



T.C.

DICLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREMATÜRE BEBEKLERDE PATENT DUKTUS  
ARTERİYOZUSUN KAPATMA TEDAVİSİ İÇİN KULLANILAN  
PARASETAMOL VE İBUPROFENİN ETKİNLİĞİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Necati YÜKSEL**  
**UZMANLIK TEZİ**

**DİYARBAKIR-2018**



T.C.

DICLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREMATÜRE BEBEKLERDE PATENT DUKTUS  
ARTERİYOZUSUN KAPATMA TEDAVİSİ İÇİN KULLANILAN  
PARASETAMOL VE İBUPROFENİN ETKİNLİĞİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Necati YÜKSEL**  
**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**  
**Doç. Dr. Meki BİLİCİ**

**DİYARBAKIR 2018**

## TEŞEKKÜR

Değerli fikirleriyle çalışmanın ortaya çıkmasını sağlayan, desteğini hep yanımda hissettiğim, yetişmemde büyük emeği olan tez danışmanım Doç. Dr. Meki Bilici'ye, araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladığım günden itibaren deneyimlerini ve birikimlerini benimle paylaşarak akademik olarak kendimi geliştirmemde büyük katkıları olan sayın hocalarım: Prof. Dr. Celal Devecioğlu, Prof. Dr. Kenan Haspolat, Prof. Dr. Murat Söker, Doç. Dr. Sabahattin Ertuğrul, Doç. Dr. Ayfer Gz Pirinioğlu, Doç. Dr. Mustafa Taşkesen, Doç. Dr. İlyas Yolbaş, Doç. Dr. Alper Akın, Doç. Dr. Velat şen, Doç. Dr. Selahattin Katar, Yrd. Doç. Dr. Fesih Aktar, Yrd. Doç. Dr. Kamil Yılmaz, Uzm. Dr. Veysiye Hly zel, Uzm. Dr. Edip nal, Uzm. Dr. Mehmet Tre, Uzm. Dr. Hasan Balık, Uzm. Dr. Kahraman ncel'e teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Tezimin her aşamasında benden desteğini ve hoşgörüsünü esirgemeyen en büyük destekçim eşim Ebru YÜKSEL'e, çocuklarıma, aileme, sonsuz desteklerinden dolayı şükranlarımı sunarım.

Dört yıl boyunca mesai ve nöbetlerde hayatı paylaştığım doktor arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

**Dr. Necati YÜKSEL**  
**Diyarbakır-2018**

## ÖZET

### **Prematüre Bebeklerde Patent Duktus Arteriyozusun Kapatma Tedavisi İçin Kullanılan Parasetamol ve İbuprofenin Etkinliğinin Karşılaştırılması**

**Giriş ve Amaç:** Prematüre bebeklerde doğumsal kalp hastalıkları sık görülmektedir. Doğumsal kalp hastalıkları içinde de en fazla Patent Duktus Arteriozus (PDA) görülmektedir. PDA öncelikle medikal olmak üzere transkateter veya cerrahi olarak tedavi edilebilmektedir. Biz de çalışmamızda PDA'nın medikal kapatılması için kullanılan parasetamol ve ibuprofenin etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmamızda 1 Ocak 2014 ile 30 Haziran 2017 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Servisi'nde yatan ve PDA'nın medikal olarak kapatılması amacıyla parasetamol veya ibuprofen tedavisi alan prematüre bebeklerin, tedaviye verdikleri yanıtlar, tedavinin yan etkileri, PDA'nın kapanması ile biyokimya ve tam kan parametrelerinin olası ilişkisi araştırılmıştır. Duktusun tedavi sonrası tamamen kapanması veya duktus çapının 1,5 mm'nin altında olması ve LA/Ao oranının 1,5'in altında olması anlamlı klinik yanıt olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 31'i kız (%49,2), 32'si erkek (%50,8) olmak üzere toplam 63 bebek alındı. Bu bebeklerin ortalama doğum haftasının  $27,8 \pm 3,1$  hafta, doğum kilosunun  $1178,4 \pm 499,1$  gr olduğu görüldü. Bebeklerin %96,8'i respiratuar distres sendromu (RDS) tanısı almış ve %87,3'üne sürfaktan tedavisi verilmiştir. Hastaların tamamında tedaviden önce ekokardiografide geniş PDA saptanmıştır. Hastaların % 12,6'sında PDA'ya ek olarak atrial septal defekt (ASD), ventriküler septal defekt (VSD) gibi ilave kardiyak patolojiler saptanmıştır. Medikal kapatma uygulanan bebeklerin 8'ine oral 24'üne iv olmak üzere toplam 32 hastaya (%50,8) parasetamol, diğer 31 hastaya (%49,2) ise oral ibuprofen tedavisi uygulanmıştır. Oral parasetamol uygulanan bebeklerin tamamında, iv parasetamol uygulananların %75'inde klinik yanıt alınmıştır. İntravenöz ve oral parasetamol uygulanan bebekler birlikte değerlendirildiğinde parasetamol uygulanan hastaların %81,2'sinde klinik yanıt alınmıştır. İbuprofen uygulanan hastaların ise %77,4'ünde klinik yanıt

alınmıştır. Hastaların prematür retinopatisi, bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterekolit, intraventriküler kanama, sepsis, hiperbilirubinemi, renal patoloji tanısı almasında uygulanan tedaviye göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $P>0,05$ ). Oligüri, kan üre ve kreatinin değerlerinde yükselme, karaciğer enzimlerinde yükselme, trombositopeni gibi yan etkiler açısından iki tedavi protokolü arasında anlamlı farklılık görülmedi. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası trombosit değerleri ile PDA çapları arasında anlamlı ilişki görülmedi. Çalışmadaki 17 hasta exitus olmuştur (12 hastaya 1 kür, diğer 5 hastaya 2 kür tedavi uygulanmıştır). Exitus olan 17 hastanın 11'inde 1 veya 2 kür tedavi sonrasında medikal kapanma sağlanmıştır. Diğer 6 hasta ise bir sonraki medikal kapatma tedavisi veya cerrahi ligasyon uygulanmadan exitus olmuştur. Exitus olan hastaların tedavi sonrası PDA çaplarının daha geniş olduğu görüldü. Ayrıca exitus olan hastaların taburcu olan hastalara göre hemoglobün ve hemotokrit değerleri daha düşük iken, üre ve kreatin değerleri daha yüksek saptanmıştır.

**Sonuç:** Çalışmamızda PDA'nın medikal kapatma tedavisinde parasetamolün ibuprofen kadar etkili olduğunu gözlemledik. Ayrıca PDA'nın kapanma, yeniden açılma ve cerrahi ligasyon ihtiyacı açısından her iki ilacın benzer olduğunu, komplikasyon ve yan etkileri açısından fark olmadığını gözlemledik.

**Anahtar Kelimeler:** PDA, Prematür, Bebek, Parasetamol, İbuprofen.

## ABSTRACT

### Comparison of Efficacy of Paracetamol and Ibuprofen Used for Closure of Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants

**Introduction and Purpose:** Congenital heart diseases are very common in premature babies. Patent Ductus Arteriosus (PDA) is the most common among congenital heart diseases. Patent ductus arteriosus can be treated primarily with medication as well as transcatheter and surgical treatment. In our study, we aimed to compare the efficacy of paracetamol and ibuprofen used for closure of PDA.

**Material and Method:** Our study consisted of premature babies who received paracetamol or ibuprofen treatment for medical closure of PDA at Neonatology Service of Dicle University Medical Faculty between 1 January 2014 and 30 June 2017. Response to treatment of the premature infants, side effects of the treatment, the possible association of biochemistry and whole blood parameters with PDA closure was investigated. Complete ductus closure or the ductus diameters below 1.5 mm and the LA / Ao ratio below 1.5 were considered significant clinical responses.

**Results:** A total of 63 infants were included in the study, 31 of them were female (49.2%) and 32 of them were male (50.8%). The mean birth week of the babies was  $27.8 \pm 3,1$  weeks and the mean birth weight was  $1178.4 \pm 499.1$  gram. 96.8% of the infants were diagnosed with respiratory distress syndrome (RDS) and 87.3% of them were given surfactant treatment. A large PDA was found on echocardiography (ECO) before all of the patients were treated. In addition to PDA, 12.6% of patients had additional cardiac pathologies such as atrial septal defect (ASD), ventricular septal defect (VSD). Medical closure applied with paracetamol in 32 patients (50.8%) which 8 of them received oral and the other 24 patients were given intravenous treatment. On the other side, 31 patients received oral ibuprofen treatment (49.2%). Clinical response was obtained in all of the infants who received oral paracetamol and 75% of patients who received intravenous paracetamol treatment. When the babies who receiving intravenous and oral paracetamol were evaluated together, clinical response was obtained in 81.2% of patients receiving

paracetamol. It was observed that the patients who received ibuprofen clinical response in 77.4%. There was no significant difference between the patients who has non-cardiac pathologies such as retinopati of prematurite, bronkopulmoner displasia, necrotizing enterocolitis, intraventricular bleeding, sepsis, hyperbilirubinemia, renal pathology ( $P>0,05$ ). There were no significant differences between the two treatment protocols in terms of side effects such as oliguria, elevation of blood urea nitrogen and creatinin levels, elevation of liver enzymes, thrombocytopenia. There was no significant relationship between pre-treatment and post-treatment platelet values and PDA diameters. Hemoglobin and hemotocrit values of the died were low, but blood urea nitrogen and creatinine values were higher.

Seventeen patients in the study were died (12 patients received only 1 cure, and the other 5 patients was treated with 2 cures). In 11 of 17 patients, medical closure was achieved after 1 or 2 cures of treatment. The other 6 patients were died before the next medical PDA closure treatment or surgical ligation. It was observed that the PDA diameters of the patients who died were larger after treatment.

**Conclusion:** In our study, we observed that paracetamol is as effective as ibuprofen in the medical treatment of PDA. Paracetamol and ibuprofen were compared ductal closure, reopening, surgical ligation rates were similar for both agents, and there was no difference in terms of complications and side effects.

**Keywords:** PDA, Premature, Infant, Paracetamol, Ibuprofen.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	I
ÖZET .....	II
ABSTRACT .....	IV
TABLOLAR DİZİNİ .....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	X
KISALTMALAR.....	XI
<b>1 GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2 GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1 Prematürenin Tanımı .....	3
2.2 Prematürelerin İnsidansı .....	3
2.3 Prematürelerin Fizyolojik Özellikleri .....	5
2.4 Prematüritede Patogenez .....	6
2.5 Prematür İnfantların Genel Sorunları .....	6
2.5.1 Kronik Akciğer Hastalığı ( KAH ).....	6
2.5.2 Nekrotizan Enterokolit.....	7
2.5.3 Prematürite Retinopatisi (ROP).....	7
2.5.4 Pretermde Germinal Matriks (GM)-İntraventriküler Kanama (İVK) .....	8
2.6 Prematürite ve Doğumsal Kalp Hastalıkları .....	8
2.7 Patent Duktus Arteriozus.....	9
2.7.1 Patent Duktus Arteriozusta İnsidans ve Etyoloji .....	11
2.7.2 Patent Duktus Arteriozusta Genetik.....	12
2.7.3 Patent Duktus Arteriozusun Fonksiyonel Kapanması.....	13
2.7.4 Histoloji ve Anatomik Kapanma .....	15
2.7.5 Prematüre bebeklerde duktus arteriozus kapanmama nedenleri .....	15
2.7.6 Patent Duktus Arteriozusta Tanı Yöntemleri .....	18
2.7.6.1 Akciğer grafisi .....	18
2.7.6.2 Elektrokardiyografi .....	18
2.7.6.3 Ekokardiyografi ve Doppler çalışmaları .....	18
2.7.6.4 Biyobelirleyiciler .....	20
2.7.6.5 Trombosit Sayısı .....	20
2.7.6.6 Faz Kontrast Manyetik Rezonans Görüntüleme (PCMRI) .....	21
2.7.7 Ayrıcı Tanı.....	21



2.7.8	Komplikasyonlar .....	22
2.7.9	Prematür Yenidoğanda PDA Yönetimi .....	23
2.7.10	Medikal Tedavi .....	23
2.7.10.1	İndometazin.....	24
2.7.10.2	İbuprofen.....	25
2.7.10.3	Parasetamol.....	27
<b>3</b>	<b>GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>28</b>
3.1	İstatistik Analizi.....	29
<b>4</b>	<b>BULGULAR.....</b>	<b>30</b>
<b>5</b>	<b>TARTIŞMA .....</b>	<b>43</b>
<b>6</b>	<b>SONUÇLAR .....</b>	<b>52</b>
<b>7</b>	<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>53</b>
<b>EKLER.....</b>		<b>73</b>
EK 1 .....		73

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Patent duktus arteriozus etiyojisi .....	12
Tablo 2: Hemodinamik Anlamlı PDA'yı Değerlendirmede Kullanılan Ekokardiyografik Parametreler .....	19
Tablo 3: Medikal PDA Kapatma Tedavisi Uygulanan Prematüre Bebeklerin Özellikleri .....	30
Tablo 4: Medikal PDA Kapatma Tedavisi Uygulanan Prematüre Bebeklere İlişkin Doğum ve Tedavi Anı Özellikleri.....	31
Tablo 5: Medikal PDA Kapatma Tedavisi Uygulanan Bebeklere Verilen Sıvı ve Oksijen Desteği ile ilişkili Veriler .....	31
Tablo 6: Medikal PDA Kapatma Tedavisi Uygulanan Prematüre Bebeklerde Tanı Anına İlişkin PDA Çapı ve Ek Kardiak Patolojiler.....	32
Tablo 7: Medikal PDA Kapatma Tedavisi Uygulanan Prematüre Bebeklerde Tanı Anı EKO Bulguları .....	32
Tablo 8: Medikal PDA Kapatma Tedavisi Uygulanan Prematüre Bebeklerde Tanı Anına İlişkin Laboratuvar Bulguları .....	32
Tablo 9: Tüm Parametrelerin Hastalara Uygulanan Tedaviye Göre Değerlendirilmesi.....	34
Tablo 10: İv Parasetamol ve Oral İbuprofen Tedavilerinin Klinik, Laboratuvar ve EKO Verilerine Göre Değerlendirilmesi .....	35
Tablo 11: Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Trombosit Değerleri.....	36
Tablo 12: Prematüre Yenidoğan Bebeklerin PDA Tedavisine İlişkin Özellikler .....	36
Tablo 13: Prematüre Yenidoğan Bebeklerin PDA Tedavi süresine İlişkin Veriler .....	37
Tablo 14: Medikal PDA Kapatma Tedavisi Uygulanan Prematüre Bebeklerde Tedavi Sonrası PDA Çapı ve Ek Kardiak Patolojiler.....	37
Tablo 15: Medikal PDA Kapatma Tedavisi Uygulanan Prematüre Bebeklerde Tedavi Sonrası EKO Bulguları.....	38
Tablo 16: Medikal PDA Kapatma Tedavisi Uygulanan Prematüre Bebeklerin PDA Tekrar Açılma ve Komplikasyon Durumuna İlişkin Özellikler .....	38
Tablo 17: : Medikal PDA Kapatma Tedavisi Uygulanan Prematüre Bebeklerin Son Durumuna İlişkin Özellikler.....	39
Tablo 18: Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Gradyent, PDA Çapı ve LA/Ao oranı Değişimi.....	40
Tablo 19: Hastaların Gestasyon Yaşları ve Verilen Tedaviye Göre Dağılım.....	40

Tablo 20: Medikal PDA Kapatma Tedavisi Uygulanan Prematüre Bebeklerin Komplikasyon Gelişme Durumuna Göre Dağılımları .....	41
Tablo 21: Tüm Parametrelerin Hastanın Taburcu ve Exitus Durumuna Etkisi .....	42



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Patent Duktus Arteriozus .....	11
Şekil 2: Fetal Dolaşım .....	17



## KISALTMALAR

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ACOG</b>	: Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Birliği
<b>ADDA</b>	: Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı
<b>ANP</b>	: Atrial Natriüretik Peptid
<b>ASD</b>	: Atrial Septal Defekt
<b>BE</b>	: Baz Açığı
<b>BPD</b>	: Bronkopulmoner Displazi
<b>CO</b>	: Karbonmonoksit
<b>CPAP</b>	: Continuous Positive Airway Pressure
<b>CRP</b>	: C-reaktif Protein
<b>ÇDDA</b>	: Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
<b>DA</b>	: Duktus Arteriozus
<b>DDA</b>	: Düşük Doğum Ağırlıklı
<b>DKH</b>	: Doğumsal kalp hastalığı
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>EKO</b>	: Ekokardiyografi
<b>ES</b>	: Eritrosit Süspansiyon
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal Sistem
<b>GM</b>	: Germinal Matriks
<b>GMIVK</b>	: Germinal Matriks İntra Ventriküler Kanama
<b>HB</b>	: Hemoglobin
<b>HHA</b>	: Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal
<b>HİE</b>	: Hipoksik İskemik Ensafalopati
<b>İVK</b>	: İntraventriküler Kanama
<b>KAH</b>	: Kronik Akciğer Hastalığı
<b>KKY</b>	: Konjestif Kalp Yetersizliği
<b>NEK</b>	: Nekrotizan Enterokolit
<b>NGAL</b>	: Nötrofil jelatinaz-iliskili Lipokalin
<b>NIRS</b>	: Near Infrared Spektroskopi
<b>NMDA</b>	: İyonotropik Reseptör Antagonisti N-Metil D-Aspartat
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit
<b>NOS</b>	: Nitrik Oksit Sentaz
<b>NT-proBNP</b>	: Amino-terminal pro-B-tip Natriüretik Peptid

