasının üstünde olan 48 hastanın 12'sinde (%25) BPD gelişti. Tablo 9'da tek ve çoklu kür tedavi verilen hastaların klinik özelliklerine göre karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 10. Cerrahi ve Kür Gruplarında EKO İstek Nedenleri Yönünden Olguların Dağılımı

Eko istek nedeni	Cerrahi Grubu (n=11)	Kür Grubu (n=83)	p
Oksijen ihtiyacında artış	5 (%45.5)	33 (%39.8)	0.752
Mekanik ventilasyon	3 (%27.3)	25 (%30.1)	1
Üfürüm	-	10 (%12.0)	0.6
CPAP	3 (%27.3)	5 (%6.0)	0.049
Takipne	-	10 (%12)	1

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure

Medikal yolla kapatılması için tedavi verilmesine rağmen duktusu kapanmayan ve klinik olarak semptomatik olan hastaların cerrahi grupta elektrokardiyografi istek nedenleri; oksijen bağımlılığı (n=5) %45.5 mekanik ventilasyon bağımlılığı (n=3) %27.3, CPAP bağımlılığı (n=3). %27.3 olarak tesbit edildi.

Medikal yolla kapatılması için tedavi verilen kür grubundaki hastaların elektrokardiyografi istek nedenleri; oksijen bağımlılığı (n=33) %39.8, mekanik ventilasyon bağımlılığı (n=25) %30.1, üfürüm varlığı (n=10) %12, CPAP bağımlılığı (n=5) %6, takipne (n=10) %12 olarak tesbit edilmiştir (Tablo 10).

Tablo 11. Kür Gruplarına Göre Ölüm Oranları

Ölüm varlığı	Kür sayısı			Toplam	p
	1	2	3		
yok	51 (%76.1)	10 (%76.9)	9 (%64.3)	70 (%74.5)	0.637
var	16 (%23.9)	3 (%23.1)	5 (%35.7)	24 (%25.5)	0.654
Toplam	67 (%100)	13 (%100)	14 (%100)	94 (%100)	0.419

Patent duktus arteriyozus tesbit edilip tedavi verilmesi uygun görülen hastaların ölüm nedenlerine göre değerlendirilmesinde; üç kür tedaviye rağmen duktusu medikal tedavi ile kapanmayan ve önemli derecede şantı olduğu için cerrahi olarak duktusu kapatılan 9 hastadan 3'ü duktusunun başarılı bir şekilde kapatılmasına rağmen klinik izlem sırasında sepsis nedeniyle kaybedilirken, diğer iki hasta sepsis ve böbrek yetersizliği nedeniyle kaybedildi. İki kür sonrası ölen üç hasta medikal olarak duktusu

kapatılan hastalar idi ve sepsis ve böbrek yetersizliği nedeniyle kaybedildi. İki kür sonrası cerrahi ile kapatılan hasalarda ölüm olmadı.

Bir kür tedavi sonrası ölen hastalar çok düşük doğum ağırlıklı prematüre olması ve sepsis nedeniyle kaybedildi. Tablo 11'de kür gruplarına göre ölüm oranları verilmiştir.

5. TARTIŞMA

Miadında doğan sağlıklı yenidoğanlarda duktus arteriyozusun fonksiyonel kapanması 2-4. günler arasında olur (76). Duktus arteriyozus açıklığının devam etmesi miadında doğan bebeklerde 1/2000-1/5000 sıklıktadır ve doğuştan kalp hastalıklarının %10'unu oluşturur (77,78). Prematüre bebeklerde ise duktus arteriyozus damar duvarındaki düz kasların inmatür olması nedeni ile doğum sonrası kapanmayabilir veya kapandıktan sonra tekrar açılabilir ve bu durum prematüre bebekler için özel ve önemli bir klinik tablo oluşturur. Özellikle RDS'li prematüre bebeklerde PDA sıklığının; doğum tartısı 1000 gramın altında olanlarda %42 olduğu ve ventilatöre 3 günden fazla bağlı olan 26-28 haftalık pretermelerde de %40'ın üzerinde olduğu bildirilmektedir (77,79). Patent duktus arteriyozus varlığı özellikle solunum sıkıntısı olan prematüre bebeklerde klinik tablonun düzelmesini geciktirmekte ve kronik akciğer hastalığı gibi komplikasyonların gelişim sıklığını arttırmaktadır (80). Patent duktus arteriyozusun varlığı aorta, böbrek, çölyak, superior mezenterik, anterior serebral arterlerde kan akımının azalmasına yol açmak suretiyle önemli komplikasyonlara neden olabilmektedir (77-80). Nekrotizan enterokolit ve böbrek fonksiyonlarında bozulma, PVL sık rastlanan komplikasyonlardandır (81,82). Bu ciddi komplikasyonlar nedeni ile prematüre doğan bebeklerde PDA'nın erken tanı ve tedavisi gerekmektedir.

Prematüre bebeklerde önemli derecede hemodinamik dengesizliğe yol açan PDA tıbbi ya da cerrahi yöntemlerle tedavi edilebilse de her iki tedavi seçeneğinin seçimi konusunda günümüzde halen tartışmalar devam etmektedir ve yarar zarar ilişkisi üzerine görüş birliğine henüz varılamamıştır (83,84).

Patent duktus arteriyozus'un tedavisinde sıvı kısıtlaması, diüretikler, prostaglandin sentez inhibitörleri (indometazin, ibuprofen) gibi tıbbi tedaviye cevap alınamazsa cerrahi yöntemlere başvurulmaktadır (85).

Siklooksijenaz inhibitörü olan indometazin, 1976 yılından beri klinik olarak uygulanan ve prematüre bebeklerde PDA'nın kapanmasını kolaylaştıran ilk ilaçtır (86). İndometazinin özellikle prematüre bebeklerde renal kan akımını azaltarak renal fonksiyonlarda bozulma, intestinal kan akımını da bozarak NEK'e neden olma riskinin yüksek olduğu bilinmektedir (87). Ayrıca indometazin tedavisine cevap alınmaması da

bazen söz konusu olup; hastalarda, ciddi kalp yetmezliği ve pulmoner fonksiyonlarda bozulma gibi durumlar ortaya çıkmaya başladığında zaman kaybetmeden cerrahi ligasyonun düşünülmesi gerektiği bildirilmektedir (88,89).

Son yıllarda ibuprofen ile çalışmalar yapılmakta olup, sonuçlarının iyi, yan etkilerinin daha az olduğu bildirilmektedir. İndometazin ve ibuprofen etkilerini, siklooksijenazı inhibe etmek yoluyla duktusun açık kalmasını sağlayan PGE2'nin sentezini engelleyerek göstermektedir. İbuprofen, genelde analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik bir ajan olarak kullanılmaktadır. İlk defa Cocceani ve arkadaşları (90) ibuprofenin yenidoğan DA'sında vazokonstriksiyona yol açtığını göstermişlerdir. İbuprofen ve indometazini karşılaştıran bir çalışmada ibuprofenin minimal renal yan etki ile duktusu kapattığını ve hastanede kalış süresini kısalttığı bildirilmiştir (91).

Yapılan bir çalışmada gebelik yaşı otuz beş haftanın altında olan ve doğum sonrası ilk 10 gün içinde, semptomatik PDA'sı bulunan yenidoğanlarda intravenöz indometazin ve oral ibuprofenin etkinlikleri ve yan etkileri karşılaştırılmıştır. Heri iki ilacın da PDA'nın kapanması üzerindeki etkinliklerinin benzer olduğu, indometazin alan grupta görülen NEK ve renal toksisite riskinin ibuprofen ile belirgin olarak azaldığı bildirilmiştir (92).