<b>PCMRI</b>	: Faz Kontrast Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>PBV</b>	: Pozitif Basıncılı Ventilasyon
<b>PDA</b>	: Patent Duktus Arteriozus
<b>PFO</b>	: Patent Foramen Ovale
<b>PG</b>	: Prostaglandin
<b>PI</b>	: Perfüzyon İndeksi
<b>ROP</b>	: Prematüre Retinopatisi
<b>UDPGT</b>	: Üridil Difosfo Glukronil Transferaz
<b>VSD</b>	: Ventriküler Septal Defekt



## 1 GİRİŞ ve AMAÇ

Doğumsal kalp hastalıkları (DKH), doğumsal malformasyonlar arasında en sık görülenler olup perinatal mortaliteye en çok neden olan doğumsal defektlerdir [1]. Doğumsal kalp hastalıkları canlı doğumların %0,8-1'inde ortaya çıkar [2]. Bu sıklık mitral valv prolapsusu, biküspid aorta ve pretermilerin PDA'sını (erişkinlerde %1-2'de görülen) kapsamamaktadır [3]. Son yıllarda gerek palyatif, gerekse cerrahide sağlanan ilerlemeler, erişkin yaşa kadar hayatta kalan DKH'lı çocukların sayısında artışa sebep olmuştur. Buna rağmen DKH, doğumsal malformasyonlu çocukların önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Doğumsal kalp hastalıkları başlıca siyanotik ve asiyanotik olarak ikiye ayrılmaktadır. Asiyanotik DKH arasında özellikle preterm bebeklerde soldan sağa önemli şanta neden olan PDA'nın, artmış neonatal morbidite ve mortalite ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir [4]. Preterm bebeklerde PDA'nın görülme sıklığı %20 ile %60 arasında değişir ve bu insidans gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır [5].

Patent duktus arteriozusun klinik özellikleri, sol-sağ şantın derecesine ve hastadaki kardiyak ve pulmoner dirençlere bağlıdır. Geniş PDA varlığında pulmoner vasküler direnç sistemik vasküler dirençten düşük ise sistemik kan akımı pulmoner damarlara yönelir. Patent duktus arteriozuslu bebeklerde nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD), beslenme intoleransı, konjestif kalp yetersizliği (KKY), uzamış ventilatör bağımlılığı ve ventrikül içi kanama riskleri artmıştır. Hastanın tedavi edilmeden kaldığı süre ne kadar uzarsa, komplikasyonların gelişme olasılığı da o kadar artar. Klinik olarak anlamlı PDA saptanan term ve prematüre bebeklerde PDA'nın öncelikle medikal tedavi ile aksi takdirde transkateter veya cerrahi girişim ile kapatılması gerekmektedir. Tıbbi tedavide iki siklooksijenaz inhibitörü (indometazin ve ibuprofen) hem ülkemizde hem de diğer ülkelerde yaygın olarak kullanılmaktadır [6]. Bununla beraber PDA'nın kapatılması ile ilgili olarak son yıllarda parasetamolün etkin olduğunu gösteren yayınlarda mevcuttur.

Bu çalışmada; Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Servisi'nde 1 Ocak 2014 ve 30 Haziran 2017 tarihleri

arasında PDA tanısı ile yatırılıp takip ve tedavisi yapılan prematüre bebeklerin PDA'larının kapatılması için uygulanan parasetamol ve ibuprofenin etkinliğinin karşılaştırılması amaçlandı.





## 2 GENEL BİLGİLER

### 2.1 Prematürenin Tanımı

Normal gebelik süresi annenin son adet kanamasının ilk gününden doğuma kadar geçen süredir. Bu süre 40 hafta olup, 37 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 [7, 8]. Otuzyedinci gebelik haftasından önce doğanlar preterm veya prematüre olarak, 42 haftayı tamamlayıp doğanlar postterm veya postmatür olarak kabul edilirler [8, 9]. Prematüre bebekler gebelik yaşlarına ve doğum ağırlıklarına göre gruplara ayrılmaktadırlar: 23 ile 27 hafta arasında doğanlar, ileri derecede prematüre; 27 ile 34 hafta arasında doğanlar, orta derecede prematüre; 34 ile 37 hafta arasında doğanlar, sınırda prematüre olarak kabul edilirler [10].

Doğduklarında vücut ağırlıkları 2500 gr'ın altında olan bebekler “düşük doğum ağırlıklı” (DDA); 1500 gr'ın altında olan bebekler “çok düşük doğum ağırlıklı” (ÇDDA); 1000 gramın altında doğan bebekler “aşırı düşük doğum ağırlıklı” (ADDA) bebek olarak sınıflandırılmaktadır [10]. Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerden 800 gr'ın altındaki bebekler “mikroprematür” olarak adlandırılır [10].

### 2.2 Prematürelerin İnsidansı

Prematüre doğumların sıklığı çeşitli ülkelerde farklı rakamlarla bildirilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) son yayınlanan istatistiklere göre 2007 yılında prematüre doğum oranı %12,7, ülkemizde ise her yıl 1,5 milyon canlı doğumun 140,000'i, dolayısıyla %10'u; 37. gebelik haftasından önce doğmaktadır [11]. Referans merkez olarak kabul edilen İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde prematür bebek doğum oranı için %15 kadar yüksek bir oran verilmektedir [12]. Bu sonuçlara göre tüm gebeliklerin %7-11'i olarak bildirilen preterm doğum oranlarında kayda değer bir azalma görülmemiştir. Preterm doğumlarda azalma görülmemesinde, yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler nedeniyle oluşan çoğul gebelikler etkili olmuştur [9].

Neonatolojideki hızlı gelişmelere rağmen prematüre bebekler mortalite ve morbidite açısından halen term bebeklere göre çok daha risklidirler [7, 9]. Dünyada bebek ölümleri içerisinde yenidoğan ölümleri üçte iki kuralına uymakta; bebek ölümlerinin üçte ikisi ilk ayda, ilk aydaki ölümlerin üçte ikisi ilk haftada, ilk haftadaki ölümlerin de üçte ikisi ilk günde olmaktadır. Yenidoğan bebek ölümlerinin %30'u perinatal asfiksiye, %30'u enfeksiyonlara, %25'i prematürelige, %10'u konjenital malformasyonlara bağlıdır [9, 13]. Tüm perinatal komplikasyon ve ölümlerin %85'i prematüre yenidoğanlarda gelişir [7, 9]. Ülkemizde ise perinatal ölüm hızı %0,39 bulunmuş ve bunun nedenleri arasında 2. sıklıkta (%26) prematürite yer almıştır [14].

Son elli yılda tıbbi ve teknolojik alanlardaki gelişmeler yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin kalitelerini arttırmış ve yaşayabilirlik sınırlarının tartışıldığı pek çok prematüre bebek yaşatılmaya başlanmıştır. Bu durum preterm doğumlarda, uzun dönem izlemde artmış morbiditeyi de beraberinde getirmektedir. Ancak son 20 yılda ve özellikle son 10 yılda neonatolojideki hızlı gelişme, teknik olanakların çok gelişmesi, bilgi ve deneyim birikimi ile önceleri 28 hafta olan viabilite (dış ortamda yasayabilme) sınırı 23 haftaya kadar düşürülmüştür [15]. Bugün 450 gr olarak bilinen viabilite için en düşük ağırlık sınırının da daha aşağı çekilmesi olasıdır. Günümüzde 23. gebelik haftasında doğan bebeklerin yaşama oranları %2-35, 24. haftada doğanların %17-58 ve 25. haftada doğanları ise %35-85 olarak bildirilmektedir [15]. Olgunlaşmanın başka bir göstergesi olan doğum ağırlığı esas alındığında ise; doğum ağırlığı 750 gramın altında doğan bebeklerin %57-67'si, doğum ağırlığı 600-699 gram arasında doğan bebeklerin %15-63'ü, doğum ağırlığı 500 gramın altında doğan bebeklerin ise %4-18'i yaşama şansı bulabilmektedir [15].

Prematüre doğumların hemen hemen %30'unu oluşturan ÇDDA bebekler, daha farklı ve ağır seyreden postnatal sorunları sebebiyle morbidite ve mortalitesi yüksek grubu oluşturmaktadırlar. Aynı merkezde doğan bebeklerin gebelik yaşlarına göre mortaliteleri 22-24. haftada %82,3, 25-26. haftada %58,2, 27-28. haftada %22,9, 29-30.haftada %12,2, 31-32. haftada %5,8, 33-34. haftada %3,3, 35-36.haftada %1,5, 37-42. haftada %1,5, >42.haftada %5,6 olarak bildirilmiştir [16].

Türk Neonatoloji Derneği Bülteni'nin sonuçlarına göre 2010 yılında aynı merkezde doğan bebeklerin gebelik yaşlarına göre mortaliteleri 22-24. haftada %74,9, 25-26. haftada %58,2, 27-28. haftada %23,8, 29-30. haftada %14,6, 31-32. haftada %5,9, 33-34. haftada %3,1, 35-36. haftada %1,5, 37-42. haftada %2,4, >42. haftalarda %2,8 olarak belirtilmiştir [17].

### **2.3 Prematürelerin Fizyolojik Özellikleri**

Prematüre bebeklerde fizyolojik hipotoni vardır. Başın gövdeye oranı term yenidoğana kıyasla büyüktür (preterm megasefalisi). Fontanel geniş, göğüs duvarı yumuşak, karın gergindir [18]. Cilt ince, jelatinöz görünümde ve bol verniks kazeoza ile örtülüdür. Kahverengi yağ dokusu ve kas kitlesinin azlığı yanında vücut ağırlığına oranla cilt yüzeyi fazladır. Bu nedenle ısı kaybı ve gizli su kayıpları fazla olur. Kulak kıkırdağının yapısı yumuşaktır [18]. Küçük prematüre bebeklerde meme başında pigmentasyon genellikle yoktur veya azdır, meme başı palpe edilemez veya çapı 0,5 cm'den küçüktür. Genellikle sırtta, omuz başlarında ve yüzde bol lanugo tüyleri vardır. Ayak tabanındaki enine çizgiler ve bunlar arasındaki çukurluklar gelişmemiştir. Genital organlar az gelişmiştir. Erkek çocukta testisler skrotuma inmemiş, kızlarda labia majörler labia minörleri örtmemiş olabilir [18]. Prematuritede görülen başlıca problemler şu şekilde sıralanabilir:

1. Emme yutma ve nefes alma kordine hareketlerle yapılabildiğinden gebeliğin 34-36. haftasına kadar bu koordinasyon tam olarak gelişmemiştir. Bu nedenle enteral beslenmenin 34. haftaya kadar orogastrik sonda ile yapılması gerekmektedir.
2. Normal vücut ısısını sağlama yetenekleri azdır ve hipotermiye eğilimlidirler.
3. Pulmoner immatürite sürfaktan eksikliği nedeniyle olduğu gibi, 26. haftadan küçüklerde yapısal immatüriteye de bağlıdır.
4. Solunum kontrolünün immatür olması apne ve bradikardiye neden olur.
5. Duktus arteriozusun açık kalması soldan sağa şanta neden olarak pulmoner gaz değişiminin daha fazla bozulmasına neden olur.
6. Serebral damarların immatür olması sonucu germinal matriks intra ventriküler kanamalara (GMIVK) eğilim artar.

7. Böbrekteki glomerülotübüler dengesizlik sıvı elektrolit bozuklukları ile karşımıza çıkar.
8. Enfeksiyonlara eğilim artmıştır.
9. Glikojen, Ca, Fe depolarındaki yetersizlik, postnatal dönemde hipoglisemi, hipokalsemi, erken anemiye neden olmaktadır [19, 20].

## **2.4 Prematüritede Patogenez**

Preterm doğumda en çok karşılaşılan ve klinikte kullanılan belirtiler servikal değişiklikler, kontraksiyon sıklığında artış ve vajinal kanamadır. Yapılan son klinik ve deneysel araştırmalara göre, preterm doğumların çoğunda 4 patogenik olaydan birine rastlanmaktadır [21, 22]. Bu olaylar:

1. Maternal ya da fetal hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın (HHA) aktivasyonu;
2. Desidual-koryoamniyonik ya da sistemik inflamasyon;
3. Desidual hemoraji;
4. Uterusun patolojik gerilmesidir.

Bu farklı olayların her biri aynı sonucu doğurmaktadır. Sonuçta servikal dilatasyon, membran rüptürü ve uterus kontraksiyonlarına sebep olmaktadır [27, 28].

## **2.5 Prematür İnfantların Genel Sorunları**

### **2.5.1 Kronik Akciğer Hastalığı (KAH)**

Kronik akciğer hastalığı tanım olarak; yenidoğan ve özellikle prematüre bir bebekte akciğerlerden kaynaklanan nedenlerle oksijen bağımlılığı ve/veya yardımcı ventilasyon ihtiyacının devam etmesidir. İlk olarak Northway ve ark. tarafından klasik BPD olarak yapılan tanımlamada [23] 30-37 gebelik haftasında doğmuş bebeklere RDS nedeniyle yüksek basınç ve oksijen tedavileri ile solunum desteği uygulandığı ve bundan sonra KAH geliştiği dikkat çekmektedir. Antenatal steroid tedavisi uygulamaları ile sürfaktanın kullanıma girmesi, modern ve akciğerleri daha az hasara uğratan ventilasyon tekniklerinin kullanılması ile BPD'nin ortaya çıkış şekli ve hasta grubunun görünümü değişmiştir. Böylece etkilenen bebeklerin daha düşük (24-28) gebelik haftasında doğduğu, başlangıçta RDS'lerinin hiç olmadığı

veya hafif RDS, apne ve hafif yüzeysel solunum gibi nedenlerle entübe edilerek düşük basınçlı oksijen stratejileri ile ventilasyon uygulandığı görülmüştür. Klasik BPD patogenezinde sorumlu tutulan en önemli iki faktöre yani yüksek basınç ve yüksek oksijen (FiO<sub>2</sub>) ile mekanik ventilasyonla karşılaşmadığı halde bu bebeklerde gelişen tablo “yeni BPD” veya “KAH” olarak tanımlanmıştır [24, 25].

### **2.5.2 Nekrotizan Enterokolit**

Nekrotizan enterokolit, bağırsağın tek bir bölümünü veya birden fazla bölümünü tutabilen, en sık ileumun son kısmı ile ardından kalın bağırsakta görülen, bağırsak duvarının mukoza, submukoza veya tüm katlarında nekrotik hasar, bölgesel ülserasyon ve nekrozla giden yenidoğan döneminin sebebi bilinmeyen ciddi bir gastrointestinal sistem (GİS) hastalığıdır [26-30]. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) preterm yenidoğanlarda GİS'in en sık karşılaşılan acil sorunudur [31-35].

### **2.5.3 Prematürite Retinopatisi (ROP)**

Prematüriteye bağlı gelişen retinopati ilk kez 1942 senesinde Terry tarafından rapor edilmiştir [36] ve halen dünyanın yenidoğan yoğun bakım hizmeti sunulan bölgelerinde çocuk görme kayıplarının başta gelen sebebi olmaya devam etmektedir. Etkin tarama ve erken tedavi imkanlarının artmasına rağmen daha küçük ve daha düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşatılır hale gelmesi arka kısımda yerleşimli, şiddetli seyreden ROP vakalarının sıklığında artışa neden olmaktadır [37]. Tedavideki gelişmelere rağmen mevcut yöntemlerle etkin ve yeterli tedavi edilmiş gözlerin %12'sinde retina dekolmanı gelişmektedir [38].

Bunun dışında apne, sepsis, hiperkapni, hipokapni, vitamin E eksikliği, PDA, GM-IVK, anemi, kan değişimi, hipoksi, asidoz, maternal komplikasyonlar ve parlak ışığın, ROP riskini arttırdığı bildirilmiştir [39].

Uluslararası ROP sınıflamasına göre aktif ROP evrelendirmesi [40]:

- 1. Evre I:** Avasküler ve neovasküler zonlar arasında demarkasyon hattının belirmesi
- 2. Evre II:** Demarkasyon hattının vitreus içine doğru hafif bir kabarıklık göstermesi, arteriovenöz şant oluşması
- 3. Evre III:** Kabartıyla birlikte ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon
- 4. Evre IV:** Neovaskülarizasyonun vitrus içine ilerlemesi, fibrozis ve skar oluşması
- 5. Plus hastalık:** Kabartının arkasındaki damarlarda kıvrılma ve dilatasyon

#### **2.5.4 Pretermde Germinal Matriks (GM)-İntraventricüler Kanama (İVK)**

Germinal matriks kanamaları(GMK) prematür yenidoğanlarda en sık görülen intrakraniyal kanamalardır [41]. Germinal matriks kanamaları tek başına ciddi serebral hasara neden olabilirler. Ayrıca intraventricüler (İV) ortama açılarak daha da komplike hale gelebilirler. İntrauterin hayatta aktif hücre proliferasyonu fazla olan germinal matriks bölgesi çok değerlidir. Prematür bebeklerde bu dokunun kan damarları ve kan dolaşımı otoregülasyonu tam gelişmemiştir. Yeterli sağlamlıkta olmayan damarlar hemodinamik değişikliklerden dolayı kolayca rüptüre olabilirler. Germinal matriks 36. gestasyon haftasından sonra regresyona uğrar. Bu nedenle gestasyon haftası ne kadar küçükse kanama riski o kadar fazladır [42].

#### **2.6 Prematürite ve Doğumsal Kalp Hastalıkları**

Doğumsal kalp hastalıkları tarihi açıdan güncel tıpta ilk detaylı ve kapsamlı olarak William J. Rashkind tarafından 1979 da yazılmış olan “Pediatrik Kardiyolojiye Tarihi Açıdan Bakış” derlemesinde ele alınmıştır [43]. Tarih boyunca bilim adamları dolaşım sisteminin gizemini çözmeye çalışmıştır. Fetal dolaşım üzerinde ilk çalışmaların Aristo tarafından yapıldığına inanılır [43]. Daha sonra çeşitli bilim adamları hayvan ve insan üzerinde yaptıkları çalışmalarda dolaşım sistemini tarif etmişlerdir. Doğumsal kalp hastalıkları, karşımıza ilk kez yazımı milattan önce 4000 yıla dayanan Babil yazıtlarında çıkar [43]. Şöyle bir ifadeye rastlanmaktadır: eğer bir kadın, kalbi dışarıda olan bir çocuk doğurur ve o kalbin üzerinde bir deri kalıntısı dahi yoksa o toplumu felaketlerle gelecek büyük acılar

bekliyordur. Belki de burada “ektopia cordis” tarif edilmeye çalışılmıştır [43]. Daha sonra, Leonardo da Vinci ilk defa “Quaderni de Anatomia” adlı kitabında atriyal septal defekti çizerek tarif etmiştir [43].

Son yüzyılda insanlık, embriyoloji ve fetal yaşamla ilgili bilgilerini arttırarak, doğumsal kalp hastalıklarını anlamak ve tedavi etmekle uğraşmıştır. Down sendromlu olgularda 50 yıl öncesinde DKH sıklığının %50 oranında olduğunun görülmesiyle, bu alanda genetik faktörlerin etkileri üzerine çalışmalar yapılmaya başlanmıştır [44]. Geçtiğimiz on yıllarda uzmanlar teratojenite üzerinde durmuşlardır. Ancak tüm buluşlar DKH’yı tek başına açıklamaya yetmemiştir. Sonuçta multifaktöryel etmenlerin rol oynadığı kardiyogenezisten söz edilmeye başlanmıştır [44].

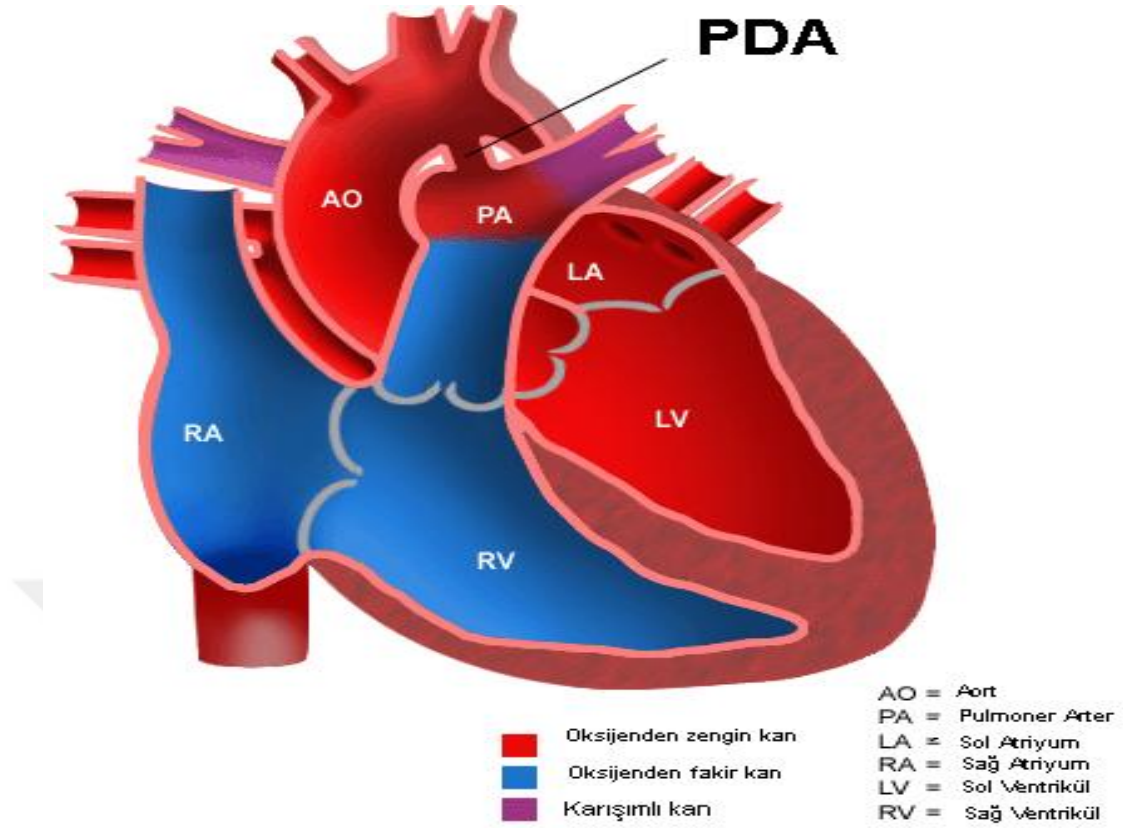
Tanım olarak DKH, kardiyogeneziste oluşan bir hatadan ya da doğum sonrası normalde gerçekleşmesi gereken değişikliklerin gerçekleşmemesi sonucu gelişir. Doğumsal kalp hastalıkları canlı doğumların %0.5-0.8’inde ortaya çıkar. İnsidans ölü doğumlarda (%3), düşüklerde (%10-25) ve preterm bebeklerde (%2 civarında, PDA hariç) yüksektir. Bu insidans değeri mitral valv prolapsusu, biküspid aorta ve pretermelerin PDA’sını kapsamamaktadır [45].

## **2.7 Patent Duktus Arteriozus**

Patent duktus arteriozus, fetal hayatta pulmoner arter ile aorta arasındaki geçişi sağlayan önemli bir bağlantı olan duktus arteriozusun doğumdan sonra da açık kalmasıdır. Duktus arteriozus (DA) embriyonel hayatın 6. haftasında sol altıncı brakial arkten oluşan, pulmoner arter ile dorsal aorta arasında köprü görevi gören ve fetal hayatta açık olması zorunlu olan bir yapıdır. Doğum öncesi dönemde akciğerler sönük olduğundan DA aracılığı ile sağ ventrikül kanının tamamına yakını inen aortaya atılır. Doğumdan sonra ise akciğerler açıldığından bu yapıya ihtiyaç kalmaz ve kapanmaya başlar. Genellikle ilk gün, en geç de üç gün içerisinde fonksiyonel olarak kapanır. Kapanmazsa PDA adını alır ve bu da aortadan pulmoner artere doğru şanta neden olur [46].

Doğum sonrası duktusun kapanması ile pulmoner ve sistemik dolaşım birbirinden ayrılır. Zamanında doğan bebeklerde EKO değerlendirmelerinde genellikle duktusların %50'sinin ilk 24 saatte, %90'nın ilk 48 saatte ve tamamına yakınının ise ilk 72 saatte fonksiyonel olarak kapandığı gösterilmiştir. Erken doğumlarda bu kapanmanın geciktiği bilinmektedir ve özellikle 30 haftanın altında PDA riski artmaktadır. Ancak 30 hafta ve üstü gebelik haftasındaki bebeklerde duktus kapanması çok gecikmemekte ve en fazla dört günü bulmaktadır. Respiratuar distres sendromu varlığı da duktusun kapanmasını geciktirir. Sonuç olarak, 30 hafta ve öncesinde doğan ve solunum sıkıntısı olan bebeklerde PDA olasılığı oldukça yüksektir [47]. Doğum sonrası dönemdeki duktal kapanma; sistemik ve pulmoner vasküler dirençteki değişimler, doku oksijenasyonundaki ani artış, prostaglandin (PG) düzeylerindeki düşüş, çeşitli kimyasal mediyatörler ve büyüme faktör düzeylerindeki değişiklikler ile gerçekleşmektedir [48]. Zamanında doğan bir yenidoğanda DA kapanması iki evrede oluşur. İlk saatler içinde düz kasların kasılmasıyla birlikte fonksiyonel kapanma, geç dönemde (2-4 gün içerisinde) ise neointimal kalınlaşma, düz kaslarda dejenerasyon ve apoptozis ile anatomik kapanma gerçekleşir [49]. Fötal hayat boyunca, sağ ventrikülden çıkan kanın yaklaşık %90'nın inen aortaya (ve plasentaya) yönelmesini sağlar [50]. Bu arteriyel yapı normalde doğumdan sonra kapanır ve fibröz bir kalıntıya dönüşerek ligamentum arteriosus adını alır [51] (Şekil 1).





Şekil 1: Patent Duktus Arteriozus

Duktus arteriozus nadiren desendan aort dışındaki aort veya dallarından (asendan aort, brakioyosefalik arter, karotis veya subklavyan arterler, distal desendan aort) kaynaklanabilir, ana veya sağ pulmoner arterle birleşebilir. Bu yapının persiste etmesi durumunda ise atipik PDA'dan bahsedilir [51].

### 2.7.1 Patent Duktus Arteriozusda İnsidans ve Etyoloji

Patent duktus arteriozusun normal doğumlarda görülme sıklığı %0,05 (1/2000) oranında iken, tüm canlı doğan prematürelde bu oran % 0,8'e kadar yükselir [52].

Konjenital kalp hastalıklarının %9-12'sini oluşturur. Yapılan bir çalışmada deniz seviyesinden 4500-5000 metre yükseklikte PDA insidansının deniz seviyesine göre 30 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir [53].

Kızlarda erkeklere göre 2-3 kat daha fazla görülür [54]. PDA insidansı doğum ağırlığı <1750 gr olan infantlarda %45, <1200 gr olanlarda %80 olarak bilinmektedir [55]. Etiyolojik nedenler tablo 1 de gösterilmiştir.

**Tablo 1:** Patent duktus arteriozus etiyojisi

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

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 [56]. Geniş PDA varlığında sistemik kan akımı azalır ve organ hipoperfüzyonu ortaya çıkar, sonuçta da NEK gelişebilir [57]. Ayrıca prematürelere fazla sıvı replasmanının PDA sıklığını arttırdığı ve bu nedenle prematürelere sıvı kısıtlamasının PDA açıklığını azaltacağı ileri sürülmüştür [58]. Patent duktus arteriozus görülme sıklığı hamileliğin ilk 3 ayında rubella geçiren annelerin bebeklerinde artar [59].

### 2.7.2 Patent Duktus Arteriozusda Genetik

Patent duktus arteriozusun genetik kökeni kord kanından, venöz kandan, ağız içi mukozasından veya tükürükten alınan örneklerden birçok çalışmada araştırılmış, ancak bu çalışmalar özellikle sendromik bebeklerde yapılmış, sağlıklı prematürelere yapılmamıştır [50, 51, 60]. Yapılan bir çalışmada, torasik aort anevrizması ve PDA ile düz kas myozin ağır zincirini kodlayan MYH11 geni arasında ilişki saptanmıştır [61]. Char sendromunda (yüz dismorfizmi, el anomalileri ve PDA) nöral krest

hücrelerinde bulunan; gelişim, hücre siklus kontrolü ve apoptozisten sorumlu transkripsiyon faktörünü kodlayan bir gen olan TFAP2B (Transkripsiyon faktör AP2 beta)'de mutasyon saptanmıştır [62, 63]. Dagle ve ark. ise, inflamatuvar ve apoptotik yollarda rolü olan TRAF 1 (tumor necrosis factor receptor-associated factor) geni ile PDA arasında bağlantı olduğunu göstermiştir [64, 65].

### **2.7.3 Patent Duktus Arteriozusun Fonksiyonel Kapanması**

Duktusun fonksiyonel olarak ilk kasılması genişleten ve daraltan kuvvetler arasındaki dengeye bağlıdır. Normalde duktus arteriozusun fetal hayatta tonusu yüksektir [66]. Doğumdan sonra ek olarak parsiyel oksijen basıncındaki (PaO<sub>2</sub>) artış duktus arteriozusun kasılmasında önemli rol oynar, ancak bu etkinin mekanizması halen bilinmemektedir. Fizyolojik şartlarda nöral ve hormonal faktörlerin duktus kapanmasına potansiyel katkısının olmasına rağmen bunlar oksijenin indüklediği damar kapanmasına neden olmazlar. Vasküler düz kas hücrelerinin plazma membranında yer alan sitokrom P-450 hemoproteininin oksijen aracılı kasılabilir mekanizmada reseptör olarak rol oynadığı düşünülmektedir [67, 68]. Oksijen potasyum kanallarını inhibe ederek membran depolarizasyonuna, düz kaslarda hücre içi kalsiyumun artmasına ve güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1'in üretilmesine neden olur [69-72]. Ancak endotelin-1'in doğum sonrası duktus kapanmasında ya da oksijenin tetiklediği duktus kasılmasındaki mediatör rolü halen bilinmemektedir. Benzer şekilde membran potansiyelini değiştiren mekanizmalar halen açık değildir [73].

Fetal duktustan yüksek tonusuna ve oksijenin daraltıcı etkisine karşın çok sayıda vazodilatatör madde de salgılanmaktadır. Vazodilatatör prostaglandinler, PGE<sub>2</sub> ve PGI<sub>2</sub> fetal ve neonatal hayatta duktus açıklığını devam ettirmede önemli rol oynarlar. PGE<sub>2</sub> duktus tarafından salgılanan ve duktus açıklığının devamında en önemli düzenleyici olarak rol alan prostanoiddir [74]. Duktusun PGE<sub>2</sub>'ye duyarlılığı vücuttaki diğer damarlardan daha fazladır. Prostaglandin sentezinin siklooksijenaz (COX) enziminin inhibisyonu ile inhibe edilmesi fetal duktusun kasılmasına neden olur [75]. Siklooksijenazın her iki izoformu da (COX-1 ve COX-2) duktus arteriozustan salınır ve hem selektif hem de selektif olmayan siklooksijenaz

inhibitörleri duktus arteriozusun kasılmasını sağlar [76]. Duktus arteriozus nitrik oksit (NO) benzeri vazodilatörler de salgılar ve nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin kompetitif inhibitörleri de in vivo ve in vitro olarak yenidoğan duktusunun kasılmasına neden olur [77, 78].

Zamanında doğan bebeklerde duktusun kasılmasına yardım eden faktörler şunlardır:

1. PaO<sub>2</sub>'de artış,
2. Pulmoner vasküler dirençte doğum sonrası düşmeye bağlı olarak duktus lümenindeki kan basıncının düşmesi,
3. Plasental PG salgılanmasının kesilmesi ve akciğerlerden PG'lerin uzaklaştırılmasının artmasına bağlı olarak dolaşımdaki PGE<sub>2</sub>'nin azalması,
4. Duktus duvarındaki PGE<sub>2</sub> reseptörlerinin sayısının azalması [58].

Zamanında doğan bebeklerden farklı olarak prematüre bebeklerde duktus doğumdan sonra daha az kasılır. İleri derecede immatür duktusların tonusu term duktusa göre daha azdır [66]. Ek olarak immatür duktus PGE<sub>2</sub> ve NO'nin vazodilatör etkisine daha duyarlıdır [77].