Başka bir çalışmada, preterm yenidoğanlardaki semptomatik PDA'ların kapatılmasında ibuprofenin (%84.4), indometazin (%80.6) kadar etkili olduğu, ibuprofen kullanılan hastalarda indometazin kullanılanlara göre kreatinin klirensinin ve idrar çıkışının daha fazla, serum kreatinin ve BUN değerlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (93). Fransa'dan bildirilen çok merkezli bir çalışmada gestasyonel yaşı 24 haftanın altında olan preterm yenidoğanlarda, doğumdan sonraki ilk 6 saat içerisinde profilaktik amaçlı 10 mg/kg dozda intravenöz ibuprofen başlanmış, ilk dozdan 24 ve 48 saat sonra da ikinci ve üçüncü dozlar 5 mg/kg'dan uygulanmış, profilaktik tedavi sonrası duktusu hala açık kalan olgularda, doğum sonrası 3. ve 8. günler arasında, aynı dozlarda üç günlük küratif tedavi uygulanmış ve sonuçlarının başarılı olduğu rapor edilmiştir (94). Yapılan bazı çalışmalarda RDS olan PDA'lı preterm bebeklerde oral ibuprofen tedavisinin duktusun kapanmasında yüksek oranlarda etkili olduğu bildirilmiştir (95). Ülkemizde Kervancıoğlu ve arkadaşları (96) oral ibuprofen ile duktusun kapanma oranını %88.8 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda tüm kürlerde

uygulanan oral ibuprofen ile duktusun kapanma oranı %88 olarak bulundu. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak (97), ibuprofen tedavisi öncesi ve sonrası hastaların serum kreatinin düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

Jones ve arkadaşlarının (98) yaptıkları preterm infantlarda indometazin, ibuprofen tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmada intravenöz indometazin ve intravenöz ibuprofen tedavisinin klinik ve ekokardiografik olarak değerlendirildiğinde etkinlik bakımından eşit olduğu vurgulanmıştır.

İbuprofen tedavisi PDA'nın kapatılmasında indometazin kadar etkili olup, ibuprofenin indometazinin yol açtığı bazı yan etkilere daha seyrek olarak neden olduğu bildirilmektedir. Doza bağımlı yapılan çalışmalarda ibuprofenin yarılanma ömrü 23 saat olduğu için 10 mg/kg başlangıç dozu ile başlanıp 24 saat ara ile verilen iki devam dozu ile (5 mg/kg) optimal etkinin sağlandığı ve en az yan etkinin olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde intravenöz ibuprofen preparatı yoktur. Enteral ibuprofen preparatının her ülkede bulunması, gereken enteral dozun çok az volümde verilmesi, ulaşılması kolay ve ucuz olması avantajlarıdır. Diğer taraftan intravenöz ibuprofen tedavisinin oral ibuprofene göre daha yüksek oranda kronik akciğer hastalığına neden olduğu bildirilmektedir (98).

Özellikle RDS'li ve mekanik ventilasyon tedavisi uygulanan pretermilerin PDA'ya en yatkın bebekler oldukları bilinmektedir. Bu bebeklerde klinik durumda bozulma veya iyileşmede gecikme varsa mutlaka PDA düşünülerek ekokardiografik inceleme yapılmalıdır. Patent duktus arteriyozusun erken tanınması mortalite ve morbiditeyi azaltacağı için bu klinik özellikteki hastalara zamanında ekokardiografik inceleme yapılarak PDA varlığı, büyüklüğü ve şant oranının saptanması önem arz etmektedir (99,100). Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde takip edilen pretermier PDA ve komplikasyonları yönüyle izlenirken özellikle surfaktan kullanılan RDS'li bebeklerde PDA sıklığının artabileceği bilindiğinden üfürüm duyulmasa bile klinik durumda bozulma varsa Doppler elektrokardiografi ile PDA yönünden incelendi (78,101).

Surfaktan tedavisi ile akciğerin fonksiyonel rezidüel kapasitesindeki hızlı artış; pulmoner vasküler rezistansında azalmaya yol açar. Bu durum pulmoner arter basıncını düşürerek PDA aracılığı ile sol-sağ şanta yol açar. Surfaktan ile tedavi edilenlerde hayatın ilk günlerinde yeterli serebral kan akımını devam ettirmek için kardiyak atım

volümünde artış meydana gelmektedir. Duktusun fonksiyonel kapanmasından sonra, gerek sol ventrikül atım hacmi, gerekse de diğer organlara giden kan akımı normale döner (78,100-102).

Çalışmamızda PDA saptanarak tedavi verilen 94 bebeğin 67'sine (%71.3) RDS nedeniyle sürfaktan tedavisi uygulandığı tesbit edildi. Patent duktus arteriyozusun kapatılması için medikal tedavi alan hastalar için elektrokardiyografi istek nedenleri arasında üfürüm 94 hastanın 10'u (%10.6) ile sınırlı iken, solunumsal problemler (oksijen ihtiyacındaki artış, takipne, mekanik ventilatöre bağlı kalma, CPAP' a bağlı kalma) 84 (%89.4) hasta gibi yüksek orana sahipti.

Patent duktus arteriyozusun varlığı aorta, çölyak, superior mezenterik arterlerde kan akımının azalmasına yol açmak suretiyle NEK oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Medikal tedavi seçeneklerinden biri olan indometazinde vazokonstrüktör etkisi olması nedeniyle NEK gelişiminde risk faktörü olması ibuprofen tedavisini ön plana çıkarmıştır. Cochrane review 2010'da (103) PDA'nın medikal tedavisinde ibuprofen kullanımının NEK oluşum riskini azalttığı bildirilmiştir.

Kervancıoğlu ve arkadaşları (96) tekrarlanan ibuprofen tedavisi sonrasında hiçbir hastada NEK gelişmediğini bildirmişlerdir. Uraş ve arkadaşları (104) klinik ve hemodinamik anlamlı PDA saptanıp tekrarlanan ibuprofen tedavisi alan 27 (%69) hastadan sadece ikisinde (%5) evre 1 (şüpheli) NEK vakası rapor etmişlerdir. Yapılan diğer iki farklı çalışmada da oral ibuprofen tedavisinde indometazine göre NEK görülme insidansının daha düşük olduğu bildirilmiştir (105, 106). Sangem ve arkadaşları (107) tarafından tekrarlanan kürlerde indometazin ile yapılan PDA tedavisinde duktusun kapanmasındaki başarı oranı ibuprofen kadar etkili olmakla birlikte NEK ve izole gastrointestinal perforasyon oranı çoklu kür indometazin verilenlerde belirgin olarak yüksek oranlarda bildirilmiştir. Çalışmamızda NEK ve izole gastrointestinal perforasyon oranı tek kür ile tedavi edilen 67 hastanın 7'sinde (%10), çoklu kür alan 27 hastanın 1'inde gelişti (%3.7). Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamsız olup İngilizce literatürde ibuprofenin tekli ve çoklu kür tedavilerine göre NEK gelişim oranını araştıran çalışmaya biz rastlayamadık. Çalışmamızda çoklu kür indometazin tedavisine göre NEK gelişme oranının düşük olmasında etken faktörler; tedavide ibuprofenin tercih edilmesi ile ilişkili olabileceği gibi erken dönemde

PDA'nın tespit edilerek tedaviye erken başlanması duktusun erken kapanması ile de ilişkilendirilebilir. Çalışmamızla uyumlu bir şekilde Iberian amerikan yenidoğan cemiyetinin önerisi hemodinamik olarak anlamlı olan PDA' larda tedavinin geciktirilmeden hemen başlanması yönündedir (108).