İleri gebelik haftalarında duktusun kasılma yeteneğini değiştiren endojen etkenler bilinmemektedir. Son yıllarda prenatal dönemde verilen vitaminin A'nın preterm duktusunun oksijene olan cevabını hem intrasellüler kalsiyum artışı hem de kasılabilirlikteki artış ile arttırdığı gösterilmiştir [79]. Yine prenatal glukokortikoid kullanımının prematüre bebeklerde PDA insidansını anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir [80-82]. Glukokortikoidlerin doğum sonrası uygulanmasının da PDA insidansında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Ancak doğum sonrası glukokortikoid tedavisinin yenidoğan morbiditesinde artışa neden olduğu da bilinmemektedir [83].

#### **2.7.4 Histoloji ve Anatomik Kapanma**

Duktus arteriozusun yapısı bağı bulunduğu desendan 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. Duktus arteriozusun intima tabakası da komşu arteriyel oluşumlardan farklıdır ve artmış mukoid madde nedeniyle daha kalınlaşmıştır [84]. Subendotelyal bölgede küçük, ince duvarlı damarlardan oluşan vaza vazorum duktus arteriozusun dış duvarına girer ve lümeneye doğru büyür. Gebeliğin son üç aylık dönemi boyunca, medial kas dokusu büyüme faktörü-1 etkisiyle hızlı bir büyüme gösterir [84]. Gebeliğin sonlarına doğru elastik tabakanın liflerinin bütünlüğü bozulur. Anatomik kapanma, endotelin içe doğru katlanması, elastik tabakanın fragmantasyonu ve subintimal katmanların dağılması sonucunda sıklıkla yaşamın ikinci haftasında gerçekleşir. Duktus arteriozusun kalıcı kapanışına yol açan olaylar dizisi düz kas kasılmasının miktarıyla kontrol edilmektedir [85]. Kapanma sırasında longitudinal liflerin kasılması ile duktal lümen daralır, sirküler liflerin kasılması sonucu duktusta daralma ve kısalma oluşur. Bunun sonucunda internal elastik tabakanın bozulup vaza vazorumda dağılması sonucu oluşan hipoksik iske mi, lokal PGE2 üretimini inhibe ederek VEGF, TGF- $\beta$ , VCAM-1, E-selectin, IL-8, M-CSF-1, CD154, INF- $\gamma$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi bir dizi enflamatuar molekülü regüle eder. Sonuçta DA'nın 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 tümsekler oluşur. Endotel hücrelerinin bir araya gelerek lümeni çevrelemeleri ve dejeneratif değişiklikler lümenin kapanmasıyla sonuçlanır. Bunu düz kas hücrelerinde ATP'nin tükenmesi ve duktal duvarın iç kısmındaki apoptotik hücre ölümü izler [85].

#### **2.7.5 Prematüre bebeklerde duktus arteriozus kapanmama nedenleri**

Patent duktus arteriozusun patofizyolojisi fetüsün gelişimsel programıyla ilişkilidir. Gerek PG'lerin gerekse PG sentetaz inhibitörlerinin ve PaO2 düzeylerinin

DA dokusundaki etkinliği gebelik haftasına göre değişkenlik gösterir [86]. Preterm DA dokusu hem konstriktör hem de dilatör etkilere term DA dokusuna oranla daha duyarlıdır. Duyarlılıktaki bu değişkenlikten, terme doğru yaklaştıka yükselen endojen kortizol düzeylerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir [86].

Prematürelerde DA'nın açık kalmasından sorumlu olduğu düşünülen etkenler şunlardır [86]:

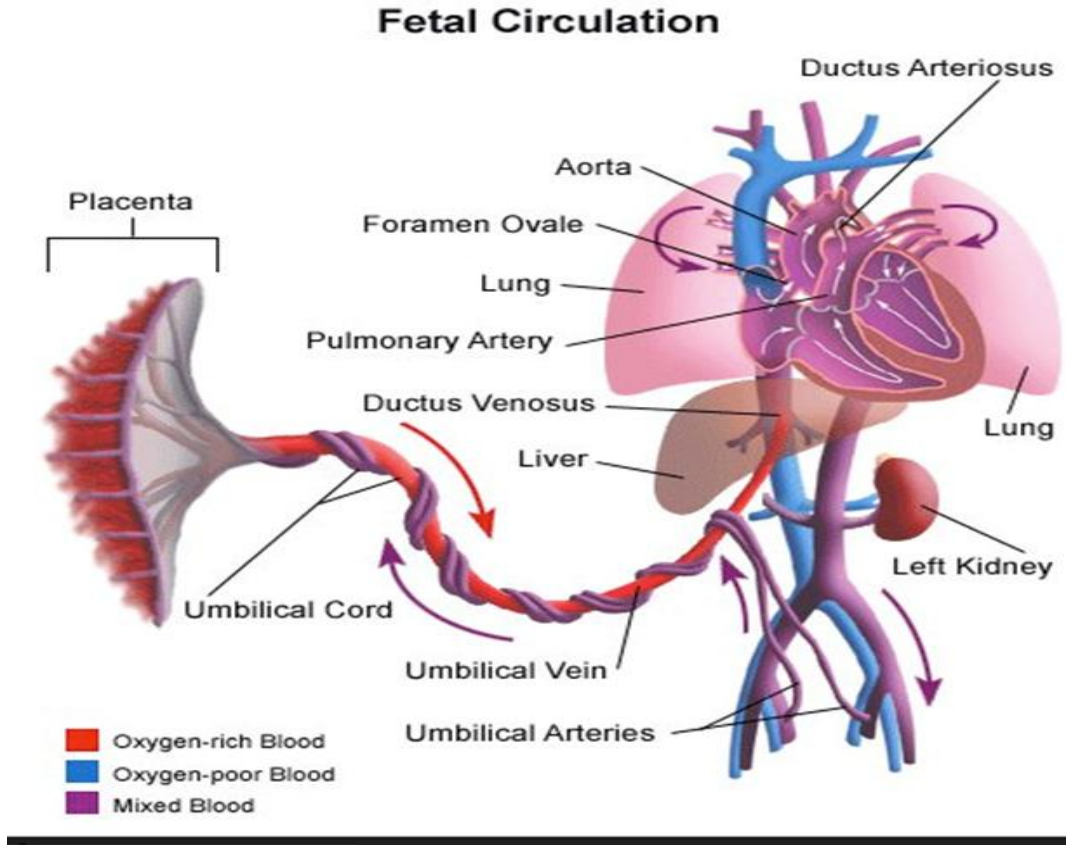
- A.** Duktus arteriozus ince duvarlıdır ve damar duvarının beslenme ve oksijenlenmesi için vazo vazorumlara gereksinim yoktur. Doku, gerekli besinler ve oksijeni direkt lümenden alabilir. Bu durumda DA'nın kapanması için gerekli olan hipoksik ortam prematürelerde sağlanamaz ve DA fonksiyonel olarak kapanmış bile olsa, tekrar açılabilir.
- B.** Duktusun musküler düz kas hücrelerinin oksijenle artan  $Ca^{++}$  duyarlılığı göreceli azdır. Duktus arteriozus yapısındaki  $K^{+}$  ve  $Ca^{++}$  kanallarının immatüritesi  $O_2$ 'ye bağlı duktal konstrüksiyonun etkisini azaltır.
- C.** Duktus arteriozus dokusundaki PG'lere; özellikle de  $PGE_2$ 'ye duyarlılık erken gebelik haftalarında daha fazladır. Gebelik süreci ilerledikçe, doğum sonrası dolaşıma hazırlık yapılarak DA dokusu  $O_2$ 'ye daha duyarlı, PG'lere ise daha az duyarlı hale gelir.
- D.** Akciğerdeki immatüriteye bağlı olarak PG metabolizması yavaştır. Term bebekte doğum sonrası dolaşımdaki PG düzeyleri hızla düşerken, prematürede bu düşüş yavaş olur.

Her ne kadar DA'nın kapanmaması prematrelikle ilişkili olsa da, her prematüre bebekte DA açık kalmaz. Bu durum, genetik faktörlerin DA kapanmasındaki etkisini gösterir. Bu konudaki hedef genetik etkiler, DA düz kas hücresi, düz kas hücresi kontraktilesi, PG sentezi ve PG reseptörleri ya da hücre içi sinyalleri etkileyen genlerdeki polimorfizmlerden kaynaklanabilir [87].

Prematüre bebeklerdeki ince duvarlı DA, oksijen ve besinlerin sağlanması için intramural vazo vazorumu bağımlı değildir ve luminal akımın ancak tam olarak kesilmesi yeterli derecede hipoksi oluşturabilir. Yani duktal hipoksinin oluşabilmesi

için term yenidoğanlara göre prematürelde daha fazla kontraksiyon gereklidir. Fakat duktal kontraksiyon birçok prematüre bebekte yeterince derin hipoksi geliştirmemekte, yeterli remodeling olamamaktadır. Bu nedenle de kapanmış duktus prematürite ile orantılı şekilde tekrar açılmaya yatkındır [87]. Ekokardiyografi ile duktusun kapanmış olmasının tespit edilmesine rağmen, 26 gestasyon haftasının altında doğan prematürede tekrar açılma sıklığı %23, 26-27 gebelik haftası arasında doğanlarda %9 olarak saptanmıştır [50].

Arteriyel oksijen saturasyonunda düşme veya kanda bulunan PG miktarında artma PDA kapanmasını geciktirebilmektedir. Prematüre bebeklerde sık görülen RDS varlığı da duktusun kapanmasını geciktirir. Solunum sıkıntısı olan 30 hafta ve altı prematürelde PDA'nın kapanmama olasılığı oldukça yüksektir [88].



**Şekil 2:** Fetal Dolaşım

## **2.7.6 Patent Duktus Arteriozusda Tanı Yöntemleri**

### **2.7.6.1 Akciğer grafisi**

Sol atrium ve sol ventrikülde büyüme, daha ileri olgularda kardiyomegali, pulmoner konjesyona bağlı olarak akciğer sahalarında flulaşma izlenir [89].

### **2.7.6.2 Elektrokardiyografi**

Patent duktus arteriozusun ilk dönemlerinde yararlı değildir. Eğer orta büyüklükte bir şant haftalar boyu devam ederse, kalbin sol tarafında yüklenmeye bağlı sol ventrikül hipertrofisi ve sol atrial genişlemeye ait bulgular izlenebilir [89].

### **2.7.6.3 Ekokardiyografi ve Doppler çalışmaları**

Patent duktus arteriozus şüphesi olan bir bebeğe EKO yapılarak, yapısal konjenital kalp hastalıkları dışlanmalıdır. Ekokardiyografi, PDA tanısında klinik bulgulardan daha duyarlı ve özgüdür. İlk 24 saat içinde duktusların 1/3'ünde spontan kapanma görülür ve tedaviye ihtiyaç olmaz. Bu nedenle ekokardiyografik değerlendirme ilk 24-48 saat sonrasında yapılmalıdır [89]. Su ve ark. çalışmasında, ekokardiyografi ile hemodinamik anlamlı PDA tanısı, klinik bulgulardan yaklaşık 1-8 gün önce koyulabilir [90]. Hatta yaşamın altıncı saatinde bile DA'daki akımın soldan sağa döndüğünü ve akımın arttığını gösteren çalışmalar vardır [91].

Ekokardiyografi ile belirlenen duktus çapına göre PDA üç gruba ayrılır. Ekokardiyografi, duktal şantın büyüklüğünü ve bu durumun bebek için klinik önemini gösteren altın standarttır. Pulmoner arter, DA ve inen aortaya doppler çalışması yapılır. Renkli doppler çalışmalarıyla şant hakkında daha ayrıntılı fikir sahibi olunabilir. Pulsed Doppler ile şanttaki akımın yönü ve hızına ek olarak duktus paternindeki farklılıklar da gösterilebilir. Sol kalpte yüklenme bulguları saptanabilir [87].

Hemodinamik anlamlı PDA'yı değerlendirmede kullanılan farklı ekokardiyografik parametreler ve yorumları Tablo 2'de hemodinamik anlamlı PDA'yı değerlendirmede kullanılan farklı ekokardiyografik parametreler ve yorumları görülmektedir [92]:



**Tablo 2:** Hemodinamik Anlamalı PDA'yı Değerlendirmede Kullanılan Ekokardiyografik Parametreler

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

(HAPDA: Hemodinamik Anlamalı PDA, SPA: Sol pulmoner arter)

#### 2.7.6.4 Biyobelirleyiciler

1980'li yılların sonlarına doğru PDA varlığına natriüretik peptit düzeylerinin artışının eşlik ettiği belirlenmiştir. Prematüre PDA'sında kullanılan biyobelirleyiciler şunlardır [93]:

- A. Troponin-T:** Miyokardiyal zedelenmeyi gösterir.
- B. Atrial natriüretik peptid (ANP):** Atrial miyositlerden salgılanır.
- C. Beyin natriüretik peptid (BNP):** Ventriküllerden basınç ve hacimce yüklenmeye yanıt olarak 108 amino asitlik pro-BNP şeklinde salınır. Prematürelere, özellikle kompleks kardiyak anomaliden şüphe edilmiyorsa ve EKO yapılamıyorsa, hemodinamik olarak anlamlı şanti olan PDA tanısı için BNP ölçümü de kullanılabilir [94]. Klinik kullanımda biyobelirleyiciler arasında en pratiğidir. Ekokardiyografi bulgularıyla iyi korelasyon gösterir; daha büyük duktuslarda daha yüksek BNP düzeyleri saptanır, PDA kapandığında da düzeyleri düşer [87].
- D. Amino-terminal pro-B-tip natriüretik peptid (NT-proBNP):** Yarı ömrü BNP'ye oranla daha uzundur.
- E. Nötrofil jelatinaz-iliskili Lipokalin (NGAL):** Lipokalin ailesinden, akut böbrek yetmezliği tanısında kullanılan biyobelirleyicidir. PDA sonucunda böbrek kan akımı azalır ve NGAL düzeyi yükselebilir [95].
- F. Kalp Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (Heart Fatty Acid Binding Protein, H-FABP):** İskemi sırasında hücre içi lipid metabolizmasındaki değişiklikleri yansıtır [96].

#### 2.7.6.5 Trombosit Sayısı

Yasamın 1-3. günlerinde trombosit sayısı 150,000 olan prematürelere PDA riskinin 1,2 kat, trombosit sayısı 100,000 olanlarda ise 1,5 kat arttığı gösterilmiştir. Trombosit sayısının duktusun kapanmasını doğrudan etkilemekten çok, bebeğin genel yapısal durumunu gösterdiği ve bu nedenle PDA ile indirekt bir ilişkisi olduğu düşünülmektedir [97].

### 2.7.6.6 Faz Kontrast Manyetik Rezonans Görüntüleme (PCMRI)

Duktus arteriozus, torasik arter ve venlerdeki akım hacmini görüntüleme de kullanılabilir [98].

### 2.7.7 Ayırıcı Tanı

PDA'nın devamlı üfürümüne benzeyen kalp üfürümü veya sıçrayıcı nabıza yol açan durumlarda ayırıcı tanı yapılmalıdır. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlar aşağıda belirtilmiştir [99].

- **Koroner arteriyovenöz fistül:** Devamlı üfürüm genellikle en iyi sternumun sağ kenarı boyunca duyulur, klavikula altında veya sternumun üst kenarında duyulmaz [99].
- **Sistemik arteriyovenöz fistül:** Prekordiyum üzerinde devamlı üfürüm olmadan geniş nabız basıncı ile birlikte sıçrayıcı nabız ve KKY bulguları gelişebilir. Fistül üzerinde devamlı üfürüm vardır (başta veya karaciğerde) [99].
- **Pulmoner arteriyovenöz fistül:** Sırtta devamlı üfürüm duyulur. Kardiyomegali yoktur, siyanoz ve çomaklaşma vardır [99].
- **Venöz hum:** Venöz hum en iyi hasta oturur pozisyonunda iken ve sol klavikula altında veya üstünde duyulur. Hasta supin pozisyonunda yattığında genellikle kaybolur [99].
- **Aort koarktasyonunda kollateraller:** İnterkostal alanlarda, genellikle bilateral devamlı üfürüm duyulabilir [99].
- **Aort yetmezliği ile birlikte ventriküler septal defekt:** Sternumun sol orta veya alt kenarında devamlı üfürümden çok to-and-fro (“odun kesen testere”) üfürümü duyulur [99].
- **Pulmoner kapak yokluğu sendromu:** Sternumun sol üst kenarında to-and-fro üfürümü duyulur. Direkt grafilerde hiler pulmoner arterlerde genişleme ve EKG’de sağ ventrikül hipertrofisi karakteristiktir. Bu defekt sıklıkla Fallot tetralojisi ile birlikte görüldüğü için hastalar sıklıkla siyanotiktir [99].
- **Persistan Trunkus Arteriozus:** Siyanotik bebekte bazen devamlı üfürüm sternumun sol üst kenarından çok sağ ikinci interkostal aralık veya sırtta

duyulur. EKG’de biventrikül hipertrofi, direkt göğüs grafilerinde değişik derecelerde kardiyomegali ve pulmoner vaskülaritede artış görülebilir. Sıklıkla sağ aortik ark bulunur [99].