Bronkopulmoner displazi etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Günümüzde eskiye oranla daha düşük basınç ve daha az konsantrasyonlarda oksijen uygulandığı için BPD'nin patogenezinde major etkenler olarak kabul edilen barotravma ve oksijen toksisitesi daha geri plana düşmüştür. Bugün için en önemli iki faktör prematürite ve enflamasyondur (109,110). Klasik BPD'nin antenatal steroid ve surfaktan öncesi dönemde yaygın olduğu ve ağır RDS'den sonra geliştiği bilinmektedir. Tedavide kullanılan yüksek basınç, yüksek FiO₂ ve hava kaçakları etiyolojide sorumlu tutuluyordu. Günümüzde BPD'nin bu şekli giderek azalmıştır. "Yeni" veya "hafif" BPD ise sık olarak karşımıza çıkmaya başladı. Başlangıçta hafif bir RDS'si olan fakat apne ya da zayıf soluma gayreti nedeniyle düşük oksijen ve düşük basınçlarda ventilatör tedavi gereksinimi uzayan, zaman içinde ventilatör parametrelerinde artış gerektiren ilerleyici akciğer fonksiyon bozukluğu ve solunum yetmezliği bulguları gösteren yeni BPD'deki bu bozulma sıklıkla bakteriyel enfeksiyon ve persistan PDA ile tetiklenir. Akciğer grafisinde genellikle hafif bulgular, persistan diffüz opasifikasyonlar gösterir (111). Bronkopulmoner displazi patogenezinde major rol oynayan enflamatuvar cevap doğumdan önce veya sonra kazanılmış sistemik veya pulmoner enfeksiyonların yanısıra aşırı tidal volumle ventilasyon, serbest oksijen radikalleri veya PDA'ya bağlı artmış kan akımıyla tetiklenebilir (109,110,112)

Uraş ve arkadaşları (104) tekrarlanan ibuprofen tedavisi sonrasında hiçbir hastada kronik akciğer hastalığı gelişmediğini bildirmişlerdir. Sangem ve arkadaşlarının (107) indometazinle yaptıkları çalışmada ise 2. kür sonunda kronik akciğer hastalığı oranı %41 iken 3. kür sonrasında bu oran %61 olarak bildirilmiş olup kür sayısı arttıkça kronik akciğer hastalığı gelişme oranının da arttığı rapor edilmiştir. Lee ve arkadaşlarının (113) çalışmasında cerrahi öncesinde iki ve üzerinde indometazin kürleri ile duktus arteriyozusun kapatılması için tedavi verilen bebeklerde oksijen bağımlılığında ve kronik akciğer hastalığında artma olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir diğer çalışmada duktus arteriyozusun kapatılması için intravenöz ibuprofen verilen prematüre

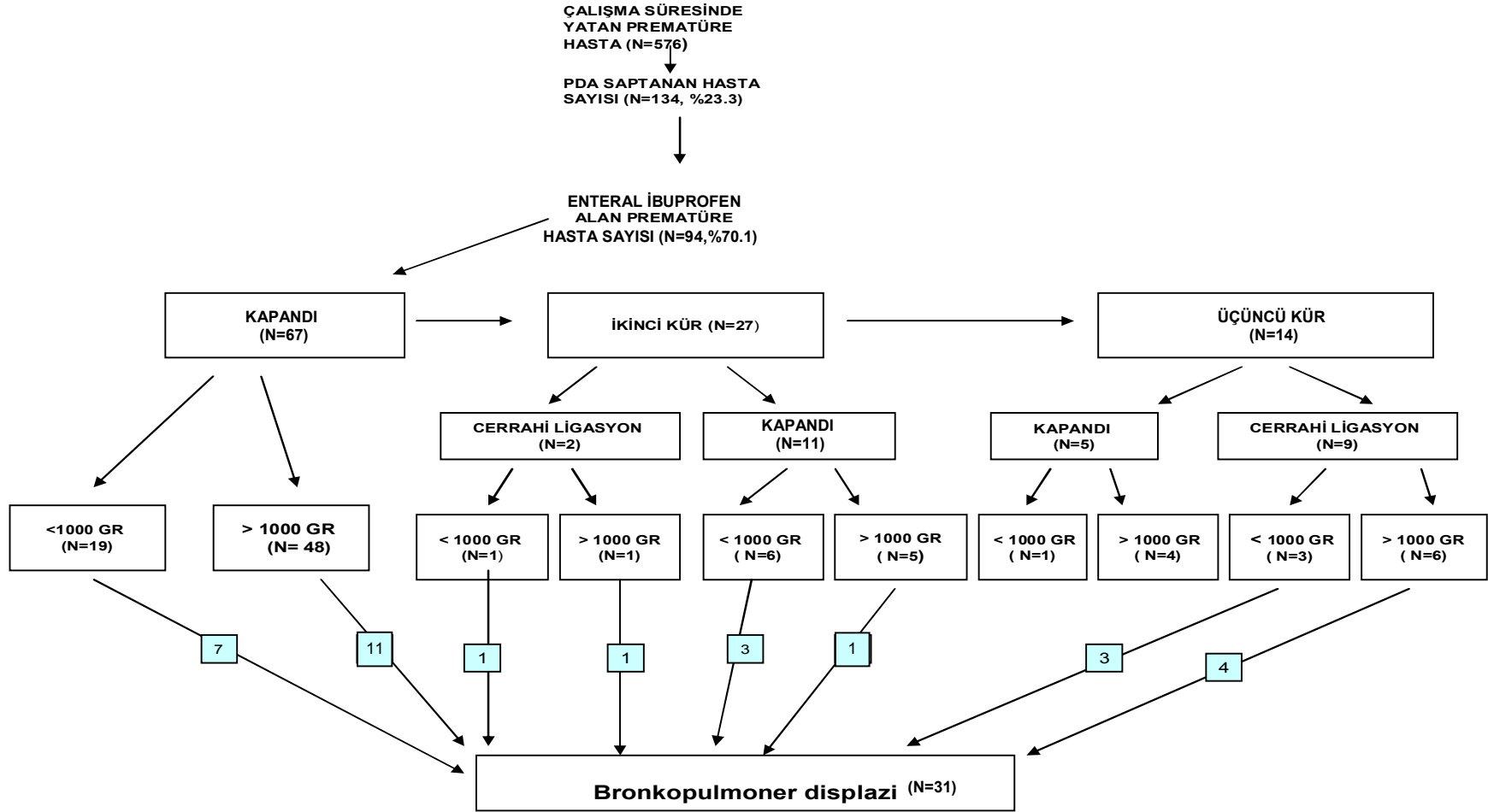
bebeklerde kronik akciğer hastalığı riskinin daha fazla olduğu belirtilmiştir (98). İndometazinle uzamış kür (4 veya daha fazla doz) tedavilerinde kısa kür (3 veya daha az doz) tedavileriyle kıyaslandığında kronik akciğer hastalığı insidansının arttığı belirtilmiş olmasına rağmen 2010'da yayınlanan Cochrane derlemesinde ibuprofen tedavisinin kronik akciğer hastalığını artırmadığı bildirilmiştir (103). Patent duktus arteriyozus tedavisi için yapılan cerrahi ligasyon sonrasında da kronik akciğer hastalığı, nörosensoriyel harabiyet ve ROP gibi prematürite sorunlarının gelişebildiğini bildiren çalışma mevcuttur (114). Richards ve arkadaşları (115), çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde birinci ve ikinci kür ibuprofen tedavilerinde kapanma oranlarının benzer olduğunu göstermiş ve birinci kürün başarısız olduğu çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde cerrahi ligasyon öncesi ikinci kür tedavinin düşünülebileneceğini vurgulamışlardır.