- **Aortopulmoner pencere:** Bunda, çok nadir durumda sıçrayıcı nabız olur ancak üfürüm ventriküler septal defekt üfürümüne benzer. Erken süt çocukluğu döneminde KKY gelişir [99].
- **Periferik pulmoner arter darlığı:** Tüm toraksta devamlı üfürüm duyulur. Darlık ciddiye EKG’de sağ ventrikül hipertrofisi görülebilir. Bu durum sıklıkla Williams sendromu veya Rubella sendromuna eşlik eder [99].
- **Valsalva sinüs anevrizması rüptürü:** Ani başlayan göğüs ağrısı ve dispneyle birlikte ciddi kalp yetersizliği bulguları gelişir. Kalp bazalinde devamlı üfürüm veya to-and-fro üfürümü duyulur. Bu durum Marfan sendromlu hastalarda daha sık görülmektedir [99].
- **Sağ atriyum içine açılan total anormal venöz dönüş anomalisi:** Hafif siyanozlu bir çocukta sternumun sağ kenarı boyunca venöz uğultuya benzeyen üfürüm duyulabilir. Direkt grafilerde kardiyomegali ve pulmoner vaskülaritede artış, EKG’de sağ ventrikül hipertrofisi görülür [100].

### 2.7.8 Komplikasyonlar

Patent duktus arteriozusun komplikasyonları aşağıdaki gibi sıralanabilir [101].

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

### 2.7.9 Prematür Yenidoğanda PDA Yönetimi

- Günde 120 mL/kg olarak sıvı kısıtlaması ve diüretik (furosemid 1 mg/kg) 24-48 saat süreyle denenebilir ancak başarı oranı düşüktür. Hemodinamik yararı az ve toksisite insidansı fazla olduğundan digoksin kullanılmaz [102].
- Patent duktus arteriozus farmakolojik olarak indometazin ile kapatılabilir. Merkezler arası endikasyonlar ve dozlar farklı olmakla birlikte seçilmiş olgularda intravenöz 12 saatte bir 0,2 mg/kg üç doza kadar uygulanması tercih edilen yaklaşımdır. Yeterli duktal kapanmayı sağlamak için bazen ikinci indometazin kürü gerekebilir. Proflaktik düşük doz indometazin kullanımı hem IVK hem de PDA riskini azaltır, duktusun kapanma oranını arttırır, ancak uzun dönem prognozu düzeltmez [102]. Ayrıca intravenöz veya oral ibuprofen kullanılabilir.
- Cerrahi tedavi; bir veya iki kür ilaç tedavisine rağmen kapanmayan PDA ile düzelmeyen kalp yetersizliği ve ventilatör bağımlılığının birlikteliği halinde cerrahi ligasyonu gerekir. PDA'da standart ameliyat yaklaşımı posterolateral torakotomidir [102].

### 2.7.10 Medikal Tedavi

Patent duktus arteriozusun farmakolojik yolla kapatılmasında siklooksijenaz (COX) inhibitörleri kullanılmaktadır. Siklooksijenaz inhibitörleri, araşidonik asidin PG'lere dönüşümünü inhibe ederler [103, 104]. Yaklaşık 6-7 gün süre ile plazmadaki PG konsantrasyonu düşük kalır. Böylece duktus arteriozusun konstrüksiyonunu ve kapanmasını sağlar. Siklooksijenaz inhibitörleri ile uygulanan medikal tedavi, cerrahi ligasyona etkili bir alternatif olarak kabul görmüştür. Yapılan bir araştırmada prematüre PDA'sının farmakolojik ve cerrahi yol ile kapatılması arasında 1 yıllık sonuçlarda önemli bir fark olmadığı ortaya konulmuştur [105]. Bu nedenle PDA kapatılması amacıyla önce farmakolojik tedavi tercih edilmektedir. Siklooksijenazların COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki izoformu bulunmaktadır [106]. Her iki izotip DA üzerine etkilidir. Tedavide kullanılan indometazin ve ibuprofenin kimyasal yapıları, dolayısıyla COX 1 ve 2 izoformlarına olan etkileri farklıdır [107]. Farmakolojik tedavide kullanılan ilaçlar;

### 2.7.10.1 İndometazin

Nonselektif COX inhibitörüdür. İndometazinin COX 1'e olan etkinliği ve bu nedenle vazokonstriksiyon sonrasında oluşan yan etkileri daha fazladır. İndometazin prematürelde efektif olmakla birlikte, zamanında doğan bebeklerde de ilk 10 gün içerisinde denenebilir. En az cerrahi tedavi kadar NEK, BPD, enteral beslenme intoleransı gibi PDA'ya bağlı komplikasyonları önlemede etkili olduğu belirlenmiştir [108]. Tedavi %10 oranında başarısızlıkla sonuçlanır.

İndometazinin PDA kapatılmasında kullanılabileceği ilk kez 1976 yılında bildirilmiş; bundan sonra yapılan çalışmalarda hemodinamik olarak PDA ortaya çıktıktan sonra indometazin verilmesinin, PDA'nın kapanmasına neden olarak, solunum bulgularını düzelttiği ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir [109, 110]. Erken dönemde indometazin verilmesi ile ligasyon uygulanan vaka sayısının, KAH görülme sıklığının, ventilatörde kalış süresinin ve oksijen ihtiyacının azaldığı bildirilmiştir [110, 111].

İndometazin intravenöz 12 saatte bir 0,2 mg/kg 20-30 dk. yavaş infüzyon 3 doz yeterli kapanma sağlamaması halinde 2.kür verilir. İkinci ve üçüncü doz ilk dozun verilmiş zamanına, idrar miktarına bağlıdır. Eğer ilk doz yaşamın ilk 48.saati içinde verilmişse; 0,1 mg/kg 20-30 dk yavaş infüzyon verilir. Eğer ilk doz yaşamın 7. gününden sonra verilmişse; 0,25 mg/kg 20-30 dk yavaş infüzyon şeklinde verilir [112]. İkinci ve üçüncü doz arasındaki zaman aralığı 12 saattir. Eğer idrar miktarı > 1 mL/kg/saat ise 2. ve 3. doz arasındaki zaman aralığı 24 saattir. Eğer idrar miktarı 0,6 ml/kg/saat ise indometazin verilirken serum elektrolit dengesine dikkat etmek gerekir [113].

İndometazin uygulamasının en önemli komplikasyonları renal problemler (azotemi, gut iskemisi), trombositopeni, intraserebral veya diğer sistem kanamaları ve sepsis olarak bilinir. Kontrendikasyonları ise idrar çıkışı 0.6 ml/kg/saatten az olması, kan üre değerinin 30 mg/dl den fazla olması, kreatininin 1.8 mg /dl den fazla olması, IVK, GİS kanaması trombosit sayısının 60.000 altında olması ve nekrotizan enterokolittir [113].

İndometazin esas etkisini PG sentezini inhibe ederek göstermekle birlikte lipooksijenaz sistemi, histamin ve endotelin salınımı üzerine de etkisi olduğu bilinmektedir. Fakat bunların morbiditeyi nasıl etkilediği henüz bilinmemektedir. İndometazinin renal ve serebral yan etkileri gözlemlendikten sonra alternatif tedavi yöntemleri araştırılmıştır [108].

### **2.7.10.2 İbuprofen**

Patent duktus arteriozusun farmakolojik yolla kapatılması amacıyla kullanılan bir diğer nonselektif siklooksijenaz inhibitörü ibuprofendir. 1979'da Cocceani ve ark. ibuprofenin yenidoğan duktus arteriozusunda vazokonstrüksiyona yol açtığını göstermişlerdir [114]. Daha sonra yapılan karşılaştırmalı ve çift kör çalışmalarda ibuprofen ve indometazinin etkinliğinin yaklaşık olduğu [115], bununla beraber ibuprofenin COX 1'e olan etkisinin, dolayısıyla da vazokonstrüksiyona bağlı yan etkilerinin daha az olduğu saptanmıştır [111]. Patent duktus arteriozus kapanmasında en az indometazin kadar etkilidir [108].

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 enzim inhibitörüdür. İbuprofen etkisini, siklooksijenazı inhibe etmek yoluyla duktusun açık kalmasını sağlayan PGE<sub>2</sub>'nin sentezini engelleyerek göstermektedir. İbuprofen, genelde analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik bir ajan olarak kullanılmaktadır. İbuprofenin daha az serebral, renal ve mezenterik yan etkisi vardır [114]. Serebral kan akımının otoregülasyonunu artırır ve hayvan deneylerinde oksidatif stresi takiben nörolojik fonksiyonları koruduğu gösterilmiştir [114]. İntravenöz ibuprofenin de preterm yenidoğanlarda PDA'nın medikal tedavisinde ve profilaksisinde indometazin kadar etkili olduğu bildirilmektedir [116, 117]. PDA'nın farmakolojik tedavisinde enteral ibuprofen kullanımı ile %95,5 oranında başarı sağlandığı yapılan bir çalışmada bildirilmiştir [111].

2003' de yapılan bir çalışmada gebelik yaşı 35 haftanın altında olan ve doğum sonrası ilk 10 gün içinde, semptomatik PDA'sı bulunan yenidoğanlarda

intravenöz indometazin ve oral ibuprofenin etkinlikleri ve yan etkileri karşılaştırılmış; PDA'nın kapanması üzerindeki etkinliklerinin benzer olduğu, indometazin alan grupta görülen NEK ve renal toksisite riskinin ibuprofen ile çok azaldığı saptanmıştır [110]. Yine 2003'de yayınlanan başka bir çalışmada preterm yenidoğanlardaki semptomatik PDA'ların kapatılmasında ibuprofenin %84,4, indometazin %80,6 oranında başarılı olduğu, ibuprofen kullanılan hastalarda indometazin kullanılanlara göre kreatinin klirensinin ve idrar çıkışının daha fazla, serum kreatinin ve BUN değerlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır [109]. Gökmen ve ark. çok düşük doğum ağırlıklı PDA'lı infantlarda oral ve intravenöz preparatların etkinliği ve güvenilirliğini karşılaştıran randomize çalışmada; oral ibuprofenin intravenöz ibuprofene göre daha üstün olduğu saptanmıştır [118].

Ülkemizde intravenöz ibuprofen preparatı bulunmamasıyla birlikte PDA'nın farmakolojik tedavisinde enteral ibuprofen kullanımının %95,5 başarı sağladığı bildirilmiştir [226].

İbuprofen kullanmak için de indometazine benzer şekilde, duktusa bağımlı bir kalp hastalığının olmadığı gösterilmesi, hastada trombositopeni, aktif kanama, NEK ve ciddi renal yetersizlik bulunmaması gerekir [227].

İbuprofenin PDA'da kullanımında başlangıç dozu; 10 mg/kg 20 dk üzerinde yavaş infüzyon, 2. ve 3. doz 24 saat aralıklarla 5 mg/kg 20 dk üzerinde yavaş infüzyon şeklindedir. Oral kullanımında 3 doz halinde 10-5-5 mg/kg/gün şeklinde verilir. Kapanma olmazsa 2. kür tedavi verilebilir [118].

Major konjenital anomali, Papille sınıflandırmasına göre grade 3 IVK, kanama eğilimi ve kan değişimi gerektiren hiperbilirubinemi gibi klinik sorunlarda ve serum kreatinin  $\geq 1,6$  mg/dl, BUN  $\geq 50$  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 [118].



### 2.7.10.3 Parasetamol

Ağrı kesici ve ateş düşürücü özelliği olan bir para-aminofenol türevi ilaçtır [119]. Asetaminofen, antienflamatuvar ve antitrombotik etkinlikleri olmadığı için NSAİ ilaçların dışında değerlendirilmektedir [120]. Diğer merkezi etki mekanizmalarının rolü olsa da, merkezi sinir sistemi içinde prostaglandin sentezini inhibe eder [121-123]. Ağrı kesici ve ateş düşürücü etkisi bu yolla açıklanır. Ancak periferik dokularda asetaminofen zayıf bir siklooksijenaz inhibitörüdür (asetil salisilik asitten 10 kez daha düşük bir güçte). Bu nedenle inflamasyonun gelişiminde rolü olan prostaglandin sentezini fazla etkilemez. Periferdeki inflamasyon üzerine NSAİ ilaçlara göre daha zayıf olan antiinflamatuvar aktivite bu şekilde açıklanabilir [120]. Merkezi sinir sisteminde prostaglandin sentezini engellemenin dışında, ağrı mediatörleri tarafından duyarlılaştırılan sinir uçlarında impuls oluşumunu önler. Glutamat veya P maddesi için iyonotropik reseptör antagonisti n-metil d-aspartat (NMDA) yoluyla uyarılan spinal hiperaljeziyi, nitrik oksit sentetazı inhibe ederek bloke eder. Spinal serotonerjik mekanizmalar da ağrı kesici etkiye aracı olur [120]. Asetaminofenin ağrı kesici ve ateş düşürücü etkisi asetil salisilik asite eşit güçtedir. Antiinflamatuvar ve antitrombotik etkinliği yoktur [120]. Parasetamol, bir non selektif COX inhibitörüdür. Prostaglandin sentezinde peroksidazı inhibe eder. İlk olarak, tedaviye rağmen kapanmayan veya COX inhibitörlerinin kontrendike olduğu bebeklerde kullanılmış, %90'nın üzerinde duktal kapanma gözlenmiştir [124, 125]. Yapılan iki gözlemsel çalışmada 60 mg/kg/gün, 2-7 gün IV parasetamol ile %100 duktal kapanma oranı bildirilmiştir [125, 126]. Ülkemizde oral parasetamol ve oral ibuprofenin karşılaştırıldığı bir çalışmada duktal kapanma, yeniden açılma (reopening), cerrahi ligasyon oranlarının her iki ajan için benzer olduğu, yan etkileri açısından fark olmadığı rapor edilmiştir [127]. Gastrointestinal kanama, intestinal perforasyon, trombositopeni, akut böbrek yetmezliği, NEK, hiperbilirubinemi gibi COX inhibitörlerinin kullanımının kontrendike olduğu veya oral alamayan PDA vakalarında iv parasetamol daha güvenli bir alternatif olabilir. Yapılan bir çalışmada 26-32 hafta arası 5 preterm bebekte postnatal 3-35. günler arasında, ibuprofen direnci veya kontrendikasyonlar nedeniyle ibuprofen kullanılmayan hemodinamik anlamlı PDA vakalarında oral parasetamol kullanılmış, başarılı sonuç vermiş ve herhangi bir yan etki gözlenmemiştir [126].

### 3 GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Servisi'nde 1 Ocak 2014 ve 30 Haziran 2017 tarihleri arasında yatırılarak izlenen PDA tanısı almış hastalar incelendi. Medikal tedavi verilmesi uygun görülen doğum haftası 37 hafta altında olan 63 bebeğin oral ibuprofen, oral parasetamol ve intravenöz parasetamol uygulanma sıklığı ve etkinliği retrospektif olarak incelendi.

Çalışmamıza 37 hafta ve üstünde doğan bebekler, tedavi sonrası kontrol EKG bakılamamış olan hastalar, eksik tedavi alan, kompleks kalp hastalığı olan, PDA kapatma tedavisinden önce herhangi bir nedenle parasetamol, ibuprofen veya herhangi bir COX inhibitörü uygulanan hastalar dahil edilmedi.

Klinik olarak üfürüm, hipotansiyon, solunum bozuklukları, sıçrayıcı nabız, hiperaktif prekordium varlığı; EKG'de sol atriyum/ aort kökü oranı  $>1,5$  veya renkli doppler EKG'de duktal alanın en dar yerindeki çapının  $>1,5$  mm olması durumunda PDA'nın hemodinamik olarak önemli olduğu kabul edildi. İbuprofenin ilk dozu 10 mg/kg oral olarak uygulanmıştır. Daha sonra 24 saat ara ile 5 mg/kg olmak üzere en az 3, en fazla 5 gün uygulanmıştır. Parasetamol ise 15 mg/kg/doz olarak 6 saatte bir olmak üzere en az 3, en fazla 5 gün uygulanmıştır. Medikal kapatma uygulanan hastanın klinik bulgularının düzelmesi ve EKO' da PDA'ya ait akımın kaybolduğu veya şantın minimal olduğu vakalarda tedavinin başarılı olduğu, klinik ve ekokardiyografide hemodinamik olarak önemli PDA bulgularının devam ettiği vakalarda tedavinin başarısız olduğu kabul edildi.

İbuprofen veya parasetamol verilen hastalar hematolojik, renal, gastrointestinal ve serebral yan etkiler yönünden değerlendirildi. Serum BUN, kreatinin, sodyum düzeyleri ile trombosit sayıları tedavi öncesi ve sırasında yapılan tetkikler incelenerek değerlendirildi. Tedavi sürecinde serum kreatinin düzeyinin 1,6 mg/dl üzerinde olması, idrar çıkışının 0,5 ml/kg/saatten az olması, serum sodyum düzeyinin 125 mEq/L'den düşük ve trombosit sayısının  $60,000 /mL^3$  altında olması yan etki olarak kabul edildi. Tüm bebeklerin tedavi öncesi ve sonrası IVK ve

periventiküler lökomalazi açısından çekilmiŐ olan kranial ultrasonografileri incelendi.

### **3.1 İstatistik Analizi**

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) yanı sıra normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov-Smirnov dağılım testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karŐılaŐtırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Exact test kullanıldı. Niceliksel verilerin karŐılaŐtırılmasında iki grup durumunda, normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karŐılaŐtırmalarında bağımsız örnekler (independent samples) t-testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında,  $p < 0,05$  anlamlılık düzeyinde ve  $p < 0,01$   $p < 0,001$  ileri anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

## 4 BULGULAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Servisi'nde PDA nedeniyle medikal kapatma tedavisi uygulanan prematüre bebekler incelendiğinde; bebeklerin 31'inin kız (%49,2), 32'sinin erkek (%50,8) olduğu görüldü. Medikal kapatma tedavisi uygulanan bebeklerin 10'u (%15,9) çoğul gebelik sonrasında doğmuştur. Araştırmamızda yer alan yenidoğan bebeklerin %96,8'inin RDS tanısı aldığı görülürken %87,3'ne sürfaktan tedavisi verildiği saptandı (Tablo 3).

**Tablo 3:** Medikal PDA Kapatma Tedavisi Uygulanan Prematüre Bebeklerin Özellikleri

		n	%
<b>Cinsiyet</b>	Kız	31	49,2
	Erkek	32	50,8
<b>Çoğul Gebelik Durumu</b>	Hayır	53	84,1
	Evet	10	15,9
<b>Annede Uzamış EMR</b>	Yok	55	87,3
	Var	8	12,7
<b>Annede Preeklemsi</b>	Yok	58	92,1
	Var	5	7,9
<b>Annede Koryoamniyonit</b>	Yok	59	93,7
	Var	4	6,3
<b>Annede Diyabet</b>	Yok	62	98,4
	Var	1	1,6
<b>Doğum Salonunda Canlandırma</b>	Yok	19	30,2
	Var	44	69,8
<b>Doğum Salonunda Canlandırma Yöntemi</b>	PBV	21	47,7
	Entübasyon	23	52,3
<b>RDS Tanısı</b>	Yok	2	3,2
	Var	61	96,8
<b>Sürfaktan</b>	Verilmemiş	8	12,7
	Verilmiş	55	87,3

**EMR:** Erken Membran Ruptürü, **PBV:** Pozitif Basıncılı Ventilasyon, **RDS:** Respiratuar Distres Sendromu

Medikal PDA kapatma tedavisi uygulanan yenidoğan bebeklerin doğum haftası ortalama  $27,8\pm 3,1$  hafta, doğum kilosu ortalama  $1178,4\pm 499,1$  gr olarak hesaplandı. İbuprofen ve parasetamol alan hastaların doğum haftası ve doğum kilosunun benzer olduğu görüldü ( $p>0,05$ ). (Tablo 4)

**Tablo 4:** Medikal PDA Kapatma Tedavisi Uygulanan Prematüre Bebeklere İlişkin Doğum ve Tedavi Anı Özellikleri

	Min.	Mak.	Ort±SS
<b>Doğum Haftası</b>	23	36	27,8±3,1
<b>Doğum Kilosu (gr)</b>	600	2,940	1178,4±499,1
<b>PDA Tanısı Alındığındaki Ağırlığı (gr)</b>	545	2750	1139,5±470,9
<b>PDA Tanısı Alındığındaki Postnatal Yaşı (gün)</b>	3	25	7,9±4,0

Hastaların tedavi öncesi MV’de kalma süresi  $2,4\pm 2,2$  gün ve CPAP’ta kalma süresi  $2,5\pm 2,1$  gün olarak hesaplandı. Yenidoğan hastalara doğumdan sonra verilen ortalama sıvı miktarları ve oksijen desteğine ilişkin veriler tabloda gösterilmiştir (Tablo 5).

**Tablo 5:** Medikal PDA Kapatma Tedavisi Uygulanan Bebeklere Verilen Sıvı ve Oksijen Desteği ile ilişkili Veriler

	Min.	Mak.	Ort±SS
<b>Tedavi Öncesi MV’de Kalma Süresi (Gün)</b>	0	9	2,4±2,2
<b>Tedavi Öncesi CPAP’ta Kalma Süresi (Gün)</b>	0	22	2,5±2,1
<b>Hastanın Tedavi Sonrası MV’de Kalma Süresi (Gün)</b>	0	31	3,9±7,9
<b>Hastanın Tedavi Sonrası CPAP’ta Kalma Süresi (Gün)</b>	0	20	2,7±4,5
<b>Toplam Solunum Destek Süresi (Gün)</b>	0	45	11,9±11,8
<b>Toplam Oksijen Alma Süresi (Gün)</b>	0	60	18,7±14,7
<b>1. Gün Verilen Sıvı Miktarı (kg/cc)</b>	60	100	79,2±5,4
<b>2. Gün Verilen Sıvı Miktarı (kg/cc)</b>	80	120	99,2±5,4
<b>3. Gün Verilen Sıvı Miktarı (kg/cc)</b>	100	140	119,2±5,4
<b>4. Gün ve sonrasında Verilen Sıvı Miktarı (kg/cc)</b>	120	160	139,3±5,6

Medikal PDA kapatma tedavisi uygulanan tüm bebeklerde tedaviden önce EKO ile geniş PDA saptanmıştır. Hastaların tamamında tedavi öncesi EKO’da LV fonksiyonu normal olarak saptanmıştır. Hastaların % 12,6’sının tanı anında ek kardiak patolojisi (ASD, VSD) olduğu saptandı. Hastaların 5’inde PDA’ya ek olarak sadece ASD görülürken 3 hastada ASD ve VSD birlikte görüldü (Tablo 6).

**Tablo 6:** Medikal PDA Kapatma Tedavisi Uygulanan Prematüre Bebeklerde Tanı Anına İlişkin PDA Çapı ve Ek Kardiyak Patolojiler

		n	%
<b>PDA EKO Bulgusu</b>	Duktus çapı <1,5mm ve LA/Ao oranı <1,5)	0	0
	Duktus çapı >1,5mm ve LA/Ao oranı >1,5)	63	100
<b>LV Fonksiyonu</b>	Azalmış	0	0
	Normal	63	100
<b>Ek Kardiyak Patoloji (ASD, VSD)</b>	Yok	55	87,4
	Var	8	12,6

Tablo 7’de Medikal PDA kapatma tedavisi uygulanan yenidoğan bebeklerin tanı anındaki EKO bulguları verilmiştir. Buna göre yenidoğan bebeklere EKO yapıma günü ortalama 6,5 gün olarak tespit edilmiştir. Yenidoğan bebeklerin tanı anı ortalama PDA çapı 2,4 mm; gradiyenti 29,7 mmHg; LA/Ao oranı 1,4 olarak hesaplanmıştır.

**Tablo 7:** Medikal PDA Kapatma Tedavisi Uygulanan Prematüre Bebeklerde Tanı Anı EKO Bulguları

	Min.	Mak.	Ort±SS
<b>EKO Yapılma Günü</b>	2	15	6,5±2,7
<b>Gradyent (mmHg)</b>	5	50	29,7±10,8
<b>PDA Çapı (mm)</b>	1,5	5	2,4±0,6
<b>LA/Ao Oranı</b>	0,8	2,9	1,4±0,3

Tablo 8’de araştırmaya alınan yenidoğan bebeklerin tanı anındaki laboratuvar bulguları gösterilmiştir.

**Tablo 8:** Medikal PDA Kapatma Tedavisi Uygulanan Prematüre Bebeklerde Tanı Anına İlişkin Laboratuvar Bulguları

	Min.	Mak.	Ort±SS
<b>Hemoglobin Değeri (g/dl)</b>	8	20	14,0±3,0
<b>Hemotokrit Değeri (%)</b>	23	63	43,2±10,0
<b>Üre Değeri (mg/dl)</b>	6	183	57,9±38,5
<b>Kreatinin Değeri (mg/dl)</b>	0,38	2,14	0,8±0,3
<b>AST Değeri (U/L)</b>	10	465	54,3±74,1
<b>ALT Değeri (U/L)</b>	6	192	15,1±27,0

Tablo 9 incelendiğinde; medikal kapatma uygulanan bebeklerin 8'ine oral, 24'üne iv olmak üzere toplam 32 hastaya (%50,8) parasetamol uygulanmıştır, diğer 31 hastaya (%49,2) ise oral ibuprofen uygulandığı görülmüştür. Oral parasetamol uygulanan bebeklerin tamamında klinik yanıt alınmıştır. İntravenöz ve oral parasetamol uygulanan bebekler birlikte değerlendirildiğinde parasetamol uygulanan hastaların %81,2'sinde, ibuprofen uygulanan hastaların ise %77,4'ünde klinik yanıt alınmıştır. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak benzerdi. Diğer tüm değişkenler uygulanan tedavi yöntemine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak benzerdi ( $p>0,05$ ). Hastaların tedavi sonrası LA/Ao oranı belirgin olarak düzelmiştir ( $p<0,05$ ). İlk kürde verilen tedavi süresi oral - iv parasetamol tedavi yöntemi uygulanan hastalarda daha yüksektir. Diğer yandan tedavi sonrası LA/Ao oranı oral ibuprofen tedavi yöntemi uygulanan hastalarda daha yüksek saptanmıştır.

Tablo 10'da ise iv parasetamol tedavisi ve oral ibuprofen tedavisi uygulanan bebeklerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik, laboratuvar ve EKO bulguları karşılaştırılmıştır. Bakılan parametrelerden her iki tedavi için tedavi öncesi LA/Ao oranı ( $p=0,039$ ) ve tedavi sonrası LA/Ao oranı ( $p=0,024$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Her iki parametrenin de iv parasetamol uygulanan bebeklerde daha düşük olduğu gözlenmiştir. İntravenöz parasetamol tedavisi ile oral ibuprofen tedavisinin etkinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). İntravenöz parasetamol uygulanan hastaların %75'inde, ibuprofen uygulanan hastaların ise %77,4'ünde tedaviye yanıt alındığı görüldü. Hastaların tanı anı hemoglobin, hemotokrit, AST, ALT, üre ve kreatinin değerlerinde uygulanan tedavi yöntemine göre anlamlı fark görülmemiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 9:** Tüm Parametrelerin Hastalara Uygulanan Tedaviye Göre Değerlendirilmesi

		<b>n</b>	<b>Ort</b>	<b>SS</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>Doğum Haftası</b>	İbuprofen	31	27,74	3,15	-,322	0,748
	Parasetamol	32	28,00	3,20		
<b>Doğum Kilosu (gr)</b>	İbuprofen	31	1181,13	481,59	0,042	0,967
	Parasetamol	32	1175,78	523,35		
<b>EKO Yapılma Günü</b>	İbuprofen	31	6,97	2,70	1,148	0,256
	Parasetamol	32	6,19	2,69		
<b>Tanı Anı Gradyent (mmHg)</b>	İbuprofen	31	30,35	9,45	0,459	0,648
	Parasetamol	32	29,09	12,15		
<b>Tanı Anı PDA Çapı (mm)</b>	İbuprofen	31	2,43	0,51	-0,498	0,620
	Parasetamol	32	2,50	0,71		
<b>Tanın Anı LA/Ao Oranı</b>	İbuprofen	31	1,52	0,31	1,624	0,110
	Parasetamol	32	1,38	0,37		
<b>Tanı Anı Hemoglobin Değeri (g/dl)</b>	İbuprofen	31	13,71	3,14	0,745	0,459
	Parasetamol	32	14,28	2,94		
<b>Tanı Anı Hemotokrit Değeri (%)</b>	İbuprofen	31	42,52	10,47	-0,585	0,561
	Parasetamol	32	44,00	9,66		
<b>Tanı Anı Üre Değeri (mg/dl)</b>	İbuprofen	31	51,23	30,23	-1,376	0,174
	Parasetamol	32	64,50	44,71		
<b>Tanı Anı Kreatinin Değeri (mg/dl)</b>	İbuprofen	31	0,79	0,25	-1,063	0,292
	Parasetamol	32	0,88	0,40		
<b>Tanı Anı AST Değeri (U/L)</b>	İbuprofen	31	58,52	88,73	0,439	0,662
	Parasetamol	32	50,25	57,81		
<b>Tanı Anı ALT Değeri(U/L)</b>	İbuprofen	31	15,65	20,43	0,158	0,875
	Parasetamol	32	14,56	32,52		
<b>1. Kürde Verilen Tedavi Süresi (gün)</b>	İbuprofen	31	4,45	0,85	<b>-2,223</b>	<b>0,030</b>
	Parasetamol	32	4,84	0,51		
<b>T.Son. EKO Kontrolü Postnatal Kaçınıcı Günde Yapıldı</b>	İbuprofen	31	15,84	5,42	-0,108	0,915
	Parasetamol	32	16,00	6,40		
<b>T.Son. EKO Kontrolü Hangi Saatte Yapıldı</b>	İbuprofen	31	37,94	20,34	-1,133	0,262
	Parasetamol	32	44,25	23,70		
<b>T.Son. EKO Gradyent (mmHg)</b>	İbuprofen	28	13,68	18,64	0,020	0,984
	Parasetamol	29	13,59	16,52		
<b>T.Son. EKO PDA Çapı (mm)</b>	İbuprofen	31	1,03	1,20	1,033	0,306
	Parasetamol	32	0,75	0,96		
<b>T.Son. EKO LA/Ao Oranı</b>	İbuprofen	31	1,22	0,33	<b>2,032</b>	<b>0,046</b>
	Parasetamol	32	1,06	0,31		
<b>Tedavi Sonrası MV'de Kalma Süresi (Gün)</b>	İbuprofen	31	4,52	8,43	0,538	0,593
	Parasetamol	32	3,44	7,48		
<b>Tedavi Sonrası CPAP'ta Kalma Süresi (Gün)</b>	İbuprofen	31	2,48	3,85	-0,531	0,598
	Parasetamol	32	3,09	5,16		
<b>Tekrar Açılma Postnatal Günü</b>	İbuprofen	2	23,50	4,95	-0,698	0,536
	Parasetamol	3	31,67	15,31		
<b>Toplam Solunum Destek Süresi (Gün)</b>	İbuprofen	31	12,58	12,33	0,390	0,698
	Parasetamol	32	11,41	11,59		

T.Son: Tedavi Sonrası



**Tablo 10:** İv Parasetamol ve Oral İbuprofen Tedavilerinin Klinik, Laboratuvar ve EKO Verilerine Göre Değerlendirilmesi

		<b>Ort</b>	<b>SS</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>Tanı Anı Gradyent (mm/Hg)</b>	Oral İbuprofen	30,35	9,45	-0,231	0,817
	İv parasetamol	30,96	11,94		
<b>Tanı Anı PDA Çapı (mm)</b>	Oral İbuprofen	2,43	,51	-0,358	0,720
	İv parasetamol	2,38	,52		
<b>Tanı Anı LA/Ao Oranı</b>	Oral İbuprofen	1,52	,31	<b>-2,069</b>	<b>0,039</b>
	İv parasetamol	1,37	,40		
<b>Hastanın Tanı Anı Hemoglobin Değeri (g/dl)</b>	Oral İbuprofen	13,71	3,14	-0,359	0,720
	İv parasetamol	14,00	3,24		
<b>Hastanın Tanı Anı Hemotokrit Değeri (%)</b>	Oral İbuprofen	42,52	10,47	-0,119	0,905
	İv parasetamol	42,96	10,61		
<b>Hastanın Tanı Anı Üre Değeri (mg/dl)</b>	Oral İbuprofen	51,23	30,23	-1,553	0,120
	İv parasetamol	72,58	48,13		
<b>Hastanın Tanı Anı Kreatinin Değeri (mg/dl)</b>	Oral İbuprofen	,79	,25	-0,611	0,541
	İv parasetamol	,92	,43		
<b>Hastanın Tanı Anı AST Değeri (U/L)</b>	Oral İbuprofen	58,52	88,73	-0,204	0,838
	İv parasetamol	35,54	19,12		
<b>Hastanın Tanı Anı ALT Değeri (U/L)</b>	Oral İbuprofen	15,65	20,43	-0,844	0,399
	İv parasetamol	8,29	3,09		
<b>PDA Tanısı Alındığındaki Ağırlığı (gr)</b>	Oral İbuprofen	1147,42	455,78	-1,663	0,096
	İv parasetamol	1001,25	437,68		
<b>PDA Tanısı Alındığındaki Postnatal Yaşı (gün)</b>	Oral İbuprofen	8,39	3,96	-0,094	0,925
	İv parasetamol	8,29	4,41		
<b>PDA Tedavisinde Uygulanan Kür Sayısı</b>	Oral İbuprofen	1,29	0,46	-0,011	0,991
	İv parasetamol	1,29	0,46		
<b>Tedavi Sonrası Gradyent (mmHg)</b>	Oral İbuprofen	13,68	18,64	-0,142	0,887
	İv parasetamol	12,90	16,50		
<b>Tedavi Sonrası EKO PDA Çapı (mm)</b>	Oral İbuprofen	1,03	1,20	-0,664	0,507
	İv parasetamol	,80	1,05		
<b>Tedavi Sonrası EKO LA/Ao Oranı</b>	Oral İbuprofen	1,22	0,33	<b>-2,251</b>	<b>0,024</b>
	İv parasetamol	1,06	0,35		
<b>Toplam Solunum Destek Süresi (Gün)</b>	Oral İbuprofen	12,58	12,33	-0,561	0,575
	İv parasetamol	13,75	12,46		

Hastaların tedavi öncesi trombosit ortalaması  $245,0 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ , tedavi sonrası trombosit ortalaması  $338,8 \cdot 10^3/\mu\text{l}$  olarak saptandı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası trombosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ( $p < 0,05$ ) (Tablo 11). Tedavi sonrası PDA'sı kapanmayan 13 hastanın trombosit sayısı tedavi öncesi  $238,0 \cdot 10^3/\mu\text{l}$  iken tedavi sonrası  $310,6 \cdot 10^3/\mu\text{l}$  olmuştur. PDA'sı kapananlar ile kapanmayanların trombosit değerleri arasında istatistiksel fark görülmedi. ( $P > 0,05$ )

**Tablo 11:** Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Trombosit Değerleri

	Min.	Mak.	Ort±SS	p
Tedavi Öncesi Trombosit ( $10^3/\mu\text{l}$ )	59	598	245,0±103,5	<b>0,001</b>
Tedavi Sonrası Trombosit ( $10^3/\mu\text{l}$ )	40	747	338,8±146,6	

Hastaların tamamına PDA kapatma için ilk önce medikal tedavi uygulanmıştır. Hastaların %39,7'sine dekonjestif tedavi uygulanmıştır. Dekonjestif tedavi yöntemi olarak sadece furosemid veya furosemid+kaptoril birlikte uygulanmıştır (Tablo 12).