Çalışmamızda tek kür tedavi ile PDA'sı kapatılan 67 hastadan on sekizinde (%26.9) BPD gelişirken çoklu kür ile tedavi edilen 27 hastanın on üçünde (%48.1) BPD gelişti. Diğer taraftan kür sayıları ve BPD arasındaki ilişki ayrı ayrı ele alındığında iki kür alan 13 hastanın altısında (%46) BPD gelişirken, üç kür tedavi alan 14 hastanın yedisinde (%50) BPD geliştiği tespit edildi. Çoklu kür alan hastalarda BPD sıklığının artması ibuprofen ile ilişkili olabileceği gibi, PDA nedeniyle artmış pulmoner akımın daha uzun süre devam etmesi ile de ilişkili olabilir. Çoklu kür ibuprofen tedavisinde BPD riskinin yüksek olmasına rağmen cerrahi tedavide de aynı risklerin olması ve diğer cerrahi komplikasyonlarla birlikte değerlendirildiğinde ikinci kür ibuprofen tedavisinin cerrahi tedavi öncesi kullanılması düşünülebilir. Çalışmamızda tek kür tedavi alanlarda kapanma oranı %71 iken bu oran ikinci kür tedavide %40 ve üçüncü kürde %35 olarak bulundu. Kapanma ihtimalindeki azalmanın yanında BPD gelişme riskindeki anlamlı artış göz önüne alındığında bu hastalara ikinci kür başlandığında, ikinci kürün hemen bitiminde cerrahi ligasyon yapılacak şekilde hazırlıklara başlanması ve böylece ikinci kür sonunda kapanma olmazsa cerrahi ligasyon yapılmasının uygun olacağı kanaatindeyiz.

Üç hafta boyunca PDA akımına maruz kalan hastalarda, konjestif kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon, pulmoner fonksiyonlarda bozulma, alveoler büyümede azalma, BPD riskinde ve mortalitede artış olduğu gösterilmiştir (108). Avrupada yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin çoğunun (%45) iki tıbbi tedavi küründen

sonra, tıbbi tedaviye kontrendikasyon olduğunda (%61) ve çok düşük doğum ağırlıklı ve geniş PDA'lı bebeklerde (%39) de PDA'nın cerrahi yolla kapatılmasını önerdikleri bildirilmiştir (108). Çalışmamızda 3 kür tedavi alan ve BPD gelişmeyen ve cerrahi olarak duktus arteriyozusu kapatılan tek çok düşük doğum ağırlıklı bebek 2. hafta içinde opere olan bir hasta idi. Diğer hastalarımızın tamamı 3. haftadan sonra (ortanca 32 gün) opere edilmişlerdi. İkinci kür tedaviden sonra cerrahi olarak duktusları kapatılan her iki hastaya da 3. haftadan sonra cerrahi ligasyon yapılmış olup, iki hastamızda çok düşük doğum ağırlıklı idi ve her ikisinde de BPD gelişti (Şekil 2). Prematüre doğan bebeklerin duktus arteriyozuslarının çok zaman kaybedilmeden en geç ikinci kür tedaviden sonra hatta duktus arteriyozus üzerinden soldan sağa şantı fazla olan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin ilk kür tedaviden sonra cerrahi olarak duktus arteriyozuslarının kapatılmasının uygun olacağı kanaatindeyiz. Böylece hastaların akciğerlerinin uzun süre artmış kan akımına maruziyeti sonucu gelişebilecek komplikasyonların yanı sıra uzun süre ilaç kullanımına bağlı gelişebilecek yan etkiler de önlenmiş olacaktır.

Duktus arteriyozusu cerrahi yolla kapatılan hastalarımızda cerrahiye bağlı ölüm görülmedi. Cerrahi uygulanan 11 hastadan üçü cerrahi uygulamadan median 15., 25 ve 75. günler sonra sepsis nedeniyle kaybedilmiş olup ölüm nedenleri cerrahi ile ilişkisizdi. Yapılan bir çalışmada cerrahi tedavi sonrası gelişen olumsuz sonuçların cerrahi tedaviye kadar olan süreçte yaşandığı ihtimaline dikkat çekilmiştir (116). Cerrahi tedavi sonuçları başarılı olan merkezlerde gerektiğinde duktus arteriyozusun cerrahi olarak erken dönemde kapatılmasından kaçınılmamamalıdır. Hatta literatürde önerilen 3 haftalık sürecin daha da kısaltılması düşünülebilir. Çalışmamızda cerrahi tedavinin geciktirilmesinin, ki bazı hastalar 3. haftadan sonra yeni doğan ünitemize kabul edilmiştir, BPD gelişme oranı üzerine olumsuz etkilerinin olmuş olabileceği kanaatindeyiz.



Şekil 2. Patent Duktus Arteriyozus Tedavisi Alıp Bronkopulmoner Displazi Gelişen Hastaların Özellikleri

Damarlanmanın henüz tamamlanmadığı preterm yenidoğanın retinasında yaşamsal nedenlerle uygulanan oksijen tedavisi vazokonstriksiyona, kalıcı kapiller tıkanıklığa ve sonunda ROP'a yol açar. Prematürelde PDA ile birliktelik çoğu hastada solunumsal desteğe ihtiyaç duyulmasına neden olmaktadır. Bu da uzun süre yüksek ve devamlı oranda oksijen maruziyetini artırmakta ve ROP gelişimine zemin hazırlamaktadır.

Uraş ve arkadaşları (104) tarafından tekrarlanan ibuprofen tedavisi sonrasında %5 oranında ROP tanısı konulduğu ve hastaların tamamının evre I ROP olduğu bildirilmiştir. Armangil ve arkadaşları (117) tarafından tek kür ve tekrarlanan indometazin tedavisi alan hastalarda; tek kür indometazin alanlarda %25.0, çoklu kür indometazin alanlarda %28.6 oranında ROP tespit edilmiş olup, tek kür ve çoklu kür indometazin tedavisi alan gruplar arasında ROP açısından fark olmadığı rapor edilmiştir. Aynı çalışmada indometazin tedavisi sonrası PDA ligasyonu yapılan hastalarda ROP görülme oranının (%24) benzer olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir başka yayında PDA tedavisinde artırılmış dozda indometazin kullanılmasının retinopati oranında artışa neden olduğu bildirilmektedir (118). Benzer şekilde Kabra ve arkadaşlarının (114) çalışmasında indometazin proflaksisi alıp cerrahiye giden hastalarda ROP oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Sangem ve arkadaşları (107) ise ikinci kür indometazin tedavisi alanlarda ciddi ROP oranının %20, üçüncü kür tedavi sonrası ciddi ROP oranı %22 olarak bildirmişlerdir.

Çalışmamızda PDA tedavisi için tek kür ibuprofen tedavisi alan 67 hastanın 7'sinde (%10.4) ROP gelişirken bunların ikisi (%3) ciddi idi. Çoklu kür tedavi alan 27 hastanın 9'unda (%33) ROP gelişirken bunların dördünde ciddi ROP (%14.8) tespit edildi. Hastalarımızda kür sayısı arttıkça ROP görülme oranında artış tespit edildi. Bu oranlar indometazin tedavisi ile bildirilen ROP görülme oranlarından daha düşük idi (107,114,117,118).

Son yıllarda tüm dünyada ve ülkemizde perinatal ve neonatal bakımda olan gelişmeler, prematüre bebeklerin mortalite oranlarını düşürmüş ve çok küçük bebeklerin yaşam şanslarını artırmıştır. Prematüre bebeklerin yaşam şanslarının artması ile birlikte bir takım komplikasyonların da görülme oranı artmıştır. Bu komplikasyonlardan biri olan İntraventricüler kanamanın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte en

önemli neden prematüre bebeklerde beyinde ventriküllerin etrafındaki kılcak kan damarlarının çok zayıf olması (bazal lamina yetersizliği, lif azlığı,...) ve kolayca kanamasıdır. Prematüre bebeklerde beyne giden kan akımındaki ani değişiklikler, kandaki oksijen ve karbondioksit gazı düzeylerindeki değişiklikler, damardan verilen bazı yoğun ilaçlar, kalp ve akciğer ile ilgili önemli hastalıklar IVK'ya yol açabilir (119,120).

Uraş ve arkadaşları (104) tarafından yapılan çalışmada tekrarlanan ibuprofen tedavisi sonrasında 1 hastada grade 2 IVK tespit edilmiştir. Bu hastanın çok düşük doğum ağırlıklı olup uzun süre ventilatörde kaldığı belirtilmiştir. Sabry ve arkadaşlarının (121) ibuprofen tedavisi ile yaptıkları çalışmada çalışma ve kontrol grubu arasında IVK açısından anlamlı fark olmadığı ve IVK nin prematüreliliğin genel bir sorunu olduğunu belirtmişlerdir. Sangem ve arkadaşlarının (107) indometazinle tekrarlayan kürlerde yaptıkları çalışmada 2. kür sonrası grade 3-4 IVK oranı %29 iken 3. kür sonrası bu oran %43 olmuştur. Çalışmamızda ise tek kür tedavi alan hastaların üçünde (%4.4) çoklu kür tedavi alan hastaların birinde (%3.7) IVK tesbit edilmiştir. Ancak bu hastalar çok düşük doğum ağırlıklı olup (1010 gr, 790 gr, 865 gr, 710 gr) uzun süre ventilatörde kalmıştır. İntraventriküler kanamayı prematüreliliğin komplikasyonundan ayırt etmek güçtür.

Ventilatör bağımlı prematüre bebeklerde bronkoalveolar lavajda artmış nötrofil ve artmış sitokin aktivitesi gösterilmiştir. Sistemik enfeksiyonlu bebeklerde serum prostaglandin ve TNF düzeyleri artar. Duktusun kalıcı kapanması gecikir, duktusta geç olarak yeniden açılma ve tedaviye yanıtızlık olur (111). Uraş ve arkadaşları (104) PDA tedavisi için çoklu kür ibuprofen kullanılan hastalarda %2.6 oranında erken neonatal sepsis tanısı rapor etmişlerdir. Armangil ve arkadaşları (117) indometazinle yaptığı çalışmada tekli ve çoklu kür tedavi alan hastalarda sepsis oranını eşit olarak (%50) bildirmişlerdir. Sabry ve arkadaşları (121) çoklu kür ibuprofen tedavisi verilen çalışma grubu ile tedavi verilmeyen kontrol grubu arasında sepsis yönünden fark bulmamışlardır. Sangem ve arkadaşları (107) indometazinle yaptığı çalışmada ise ikinci kür sonrası sepsis oranı %58 bulurken 3. kür sonrası bu oranı çok daha yüksek (%78) olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda ise benzer şekilde tek kür tedavi sonrası sepsis oranı %53.7 iken çoklu kür sonrası bu oran %74.1 idi.

Glukokortikoidlerin duktusun dilatör prostaglandinlere duyarlılığını değiştirerek PDA gelişimini azaltıcı etki ettikleri bildirilmektedir (122). Çalışmamızda tek kür tedavi alan 28 hastanın annelerinde (%41.8) antenatal steroid kullanımını öyküsü varken, çoklu kür tedavi alanların 8'inin annesinde %29.6 antenatal steroid kullanım öyküsü mevcuttu. Duktus arteriyozusun medikal tedaviye cevabına antenatal steroid kullanımının herhangi bir etkisi saptanmadı. Semptomatik PDA'sı olan düşük doğum ağırlıklı bebeklerin duktus arteriyozusun medikal yolla kapatılması için oral ibuprofen ve plasebonun etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada antenatal steroid kullanımının duktus arteriyozusun kapanması üzerine bir etkisinin olmadığı rapor edilmiştir (123).

Sonuç olarak; oral ibuprofen tedavisinin hemodinamik olarak önemli PDA saptanan prematüre bebeklerde güvenle kullanılabilir, yan etkileri az, kolay ulaşılabilir, etkili bir uygulama olduğu düşüncesindeyiz. Prematüre bebeklerde enteral ibuprofen tedavisi ile kapanmayan PDA'lar zaman kaybedilmeden en geç ikinci kür tedaviden sonra cerrahi yolla kapatılmalıdır. PDA yoluyla sol sağ şantın fazla olduğu çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ise PDA'nın ilk kür tedaviden sonra cerrahi olarak kapatılması düşünülebilir. Böylece hastaların akciğerlerinin uzun süre artmış kan akımına maruziyeti sonucu gelişebilecek komplikasyonların yanı sıra uzun süre ilaç kullanımına bağlı gelişebilecek yan etkiler de önlenmiş olacaktır.

6. SONUÇLAR

- Hastaların ortalama gebelik yaşı $30,6 \pm 3,4$ hafta, E/K oranı 1.13, vücut ağırlığı ortalaması ise 1220 gr. idi.
- İlk kür ibuprofen tedavisinden sonra 94 hastanın 67'sinde (%71) PDA kapandı. İlk kür ibuprofen tedavisi ile kapanmayıp, tedavi verilmesine engel bir durumu olmayan ve ikinci kür tedavi uygulanan 27 (%29) hastanın 11'inin (%40) PDA'sı kapandı. Üçüncü kür ibuprofen tedavisi verilen 14 hastanın 5 (%35)'inin duktus arteriozusu kapandı. Kür sayısı arttıkça PDA'nın kapanmasındaki başarı oranında düşüş gözlemlendi.
- Tek kür ibuprofen tedavisi ile duktusu kapananların annelerinin antenatal dönemde steroid alma oranları daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.272$).
- Çoklu kür ibuprofen tedavisi alan hastalarda daha yüksek oranda sepsis geliştiği saptansa da bu fark istatistiksel olarak bir anlam ifade etmemekte idi ($p=0.069$).
- Gestasyonel gebelik yaşı 30 haftanın altında olan 46 hastanın 13'ünde (%28) ROP gelişirken, 30. gestasyonel gebelik haftasının üstünde olan 48 hastanın 3'ünde (%6) ROP gelişti.
- Gestasyonel gebelik haftası 30 haftanın altında olan 46 bebeğin 40'ında (%86.9) RDS gelişirken, 30. gestasyonel gebelik haftasının üstünde olan 48 hastanın 27'sinde (%56) RDS gelişti.
- Otuzuncu gestasyonel gebelik haftası altında olan 46 hastanın 19'ünde (%41.3) BPD gelişirken, 30. gestasyonel gebelik haftasının üstünde olan 48 hastanın 12'sinde (%25) BPD gelişti.
- Patent duktus arteriozusun kapatılması için medikal tedavi alan hastalar için elektrokardiyografi istek nedenleri arasında üfürüm 94 hastanın 10'u (%10.6) ile sınırlı iken, solunumsal problemler (oksijen ihtiyacındaki artış, takipne, mekanik ventilatöre bağlı kalma, CPAP' a bağlı kalma) 84 (%89.4) hasta gibi yüksek orana sahipti.