**Tablo 12:** Prematüre Yenidoğan Bebeklerin PDA Tedavisine İlişkin Özellikler

		n	%
<b>PDA Tedavi Şekli</b>	Konservatif	0	0
	İlaç	63	100
<b>1. Kürde Verilen Tedavi</b>	Oral İbuprofen	31	49,2
	Oral - Iv Parasetamol	32	50,8
<b>2. Kürde Verilen Tedavi</b>	Tedavi Verilmedi	45	71,4
	Oral İbuprofen	9	14,3
	Oral Parasetamol	2	3,2
	İntravenöz Parasetamol	7	11,1
<b>Herhangi Bir Nedenle Tedavi Kesilme Durumu</b>	Hayır	63	100
	Evet	0	0
<b>Dekonjestif Tedavi Uygulama Durumu</b>	Hayır	38	60,3
	Evet	25	39,7
<b>Verilen Dekonjestif Tedavi</b>	Ek Tedavi verilmedi	38	60,3
	Sadece Furosemid	16	25,4
	Furosemid ve Kaptoril	9	14,3

Yenidoğan bebeklere PDA tedavisi için ortalama 1,2 kür uygulanmıştır. Birinci kürde tedavi ortalama 4,6 gün sürmüştür. İkinci kürde tedavi ortalama 4,8 gün sürmüştür (Tablo 13).

**Tablo 13:** Prematüre Yenidoğan Bebeklerin PDA Tedavi süresine İlişkin Veriler

	Min.	Mak.	Ort±SS
<b>PDA Tedavisinde Uygulanan Kür Sayısı</b>	1	2	1,2±0,4
<b>1. Kürde Verilen Tedavi Süresi (gün)</b>	3	5	4,6±0,7
<b>2. Kürde Verilen Tedavi Süresi (gün)</b>	3	5	4,8±0,4

Tablo 14’de medikal kapatma uygulanan bebeklerin tedavi sonrası EKO’daki PDA çapı ve ek kardiak patolojileri gösterilmiştir. Buna göre medikal kapatma tedavisi verilen yenidoğan bebeklerin % 47,6’sında PDA kapanmıştır, % 31,8’inde PDA küçülmüştür ve % 20,6’sında geniş PDA saptanmıştır.

**Tablo 14:** Medikal PDA Kapatma Tedavisi Uygulanan Prematüre Bebeklerde Tedavi Sonrası PDA Çapı ve Ek Kardiak Patolojiler

		n	%
<b>PDA</b>	PDA kapanmış	30	47,6
	Duktus çapı <1,5mm ve LA/Ao oranı <1,5)	20	31,8
	Duktus çapı >1,5mm ve LA/Ao oranı >1,5)	13	20,6
<b>LV Fonksiyonu</b>	Azalmış	1	1,6
	Normal	62	98,4
<b>Ek Kardiak Patoloji (ASD, VSD)</b>	Yok	55	87,4
	Var	8	12,6

Medikal kapatma uygulanan bebek hastaların tedavi sonrası kontrol EKO yapılıma zamanı ve tedavi sonrası EKO bulguları tabloda gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre bebek hastalara ortalama postnatal 15,9 günde EKO yapıldığı saptanmıştır. Kontrol EKO tedaviden ortalama 41,1 saat sonra yapılmıştır. Tedavi sonrası EKO’da ortalama PDA çapı 0,8 mm, LA/Ao oranı 1,1, gradiyent değeri 13,6 mmHg (6 hastada gradiyent alınamamıştır, diğer 57 hastanın ortalaması hesaplanmıştır.) olarak hesaplanmıştır (Tablo 15).

**Tablo 15:** Medikal PDA Kapatma Tedavisi Uygulanan Prematüre Bebeklerde Tedavi Sonrası EKO Bulguları

	<b>Min.</b>	<b>Mak.</b>	<b>Ort±SS</b>
<b>EKO Kontrolü Postnatal Kaçınıcı Günde Yapıldı</b>	8	39	15,9±5,8
<b>EKO Kontrolü Hangi Saatte Yapıldı</b>	24	96	41,1±22,1
<b>Gradyent (mmHg)</b>	0	68	13,6±17,4
<b>PDA Çapı (mm)</b>	0	4	0,8±1,0
<b>LA/Ao Oranı</b>	0,7	2,5	1,1±0,3

Yenidoğan bebeklerin 5'inde (%7,9) PDA'da tekrar açılma görülmüştür. Tekrar açılma postnatal gün ortalaması 28,4 olarak hesaplanmıştır. Tekrar açılma görülen hastaların 3'ünde (%60) geniş PDA ve 2'sinde (%40) ince PDA olduğu görüldü. Tekrar açılma görülen beş hastadan 4'üne (%80) tekrar tedavi verilmiştir. Medikal kapatma uygulanan 63 hastadan 4'üne (%6,3) daha sonra PDA ligasyonu uygulanmıştır. PDA ligasyonu postnatal günü ortalaması 24,5 olarak saptanmıştır. Tedavi uygulanan hastaların %7,9'u BPD, %3,2'si NEK, %3,2'si ROP, %1,6'sı İVK tanısı almıştır (Tablo 16).

**Tablo 16:** Medikal PDA Kapatma Tedavisi Uygulanan Prematüre Bebeklerin PDA Tekrar Açılma ve Komplikasyon Durumuna İlişkin Özellikler

		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Duktusun tekrar Açılma Durumu</b>	Hayır	58	92,1
	Evet	5	7,9
<b>Tekrar Açılma EKO Bulgusu</b>	Duktus çapı <1,5mm ve LA/Ao oranı <1,5)	2	40
	Duktus çapı >1,5mm ve LA/Ao oranı >1,5)	3	60
<b>BPD Tanısı Alma Durumu</b>	Hayır	58	92,1
	Evet	5	7,9
<b>NEK Tanısı Alma Durumu</b>	Hayır	61	96,8
	Evet	2	3,2
<b>Pulmoner Kanama Tanısı Alma Durumu</b>	Hayır	63	100
	Evet	0	0
<b>ROP Tanısı Alma Durumu</b>	Hayır	61	96,8
	Evet	2	3,2
<b>İVK Tanısı Alma Durumu</b>	Hayır	62	98,4
	Evet	1	1,6

Tablo 17’de hastaların taburculuk durumuna ilişkin özelliklerin dağılımı görülmektedir. Buna göre hastaların %73’ü taburcu olurken, %27’si exitus olmuştur. Taburcu olan 46 hastanın 30’unda PDA kapanmıştır, 11 hastada ince PDA, 5 hastada geniş PDA görülmüştür. Taburculukta geniş PDA’sı olan hastalara dekonjestan tedavi verilmiş ve hastalar poliklinik kontrolüne alınmıştır. Taburcu olan hastaların hiçbirinin oksijen ihtiyacı kalmamıştır.

**Tablo 17: : Medikal PDA Kapatma Tedavisi Uygulanan Prematüre Bebeklerin Son Durumuna İlişkin Özellikler**

		n	%
<b>Hastanın Son Durumu</b>	Taburcu	46	73
	Exitus	17	27
<b>Hasta Taburcu ise PDA Durumu</b>	Yok	30	47,6
	Var	16	25,4
	Ex	17	27
<b>Taburculukta PDA Çapı (mm)</b>	PDA kapanmış	30	65,2
	Duktus çapı <1,5mm ve LA/Ao oranı <1,5)	11	23,9
	Duktus çapı >1,5mm ve LA/Ao oranı >1,5)	5	10,9
<b>Taburcu İse Oksijen İhtiyacı</b>	Yok	46	73
	Var	0	0
	Ex	17	27

Tablo 18’da yenidoğan bebeklerin tedavi öncesi gradiyent, PDA çapı ve LA/Ao oranı değerlerinin tedaviden sonra nasıl değişiklik gösterdiği istatistiksel testlerden bağımlı t testi ile araştırılmıştır. Buna göre tedavi öncesi gradiyent, PDA çapı ve LA/Ao oranı ortalama değerleri ile tedaviden sonraki ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,05). Uygulanan tedaviler hastalar üzerinde etkili olmuş, tedaviden sonra tüm değişkenlerde düzelme saptanmıştır.

**Tablo 18:** Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Gradyent, PDA Çapı ve LA/Ao oranı Değişimi

		<b>Ort±SS</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>Gradyent Değeri (mmHg)</b>	Tedavi Öncesi	29,7±10,8	<b>5,879</b>	<b>0,001</b>
	Tedavi Sonrası	13,6±17,4		
<b>PDA Çapı (mm)</b>	Tedavi Öncesi	2,4±0,6	<b>11,028</b>	<b>0,001</b>
	Tedavi Sonrası	0,8±1,0		
<b>LA/Ao Oranı</b>	Tedavi Öncesi	1,4±0,3	<b>9,270</b>	<b>0,001</b>
	Tedavi Sonrası	1,1±0,3		

Tablo 19’da verilen tedavi yönteminin yenidoğan bebek hastaların gestasyon yaşları ile ilişkisi ki kare testi ile araştırılmıştır. Yapılan test sonucuna göre gestasyon yaşları ile verilen tedavi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmadığı saptanmıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 19:** Hastaların Gestasyon Yaşları ve Verilen Tedaviye Göre Dağılım

<b>Gestasyon Yaşı</b>	<b>Verilen Tedavi</b>			
	<b>Oral - İv Parasetamol</b>		<b>Oral İbuprofen</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>28 Hafta ve altı</b>	24	60	16	40
<b>29-33 Hafta arası</b>	4	26,7	11	73,3
<b>33 Hafta ve üzeri</b>	4	50	4	50

$X^2=0,088$ ;  $sd=1$   $p=0,189$

Tablo 20’de verilen tedavi yönteminin yenidoğan bebek hastaların tedavi sonrası ROP, BPD, NEK, İVK, kardiak dışı ek patoloji (sepsis, hiperbilirubinemi, renal patoloji vb.) tanısı almasında etkili olup olmadığı ki kare testi ile araştırılmıştır. Yapılan test sonucuna göre tedavi sonrası bu komplikasyonlar ile verilen tedavi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmadığı saptanmıştır. ( $p>0,05$ ).

**Tablo 20:** Medikal PDA Kapatma Tedavisi Uygulanan Prematüre Bebeklerin Komplikasyon Gelişme Durumuna Göre Dağılımları

		Oral - Iv Oral Ibuprofen Parasetamol				X <sup>2</sup>	p
		n	%	n	%		
<b>Tedavi Sonrası ROP</b>	<b>Yok</b>	31	96,9	30	96,8	<b>0,001</b>	0,982
	<b>Var</b>	1	3,1	1	3,2		
<b>BPD Tanısı Alma Durumu</b>	<b>Yok</b>	30	93,8	28	90,3	0,235	0,615
	<b>Var</b>	2	6,2	3	9,7		
<b>NEK Tanısı Alma Durumu</b>	<b>Yok</b>	31	96,9	30	96,8	<b>0,001</b>	0,982
	<b>Var</b>	1	3,1	1	3,2		
<b>İntraventriküler Kanama Tanısı Alma Durumu</b>	<b>Yok</b>	32	100	30	96,8	1,049	0,306
	<b>Var</b>	0	0	1	3,2		
<b>Kardiak Dışı Ek Patoloji (sepsis, hiperbilirubinemi, renal patoloji vb.)</b>	<b>Yok</b>	5	15,6	0	0	<b>0,022</b>	0,289
	<b>Var</b>	27	84,4	31	100		

Tablo 21’de yenidoğan bebek hastaların taburcu ve exitus olmasında etkili olabilecek tedavi öncesi, tedavi anı ve tedavi sonrasına ilişkin değişkenler araştırılmıştır. Bunun için ilgili değişkenler için bağımsız t testi yapılmıştır. Yapılan analiz sonucuna göre hastaların tanı anında hemoglobinin, hemotokrit, üre ve kreatinin değeri hastanın son durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ( $p < 0,05$ ). Exitus olan hastaların hemoglobin ve hemotokrit değerleri düşük iken, üre ve kreatinin değerleri taburcu olan hastalara göre daha yüksek saptanmıştır. Tedavi sonrası PDA çapı, hastanın taburcu veya exitus olma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ( $t = -2,355$ ,  $p < 0,05$ ). Taburcu olan hastaların tedavi sonrası PDA çapı daha küçük saptanmıştır. Diğer geriye kalan tüm değişkenler hastaların taburcu veya exitus olma durumuna göre anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p > 0,05$ ). Exitus olan 17 hastadan 12’sine 1 kür tedavi uygulanmış, diğer 5 hastaya 2 kür tedavi uygulanmıştır. Exitus olan hastaların 11’inde 1.kür veya 2.kür sonrasında medikal kapanma sağlanmıştır. Medikal kapanma olmayan 6 hastaya bir sonraki kür veya girişimsel işlem uygulanmadan hastalar exitus olmuştur.

**Tablo 21:** Tüm Parametrelerin Hastanın Taburcu ve Exitus Durumuna Etkisi

		<b>n</b>	<b>Ort</b>	<b>S.S.</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>Tanı Anı Gradyent (mmHg)</b>	Taburcu	46	30,04	10,82	0,394	0,695
	Exitus	17	28,82	11,16		
<b>Tanı Anı PDA Çapı (mm)</b>	Taburcu	46	2,42	0,53	-1,017	0,311
	Exitus	17	2,59	0,80		
<b>Tanı Anı LA/Ao Oranı</b>	Taburcu	46	1,42	0,28	-0,843	0,402
	Exitus	17	1,51	0,48		
<b>Tanı Anı Hemoglobin Değeri (g/dl)</b>	Taburcu	46	14,93	2,69	<b>4,646</b>	<b>0,001</b>
	Exitus	17	11,47	2,43		
<b>Tanı Anı Hemotokrit Değeri (%)</b>	Taburcu	46	46,20	9,25	<b>4,325</b>	<b>0,001</b>
	Exitus	17	35,35	7,54		
<b>Tanı Anı Üre Değeri (mg/dl)</b>	Taburcu	46	50,67	32,71	<b>-2,581</b>	<b>0,012</b>
	Exitus	17	77,71	46,73		
<b>Tanı Anı Kreatinin Değeri (mg/dl)</b>	Taburcu	46	0,74	0,22	<b>-4,467</b>	<b>0,001</b>
	Exitus	17	1,11	0,43		
<b>Tanı Anı AST Değeri (U/L)</b>	Taburcu	46	50,22	59,22	-0,719	0,475
	Exitus	17	65,41	106,12		
<b>Tanı Anı ALT Değeri (U/L)</b>	Taburcu	46	16,33	30,90	0,591	0,557
	Exitus	17	11,76	11,43		
<b>T. Son EKO Gradyent (mmHg)</b>	Taburcu	42	13,26	18,55	-0,266	0,791
	Exitus	15	14,67	14,35		
<b>T. Son. EKO PDA Çapı (mm)</b>	Taburcu	46	0,70	0,89	<b>-2,355</b>	<b>0,022</b>
	Exitus	17	1,40	1,39		
<b>T. Son. EKO LA/Ao Oranı</b>	Taburcu	46	1,09	0,24	-1,937	0,057
	Exitus	17	1,26	0,47		

**T. Son:** Tedavi Sonrası



## 5 TARTIŞMA

Patent duktus arteriozus, düşük doğum ağırlıklı erken doğmuş bebeklerde en sık rastlanan DKH'dır. Doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan bebeklerin yaklaşık yarısında hemodinamik olarak anlamlı PDA'ya rastlanmaktadır [128, 129]. Otuz yılı aşkın süredir bu bebekler üzerine yapılmış olan çalışmalar ile ciddi sol sağ şanta yol açan, hemodinamik açıdan anlamlı PDA'nın konjestif kalp yetersizliği, BPD, NEK, kafa içi kanama oluşumu ile ilişkili olduğu, ölüm ve hastalık oranlarını artırdığını ortaya koymuştur [4, 130].