- Çalışmamızda NEK ve izole gastrointestinal perferasyon oranı tek kür ibuprofen tedavisi verilen 67 hastanın 7'sinde (%10), çoklu kür ibuprofen tedavisi verilen 27 hastanın 1'inde gelişti (%3.7). Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı (P=0.432).
- Çalışmamızda tek kür ibuprofen tedavisi alan hastaların üçünde (%4.4) çoklu kür ibuprofen tedavisi alan hastaların birinde (%3.7) IVK tesbit edilmiştir. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p=1).
- Çalışmamızda PDA tedavisi için tek kür ibuprofen tedavisi alan 67 hastanın 7'sinde (%10.4) ROP gelişirken bunların ikisi (%3) ciddi idi. Çoklu kür ibuprofen tedavisi alan 27 hastanın 9'unda (%33) ROP gelişirken bunların dördünde ciddi ROP (%14.8) tespit edildi. Hastalarımızda kür sayısı arttıkça ROP görülme oranında artış tespit edildi.
- Çalışmamızda tek kür ibuprofen tedavisi ile PDA'sı kapatılan 67 hastadan on sekizinde (%26.9) BPD gelişti. İki kür ibuprofen alan 13 hastanın altısında (%46) BPD gelişirken, üç kür ibuprofen tedavisi alan 14 hastanın yedisinde (%50) BPD geliştiği tespit edildi.
- Üç kür ibuprofen tedavisine rağmen duktusu medikal tedavi ile kapanmayan ve önemli derecede şantı olduğu için cerrahi olarak duktusu kapatılan 9 hastadan 3'ü ölmekle beraber ölüm sebepleri cerrahi ile ilişkisizdi. İki kür sonrası cerrahi ile kapatılan hastalarda ölüm olmadı.
- Çalışmamızda 3 kür ibuprofen tedavisi alan ve BPD gelişmeyen ve cerrahi olarak duktus arteriyozusu kapatılan tek çok düşük doğum ağırlıklı bebek 2. hafta içinde opere olan bir hasta idi. Diğer hastalarımızın tamamı 3. haftadan sonra (ortanca 32 gün) opere edilmişlerdi.
- Sonuç olarak cerrahisi iyi olan merkezlerde prematüre doğan bebeklerin duktus arteriyozuslarının çok zaman kaybedilmeden en geç ikinci kür tedaviden sonra hatta duktus arteriyozus üzerinden soldan sağa şantı fazla olan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin ilk kür tedaviden sonra cerrahi olarak duktus arteriyozuslarının kapatılmasının uygun olacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Hammeram C. Patent ductus arteriosus. Clin Perinatol 1995; 22: 457-477.
2. Evans NJ, Archer LNJ. Doppler assessment of pulmonary artery pressure and extrapulmonary shunting in the acute phase of hyaline membrane disease. Arch Dis Child 1991; 66: 6-11.
3. Evans N. Diagnosis of patent ductus arteriosus in the preterm newborn. Arch Dis Child 1993; 68: 58-61
4. Cotton RB, Stahlman MT, Bender HW, Graham. Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. J Pediatr 1978; 93: 647-651.
5. Aksü M, Özyürek AR, Dorak C, Parlar A, Kültürsay N. Prematüre bebeklerde patent duktus arteriyozusun tedavisinde enteral ibuprofen ve indometazin. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2001; 44: 56-60.
6. Nelson RJ, Thibeault DW, Emmanouilides GC, Lippman M. Improving the results of ligation of patent ductus arteriosus in small preterm infants. J Thorac Cardiovasc Surg 1976; 71: 169-178.
7. Merritt AT, Harris P, Roghmann K, et al. Early closure of the patent ductus arteriosus in very low-birth-weight infants: a controlled trial. J Pediatr 1981; 99: 281-286.
8. Mahony L, Carnero V, Brett C, Heymann MA, Clyman RI. Prophylactic indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in very low-birth-weight infants. N Engl J Med 1982; 306: 506-510.
9. Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study. J Pediatr 1983; 102: 895-906.
10. Mahony L, Caldwell RL, Girod DA, et al. Indomethacin therapy on the first day of life in infants with very low birth weight. J Pediatr 1985; 106: 801-806.

11. Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, Pitlick PT, Kirkpatrick SE. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. *N Engl J Med* 1976;295: 526-529
12. Patel J, Marks KA, Roberts I, Azzopardi D, Edwards AD. Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. *Lancet* 1995; 346: 255.
13. Patel J, Marks KA, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P, Edwards AD. 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: 36-42.
14. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin Neonatol* 2004; 1-7.
15. Turkish Neonatal Association Multicenter Study Group: Perinatal mortality in Turkey 1999. *Ç.S.H.D.* 2000; 43: 315.
16. Yu VYH. Patent ductus arteriosus in the preterm infant. *Early Hum Dev* 1993; 35:1-14.
17. Hammerman C. Patent ductus arteriosus. *Clin Perinatal* 1995; 22:457-479.
18. Brown ER. increased risk of bronchopulmonary dysplasia in infants with patent ductus artriosus. *Pediatr* 1979; 95: 865-866.
19. Short Jand DB, Gibson NA, Levene MI, Archer LN, Evans DH, Shaw DE. Patent ductus arteriosus and cerebral circulation in preterm infants. *Dev Med Child Neurol*, 1990; 32: 386-393.
20. Meyers RL, Alpan G, Lin E, et at. Patent ductus arteriosus, indomethacine and intestinal distension. Effects on intestinal blood flow and oxygen consumption. *Pediatr Res* 1991; 29: 659-665.
21. Backer CL, Mavroudis C. Congenital heart surgery nomenclature and database project: Patent ductus arteriosus, coarctation of the aorta, interrupted aortic arch. *Ann Thorac Surg*; 2000, 69:S298-307.
22. Munro JC. Surgery of the vascular system. Ligation of patent ductus arteriosus. *Ann Surg*; 1905, 46: 335.

23. Gibson GA- Persistence of the arterial duct and its diagnosis. *Edinb Med J*; 1900, 8:1.
24. Graybial A, Strieder JW, Boyer NH. An attempt to obliterate the patent ductus arteriosus in a patient with subacute bacterial endocarditis. *Am Heart J*; 1938, 15:621.
25. Gross RE, Hubbard JP. Surgical ligation of a patent ductus arteriosus. Report of first successful case. *JAMA*; 1939, 112:729-731.
26. Gross RE. Complete division for the patent ductus arteriosus. *J Thorac Surg*; 1947, 16:314.
27. Porstmann W, Wierny L, Warnke H, Gerstberger G, Romaniuk PA. Catheter closure of patent ductus arteriosus, 62 cases treated without thoracotomy. *Radiol Clin North Am*; 1971, 9:203-218.
28. Rashkind WJ, Causo CC. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus. *Pediatr. Cardiol*; 1979, 1:3.
29. Powell ML. Patent ductus arteriosus in premature infants. *Med J Aust*; 1963, 2:56.
30. De Cancq HE Jr. Repair of patent ductus arteriosus in a 1417 g infant. *Am J Dis Child*; 1963, 106:402.
31. Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW. Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history. *Circulation*; 1971, 43: 323-332.
32. Campbell M. Natural history of persistent ductus arteriosus. *Br Heart J*; 1968, 30:4-13.
33. Moore P, Brook MM, Heymann MA. Patent ductus arteriosus. In: Allen HD, Clark EB, Gutgesell HP, Driscoll DJ, eds. *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents*. Lippincott Williams and Wilkins; Philadelphia: 2001, 652 - 669.
34. Siassi B, Blanco C, Cabal LA, Coran AG. Incidence and clinical features of patent ductus arteriosus in low-birthweight infants: A prospective analysis of 150 consecutively born infants. *Pediatrics*; 1976, 57:347-351.

35. Baylen BG, Ogata H, Ikegami M, Jacobs HC, Jobe AH, Emma-nouilides GC. Left ventricular performance and regional blood flows before and after ductus arteriosus occlusion in premature lambs treated with surfactant. *Circulation*; 1983, 67: 837 – 843.
36. Cassady G, Crouse DR, Kirklin JW, et al. A randomized controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth. *N Engl J Med*; 1989, 320: 1511 – 1516.
37. 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. *N Engl J Med*; 1980, 302: 598 - 604.
38. Alzamora-Castro V, Battilana G, Abugattas R, et al. Patent ductus arteriosus and high altitude. *Am J Cardiol*; 1960, 5: 761-763.
39. Calder AL, Kirker JA, Neutze JM, Starling MB. Pathology of the ductus arteriosus treated with prostaglandins: Comparisons with untreated cases. *Pediatr Cardiol*; 1984, 5: 85 - 92.
40. Gittenberger-De Groot AC, van Ertbruggen I, Moulaert AJMG, fIM1- Harinck E. The ductus arteriosus in the preterm infant: Histologic and clinical observations. *J Pediatr*; 1980, 96:88 - 93.
41. Gittenberger-De Groot AC. Persistent ductus arteriosus: Most probably a primary congenital malformation. *Br Heart J*; 1977, 39: 610-618.
42. Santos MA, Moll JN, Drumond C, et al. Development of the ductus arteriosus in right ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*; 1980, 62: 818 - 822.
43. Sanoğlu T, Bilal MS, Kmoğlu B, ve ark. Sol koroner arterin pulmoner arterden çıkışı anomalisi ve tünel operasyonu. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer. Derg*; 1995, 3:216 - 220.
44. Coceani F, Olley PM. Role of prostaglandins, prostacyclin, and thromboxanes in the control of prenatal patency and postnatal closure of the ductus arteriosus. *Semin Perinatol*; 1980, 4:109 – 113.

45. McMurphy DM, Heymann MA, Rudolph AM, Melmon KL. Developmental change in constriction of the ductus arteriosus: Response to oxygen and vasoactive substances in the isolated ductus arteriosus of the fetal lamb. *Pediatr Res*;1972, 6: 231-238.
46. Neal WA, Mullet MD. Patent ductus arteriosus in premature infants: A review of current management. *Pediatr Cardiol*; 1982, 3:59 - 63.
47. Atalay S, Saraçlar M, Özkutlu S. Duktus arteriosus açıklığı vakalarının iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmesi. *Türk Kardiyol Dern Arş*; 1991, 19:67 - 70.
48. Valdes-Cruz LM, Cayre RO. Patent ductus arteriosus. In: *Echocardiographic Diagnosis of Congenital Heart Disease. An Embryologic and Anatomic Approach*. Philadelphia: Lippincott-Raven Pub: 1999, 489 - 495.
49. Krishenko A, Benson LN, Burrows P, et al. Angiographic classification of the isolated, persistently patent ductus arteriosus and implications for percutaneous catheter occlusion. *Am J Cardiol*; 1989, 63: 877-880.
50. Treves S, Maltz DL, Adelstein SJ. Intracardiac shunts. In: *Wagner HN, Cooke RE, eds. Pediatric Nuclear Medicine*. Philadelphia: WB Saunders: 1974, 231 - 246.
51. Kırallı K, Güler M, Dağlar B, et al. Surgical repair in ruptured congenital sinus of Valsalva aneurysms: A 13-year experience. *J Heart Valve Dis*; 1999, 8:424 – 429.
52. Güler M, Kırallı K, Kutay V, et al. İntravenöz uyuşturucu bağımlılığı sonucunda aortik kapak endokarditine sekonder gelişen paraannüler apse ve sinüs Valsalva rüptürünün cerrahi tedavisi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg*; 1998, 6:498 - 502.
53. Kırallı K, Erdoğan HB, Mansuroğlu et al. Konjenital VSD'nin cerrahi tedavisi: 15 yıllık deneyim. XVII. Ulusal Kardiyoloji Kongresi, İzmir, 2001.
54. Johnson DH, Rosenthal A, Nadas AS. A forty-year review of bacterial endocarditis in infancy and childhood. *Circulation*; 1975, 51: 581 - 588.
55. Yanık A, Yetkin E, Şenen K, et al. Vegetation in pulmonary artery in a child with patent ductus arteriosus. *Arch Turkish Soc Cardiol*; 1999, 27:429 - 430.

56. Lund JT, Jensen MB, Hjelms E. Aneurysm of the ductus arteriosus. A review of the literature and the surgical implications. *Eur J Cardiothoracic Surg*; 1991, 5:566 - 570.
57. Baden M, Kirks DR. Transient dilatation of the ductus arteriosus- the "ductus bump". *J Pediatr*; 1974, 84:858 – 860.
58. Lund JT, Hansen D, Brocks V, Jensen MB, Jacobsen JR. Aneurysm of the ductus arteriosus in the neonate: Three case reports with a review of the literature. *Pediatr Cardiol*; 1992, 13:222 - 226.
59. Falcone MW, Perloff JK, Roberts WC. Aneurysm of the nonpatent ductus arteriosus. *J Cardiol*; 1972 29:422 - 426.
60. Heikkinen ES, Simila S, Laitinen J, Larmi T. Infantile aneurysm of the ductus arteriosus. Diagnosis, incidence, pathogenesis, and prognosis. *Acta Paediatr Scand*; 1974, 63:241 – 248.
61. Day JRS, Walesby RK. A spontaneous ductal aneurysm presenting with left recurrent laryngeal nerve palsy. *Ann Thorac Surg*; 2001, 72: 608 - 609.
62. Peckham GJ, Miettinen OS, Ellison RC, et al. Clinical course to 1 year of age in premature infants with patent ductus arteriosus: Results of a multicenter randomized trial of indomethacin. *J Pediatr*; 1984, 105:285-291.
63. Patel J, Marks KA, Roberts I, Azzopardi D, Edwards AD. Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. *Lancet* 1995; 346: 255.
64. Patel J, Marks KA, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P, Edwards AD. 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;
65. Aksü M, Özyürek AR, Dorak C, Parlar A, Kültürsay N. Prematüre bebeklerde patent duktus arteriyozusun tedavisinde enteral ibuprofen ve indometazin. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2001; 44: 56-60.

66. Lago P, Bettiol T, Salvadori S. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomised controlled trial. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 202- 207.
67. E. Heyman, I. Morag and D. Batash. Closure of patent ductus arteriosus with enteral ibuprofen suspension in premature newborns a pilot study. *Pediatrics* 2003;112:354-47: 36-42.
68. Bilgiç A, Çeliker A, Özbarlas N. Transkateter yolla duktus arteriosus açıklığının kapatılması. *Türk Kardiyol Dern Arş*; 1992, 20:162 -165.
69. Aydoğan Ü. Küçük çocuklarda transkateter "Coil" oklüzyonla duktus arteriosus açıklığının kapatılması: Erken sonuçlar ve orta dönem izlem. *Türk Kardiyol Dern Arş*; 2001, 29:292 - 297.
70. Akıllı A, Akın M, Payzın S ve ark. Erişkinlerde açık duktus arteriozusun perkütan transkateter yöntemle kapatılması. *Türk Kardiyol Dern Arş*; 1995, 23:35 - 39.
71. Saluk L, Sanoğlu A, Batmaz G, Yazıcıoğlu N. Duktus arteriosas açıklığı transkateter yolla kapatılan hastaların renkli Doppler izlem sonuçları. *Türk Kardiyol Dern Arş*; 1995, 23:128 - 131.
72. Patel HT, Cao QL, Rhodes J, et al. Longterm outcome of transcatheter closure of small to large patent ductus arteriosus. *Catheter Cardiovasc Interv*; 1999, 47:457 - 461.
73. Shim D, Fedderly RT, Beekman RH III, et al. Follow-up of coil occlusion of patent ductus arteriosus. *J Am Coll Cardiol*; 1996, 28:207 - 211.
74. Aydoğan Ü, Cantez T, Dindar A. Duktus arteriozus açıklığının kateterizasyon yöntemiyle kapatılması: Olgu seçimi, uygulama tekniği ve komplikasyonlar. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg*; 1992, 1:107 - 111.
75. Hansen T, Corbet A. Chronic lung disease. In: Taeusch HW, Ballard RA (ed). *Avery's Diseases of the Newborn* (7th ed). Philadelphia: WB Saunders, 1998: 634-647.

76. Reller MD, Ziegler M, Rice MJ, Solin RC, Mc Donald RW. Duration of ductal shunting in healthy preterm infants: an echocardiographic color flow Dopier study. *J Pediatr* 1988; 112: 441-6.
77. Yu VYH. Patent ductus arteriosus in the preterm infant. *Early Hum Dev* 1993; 35:1-14.
78. Hammerman C. Patent ductus arteriosus. *Clin Perinatal* 1995; 22:457-479.
79. Rajadudai VS, Yu VYH. Intravenous indomethacin therapy in preterm neonates with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1991;27:370-375.
80. Brown ER. increased risk of bronchopulmonary dysplasia in infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr* 1979; 95: 865-866.
81. ShortJand DB, Gibson NA, Levene MI, Archer LN, Evans DH, Shaw DE. Patent ductus arteriosus and cerebral circulation in preterm infants. *Dev Med Child Neurol*, 1990; 32: 386-93.
82. Meyers RL, Alpan G, Lin E, et al. Patent ductus arteriosus, indomethacin and intestinal distension. Effects on intestinal blood flow and oxygen consumption. *Pediatr Res* 1991; 29: 659-665.
83. Malviya M, Ohlsson A, Shah S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD003951.
84. Mercanti I, *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22 Suppl 3:14-20.
85. Malviya M, Ohlsson A, Shah S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD003951.
86. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med* 1976; 295: 530-533.
87. Meyers RL, Alpan G, Lin E, Clyman RI. Patent ductus arteriosus, indomethacin, and intestinal distension: effects on intestinal blood flow and oxygen consumption. *Pediatr Res* 1991; 29: 569-574.

88. Mercanti I, Boubred F, Simeoni U. Therapeutic closure of the ductus arteriosus: benefits and limitations. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22 Suppl 3:14-20.
89. Richards et al, *Pediatrics.* 2009 Aug;124 (2):e1 287-93.
90. F. Coceani, E. White and E. Bodach. Age dependent changes in the response of the lamb ductus arteriosus to oxygen and ibuprofen. *Can J Physiol Pharmacol* 1979; 57: 825–831.
91. A. Varvarigou, C.L. Bardin and K. Beharry . Early ibuprofen administration to prevent patent ductus arteriosus in premature newborn infants. *J Am Med Assoc* 1996; 275: 539–544.
92. Chotigeat U, Jirapapa K, Layangkool T. A comparison of oral ibuprofen and intravenous indometacin for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Med Assoc Thai,* 2003; 86 Suppl 3: 563-569.
93. Su PH, Chen JY, Su CM, et al. Comparison of ibuprofen and indometacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatr Intern,* 2003; 45: 665-670.
94. Gregoire N, Gualano V, Geneteau A, et al. Population pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers in very premature neonates. *J Clin Pharmacol,* 2004; 44: 1114-1124.
95. Heyman E, Morag I, Batash D, et al. Closure of patent ductus arteriosus with oral ibuprofen suspension in premature newborns: a pilot study. *Pediatrics,* 2003; 112: 354-358.
96. Kervancıoğlu ve arkadaşları. Preterm Bebeklerde Patent Duktus Arteriyozus Tedavisinde Oral İbuprofenin Etkinliğinin ve Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi,* 2005; 32:3, (140-144)
97. Heyman E, Morag I, Batash D, et al. Closure of patent ductus arteriosus with oral ibuprofen suspension in premature newborns: a pilot study. *Pediatrics,* 2003; 112: 354-358.
98. L J Jones, P D Craven, J Attia, A Thakkestian, I Wright. Network meta-analysis of indomethacin versus ibuprofen versus placebo for PDA in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed fetalneonatal* 168682 Published Online First: 27 September 2010)

99. Taahushi Y, Horada K, Uida A, et al. Left ventricular preload reserve in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child*. 1994; 71:118-22.
100. Fujiwara T, Macta H, Chida S. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980; 1: 55-59.
101. Clyman RI, Jobe A, Heymann M. Increased shunt through the ductus arteriosus after surfactant replacement therapy. *J Pediatr* 1982; 100: 101-107.
102. Yeh TF, Rarol D, Luken J, et al. Clinical evaluation of premature infants with patent ductus arteriosus. A scoring system with echocardiogram, acid-base and blood gas correlations. *Crit Care Med* 1981; 9: 655-61.
103. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Apr 14; (4):CD003481.
104. Uraş ve arkadaşları; Preterm Bebeklerde Patent Duktus Arteriyozusun Enteral ibuprofen ile Tedavisi. *Yeni Tıp Derigisi* 2007; 24: 164-167.
105. Gimeno Navarro, A., Cano Sanchez, A., Ferná' ndez Gilino, C., Carrasco Moreno, J.I., Izquierdo Macia' n, I., Gutierrez Laso, A., Morcillo Sopena, F., 2005. Ibuprofen versus indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *An.Pediatr. (Barc.)* 63 (3), 212–218.
106. Gournay V., Savagner C., Thiriez, G., Kuster, A., Roze, J.C., 2008. Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. *Lancet* 359, 1486–1488.
107. Sangem et al; Multiple Courses of Indomethacin and Neonatal Outcomes in Premature Infants. *Pediatr Cardiol* 2008 29:878-884.
108. H.Guimaraes et al; Non-steroid anti-inflammatory drugs in the treatment of patent ductus arteriosus in European newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22 Suppl 3:77-80.
109. Koç E. Yeni Bronkopulmoner Displazi. *T Klin J Ped* 2004; 2: 396-402.
110. Tansuğ N. Kronik Akciğer Hastalığı (Bronkopulmoner Displazi), Yurdakök M, Erdem G (eds). *Neonatoloji*. 2.Baskı. Alp Ofset I. 2004. p. 495-499.

111. Nilgün Kültürsay. Fetal ve neonatal proenflamatuar sitokin yanıtı - perinatal beyin ve akciğer zedelenmesi ile ilişkisi. *Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi* 2003; 46: 299-307
112. Groneck P, Speer CP. Inflammatory mediators and bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1995; 73: 1-3.
113. Lee LC, Tillett A, Tulloh R, Yates R, Kelsall W. Outcome following patent ductus arteriosus ligation in premature infants: a retrospective cohort analysis. *BMC Pediatr* 2006; 6: 15-21.
114. Kabra N, Schmidt B, Roberts R, Doyle L, Papile L, Fanaroff A. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results of the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *J Pediatr* 2007;150:229–234.
115. Justin Richards et. Al., A Second Course of Ibuprofen Is Effective in the Closure of a Clinically Significant PDA in ELBW Infants. *Pediatrics* Vol. 124 No. 2 August 2009, pp. e287-e293 (doi:10.1542/peds.2008-2232).
116. Vida VL, Lago P, Salvatori S, Bocuzzo G, Padalino M, Milanesi O, Speggorin S, Stellin G. Is there an optimal timing for surgical ligation of patent ductus arteriosus in preterm infants? *Ann Thorac Surg* 2009;87:1509–1516)
117. Armangil ve arkadaşları; Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde patent duktus arteriyozus ligasyonu yapılan prematüre bebeklerin retrospektif incelenmesi *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 187-192
118. Increased indomethacin dosing for persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *J Pediatr.* 2008;153 (2):183 – 189
119. Bucciarelli RL. Neonatology in the United States: scope and organization. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG (eds). *Neonatology, Pathophysiology and Management of the Newborn*. Philadelphia: Lippincott; 1999: 15-33.
120. Escobar GJ, Littenberg B, Petitti DB. Outcome among surviving very low birthweight infants: a meta-analysis. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1304-1308.


121. Sabry et al. Effect of oral ibuprofen on patent ductus arteriosus in premature newborns. *Journal of the Saudi Heart Association*; 2010, 22: 7-12.
122. Clyman RI, Mauray F, Roman C, Rudolph AM, Heymann MA. Glucocorticoids alter the sensitivity of the lamb ductus arteriosus to prostaglandin E₂. *J Pediatr* 1981; 98: 126-128.
123. Sangtawesin C. et al. Prophylaxis of symptomatic patent ductus arteriosus with oral ibuprofen in very low birth weight infants. *J Med Assoc Thai* 2008 91; (Suppl 3) : S28-34
124. Samancı ve ark. Prematürelde patent duktus arteriosus'un tanısı ve tedavisi. *T Klin Pediatri* 1996, 5:14-19.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

“Patent Duktus Arteriyozuslu Prematürelerde Tekrarlanan Oral İbuprofen Tedavisinin Etkinliği Ve Güvenilirliği”

Dr. İbrahim KARTAL



Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 26.05.2006

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 22.02.2011

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 22.02.2011

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Haşim OLGUN

Jüri üyesi : Prof. Dr. Mehmet Cahit KARAKELLEOĞLU


Jüri üyesi : Prof. Dr. Fatih AKÇAY

Jüri üyesi : Prof. Dr. Yakup KUMTEPE

Jüri üyesi : Prof. Dr. Naci CEVİZ

Jüri üyesi : Doç. Dr. Haşim OLGUN

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



ŞUBAT-2011
ERZURUM