Hemodinamik açıdan anlamlı PDA'nın erken dönemde kapatılması önerilmektedir [131, 132]. PDA'nın kapatılması sonucu KAH gelişmesinde, mekanik solunuma bağlı kalış sürelerinde, beslenme yetersizliğinde, NEK ve kafa içi kanamalarının ortaya çıkma sıklığında azalma olduğu bildirilmiştir [133, 134]. PDA'nın erken kapatılması gerekliliğini savunanlar yanında kapatılmasının klinik sonuçlara etki etmediğini bildiren çalışmalar da vardır [135, 136]. Patent duktus arteriozus varlığında 1970'li yıllardan günümüze genel kabul gören durum; öncelikle sıvı kısıtlaması ve medikal tedavi uygulanması, tedavinin başarısız veya kontrendike olduğu durumlarda ise transkateter veya cerrahi olarak kapatılması şeklindedir [4, 137].

Çalışmamızda PDA medikal kapatma tedavisi uygulanan 63 olgunun 32'si erkek (%50,8), 31'i kızdı (%49,2). Çalışmamızda cinsiyetin duktus kapanması üzerine etkisi görülmemiştir.

Yenidoğan yoğun bakımında sağlanan ilerlemelere bağlı olarak özellikle çok düşük doğum tartılı erken doğmuş bebeklerde artan yaşam oranı, bu yüksek riskli bebeklerin izleminde ortaya çıkan sorunlardan birisi olan PDA'nın tanı ve tedavisini de gündeme getirmiştir. Sağlıklı, miadında doğan bebeklerde duktusun işlevsel kapanması 2-4. günler arasındadır [138]. Duktusun devam etmesi miadında doğan bebeklerde 1/2000-1/5000 sıklıktadır ve DKH'nın %10'unu oluşturur [138, 139]. Bu oran erken doğmuş bebeklerde 8/1000'e çıkmaktadır. Doğum ağırlığı 1750 gr'ın altında doğanların %45'inde, 1200 gr'dan küçük olanların ise %80'inde PDA görülmektedir [140].

Bizim çalışmamızda gestasyonel yaşın belirlenmesinde New Ballard skorlaması ve son adet tarihi kullanılmıştır. Bu da hata payına yol açmış olabilir. Çalışmamızdaki bebeklerin doğum haftası ortama 27,8 hafta ve doğum kilosunun ortalama 1178,4 gr. olduğu görülmektedir.

Duktus arteriozus, miadında doğan bebeklerde damar duvarı düz kaslarının kasılması sonucu doğum sonrası hızlı bir şekilde kapanır. Preterm bebeklerin duktus düz kaslarının kasılması çok değişken olup genellikle de yeterli olmamaktadır [141, 142]. Çil'in 2004 yılında, 30 hafta altında doğan 126 preterm bebek ile yaptığı bir çalışmada hastalar 5, 12, 24 ve 48. saatlerde ekokardiyografi ile incelenmiştir [143]. Tedaviye gereksinim gösteren çoğu hastada 5. saat sırasında yapılan ekokardiyografide duktal çapın 1,5 mm den fazla olduğu saptanmıştır. Doğum sonrası erken dönemde duktal kasılma ve daralması yeterli olmayan hastalar takip edildiğinde kendiliğinden duktusu kapanan hastalar olduğu gibi erken dönemde yeterli kasılması olup sonradan tedaviye ihtiyaç duyan hastalar da bulunmaktadır.

Bizim çalışmamızda geniş duktusu olan preterm bebeklerin duktuslarında kendiliğinden kapanma olmadığı gözlemlendi. Hastaların medikal tedaviye veya cerrahi tedaviye ihtiyaç gösterdiği görülmüştür.

Patent duktus arteriozus tedavisinde öncelikli olarak sıvı kısıtlaması, diüretik, prostoglandin sentez inhibitörleri (indometazin ve ibuprofen) ve parasetamol denenmekte, yanıt alınmadığı takdirde ise hastalar transkateter kapatma veya cerrahiye yönlendirilmektedir [144]. Cerrahi kapatmaya bağlı yineleyen laringeal sinir hasarı, şilotoraks, pnömotoraks, sol ventrikül işlev bozukluğu ve skolyoz gibi komplikasyonlar görülebilmektedir [86]. Prematürelde PDA kapanmasını kolaylaştırmaya yönelik olarak, 1976'dan itibaren kullanılan ilk ilaç siklooksijenazı inhibe eden indometazindir [145]. İndometazin, prematürlerde daha çok olmak üzere böbrek kan akımında azalma ile böbrek fonksiyon bozukluğu, bağırsak kan akımında bozulma ile NEK riskini artırabilmektedir [146]. Medikal ve cerrahi kapatma tedavilerinin olası komplikasyonları nedeniyle araştırmacılar PDA tedavisinde yeni arayışlara yönelmişlerdir. Bu maksatla PDA tedavisinde yeni bir ajan olan parasetamol kullanılmaya başlanmıştır [126, 147]. Parasetamol, prostaglandin

sentetazın peroksidaz bileşenini engelleyerek etkili olur. İlk kez Hammerman ve ark. [126], iki kez ibuprofen ile PDA'sı kapanmayan veya ibuprofenin verilmesine engel olduğu beş olguya altı saat aralıklarla 15 mg/kg/doz'dan verilen ağızdan parasetamol tedavisiyle ilk üç günde olguların tamamında duktusun kapandığını veya küçüldüğünü, hiçbir yan etkinin görülmediğini bildirmişlerdir. İkinci çalışma ülkemizden yapılmış olup, aynı gerekçelerle sekiz olguya uygulanan parasetamol tedavisiyle %87,5 oranında başarı sağlandığı belirtilmiştir [147].

Bizim çalışmamızda duktusu olan 63 hastanın 50'sinde (%79,3) medikal tedaviye yanıt alınmıştır. Bu hastalarda medikal tedavide parasetamol veya ibuprofen kullanılmıştır. Bebek hastaların %50,8'ine oral veya intravenöz parasetamol tedavisi, %49,2'sine oral ibuprofen tedavisi uygulanmıştır. Parasetamol uygulanan hastaların %81,2'sinde, ibuprofen uygulanan hastaların %77,4'ünde klinik yanıt alınmıştır. Hastaların %39,7'sine dekonjestif tedavi uygulandı. Dekonjestif tedavi olarak furosemid veya furosemid+kaptopril birlikte uygulandığı saptandı. Çalışmamızda ayrıca yenidoğan bebeklere PDA tedavisi için ortalama 1,29 kür uygulanmıştır. Birinci kürde tedavinin ortalama 4,6 gün sürdüğü, ikinci kürde tedavinin ortalama 4,8 gün sürdüğü görüldü.

Prematüre bebeklerde PDA üzerinden hemodinamik olarak önemli miktarda şant olup olmadığını tahmin etmek amacıyla pek çok ölçüt tanımlanmıştır. Bunlardan klinik, elektrokardiyografik ve radyolojik bulguların özgül olmadığı görülmüştür. Doppler EKO bulgularının ise (duktus çapı, sol atriyum/aorta oranı, sol pulmoner arter ortalama akım hızı ve diyastol sonu akım hızı, sol ventrikul atım hacminin süperior vena kava akım hızına oranı) özgül ve güvenilir olduğu görülmüştür [148]. Kluckow'un çalışmasında [149] ortalama gestasyonel yaşı 27 hafta olan prematüre bebeklerde yaşamın ilk 30 saatinde duktus çapının 1,5 mm ve üzerinde olmasının semptomatik PDA için prediktif değerinin olduğu bildirilmiştir. El Hajjar'ın çalışmasında [150] yaşamın ilk 48 saatinde EKO ile ağırlığa göre PDA çapının ( $\geq 1,4$  mm/kg), sol atriyum/aorta oranının ( $\geq 1,4$ ), sol pulmoner arter üzerinde ortalama diyastolik akım velositesi ( $\geq 0,42$  m/s) ve diyastol sonu akım velositesinin ( $\geq 0,2$  m/s) hemodinamik olarak anlamlı PDA ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda

yapılan çalışmalarda özellikle sol atriyum/aorta oranının 1,4'ün üzerinde olması ve vücut ağırlığına göre duktus çapının 1,4 mm ve üzerinde olması önemsenmektedir [149].

Erken doğmuş bebeklerde duktal akımın önemini ve bu doğrultuda yol açacağı komplikasyonları öngörebilmek amacıyla bugüne dek pek çok ölçüt tanımlanmıştır. Bu amaçla kullanılan klinik belirtiler, EKG bulguları ve göğüs röntgeninden hiç birisi kesin ve özgül bilgi vermemektedir. Doppler EKO ile saptanan duktus çapı, LA/Ao oranı, sol pulmoner arter ortalama akım hızı ve diyastol sonu akım hızı, sol ventrikül atım hacmi superior vena cava akım hızına oranı (LVO/SVC) gibi bazı ölçütler duktusun ciddiyeti konusunda çok daha güvenilir bilgi edinilmesine olanak sağlamıştır [149-152]. Son çalışmalarda bu ölçütlerden en önemli ikisinin LA/Ao oranının 1,4 ve üzerinde olması ve vücut ağırlığına göre duktus çapının 1,4 mm ve üzerinde olması olarak belirtilmiştir [150]. Bu iki ölçüte eşlik eden LVO/SVC oranının 4,5 olması ve sol pulmoner arter ortalama akım hızının 0,42 m/sn ve üzerinde olması tanıda duyarlılığı ve özgüllüğü arttıran ek belirteçler olarak tariflenmiştir [150]. Hemodinamik açıdan anlamlı EKO bulgusu (LA/Ao >1,4, duktus çapı >1,4 mm) saptanan, bulgu veren PDA hastalarına tıbbi tedavi başlanmaktadır [141].

Biz çalışmamızda iki temel ölçüt olan duktus çapını ve LA/Ao oranlarını kullandık. Ayrıca çalışmamızda duktus çapının 1,5 mm'den geniş ve LA/Ao oranının 1,5'in üstünde olmasını hemodinamik olarak anlamlı kabul ettik. Duktusun tedavi sonrası tamamen kapanmasını veya duktus çapının 1,5 mm altında olmasını ve LA/Ao oranının 1,5'in altında olmasını tedaviye olumlu yanıt olarak değerlendirdik. Tedavi alan yenidoğan bebeklerin EKO yapılma günü ortalama 6,5 gün olarak tespit edildi. Medikal kapatma uygulanan bebeklerin tanı anı ortalama PDA çapı 2,4 mm; LA/Ao oranı 1,4; PDA gradiyentinin 29,7 mmHg olduğu saptandı.

Parasetamol, zayıf anti-enflamatuar özelliklerine sahip asetanilidin türevi antipiretik, analjezik bir ajan olup, tüm yaş gruplarında analjezik olarak kullanılmakla birlikte, karaciğer, kan hücresi ve böbrek hasarına neden olabilmektedir [153]. Düşük konsantrasyonlarda, parasetamol prostaglandin sentezini

uyarırken, yüksek konsantrasyonlarda inhibe eder. İn vivo (erişkinlerde) 500 mg parasetamol, prostasiklin sentezinde belirgin bir azalmaya neden olurken, tromboksan sentezi üzerinde etkisi yoktur [154]. İn vitro parasetamol hem COX 1 hem de COX 2'i zayıf da olsa inhibe ettiğinden, olasılıkla şimdiye dek tanımlanmamış bir COX formunu, belki de COX 3'ü inhibe etme ihtimali bulunmaktadır [155]. Fareler üzerinde yapılan bir deneyde, parasetamolün in vitro fare duktus arteriozusunun oluşumunda indometazinden daha az etkili olduğu bulunmuştur [156]. Hammerman ve ark. [126] tarafından 2011'de yayınlanan rapordan bu yana, prematüre bebeklerde parasetamol ile PDA tedavisine ilişkin birçok olgu serisi bulunmaktadır. Hammerman ve ark. [126]'nın ilk olgu serisinde, ibuprofene yanıt vermeyen 5 hastada oral parasetamol etkili olmuştur. Ortalama gestasyon haftası 28,5 hafta olan ve ortalama doğum ağırlığı 995 gr olan önceki vaka serisinde, doğumdan ortalama 9,5 gün (5-27) sonra parasetamol verilmiştir [157]. Öncel ve ark. [157] yapmış oldukları çalışmada iki ardışık ibuprofen tedavisine yanıt vermeyen ve/veya ibuprofen ile kontrendike olan 8 prematüre bebekte, parasetamolün etkinliğini değerlendiren gözlemsel bir çalışma yaptıklarını ve bebeklerin 7'sinde kapanma olduğu gözlemiştir. Öncel ve ark. [158] 2013 yılında başka bir çalışmasında beslenmenin tolere edilemediği veya kontrendike olduğu geniş PDA'lı 10 prematüre bebekte intravenöz parasetamol kullanıldı ve tüm hastalarda PDA başarılı bir şekilde kapandı. Altı prematüre bebekte PDA tedavisinde ilk seçenek olarak parasetamolün etkinliğini araştırmak üzere Yurttutan ve ark. [159] tarafından yapılan bir vaka serisinde 5 bebek parasetamol ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.

Oncel ve ark. [158] intravenöz parasetamol alan 10 bebekte %100 kapanma oranına ulaşmıştır. Roofthoof ve ark. [160], ortalama gestasyon yaşı 25 1/7 (23 6/7 - 26 6/7) olan 10 bebeğe (9'una iv 1'ine oral yolla) 60 mg/kg/gün doz ile parasetamol verildiğinde, ortalama yaşı 22 gün olanlarda PDA'nın kapanmadığını ve bu 7 bebeğin hepsinin de ligasyona ihtiyacı olduğunu bildirmiştir. PDA'nın kapanması sadece bir bebekte gerçekleşmiştir. Benzer şekilde, üç bebekten oluşan başka bir vaka serisinde, iv parasetamolu takiben (6 saatte bir 15 mg/kg) tüm hastalarda PDA kapanmasının başarısız olduğunu ve cerrahi ligasyon gerektiğini bildirmiştir. Randomize kontrollü

bir araştırmada, Oncel ve ark. [161] oral parasetamolün (3 gün boyunca her 6 saatte bir 15 mg/kg dozda) oral ibuprofene (10 mg/kg'lık bir dozu takiben 24 saat ara ile 5 mg/kg'lık iki doz) kıyasla etkinliğini, 1.250 gr'dan daha hafif prematüre bebeklerden oluşan bir grup üzerinde incelemiştir. Tedavi, yaşamın 48 ila 96. saatleri arasında yapılmış olup, grupta parasetamolün, ibuprofene benzer bir PDA kapatma oranı (%72,5'e karşılık %77,5) sergilediği ve yeniden açılma oranlarında önemli bir fark olmadığı bulunmuştur. Aynı çalışmada, yaşamın ikinci haftasından itibaren tedavi görenlere kıyasla, erken dönemde uygulanan tedavinin daha başarılı sonuçlar vermesi nedeniyle tedavinin zamanlamasının önemli olduğu sonucunu ortaya koymuştur. Sancak ve ark. [162] yaptığı çalışmada PDA tanılı 10 preterm bebekten 7'sinin iv parasetamolle tedavisinin başarılı olduğu, oral alan grupta %75, iv alan grupta %60 oranda ikinci kür ihtiyacının olduğu bildirilmiştir. Yakın zamanda hemodinamik anlamlı PDA'sı olan 90 preterm bebekte yapılan, oral parasetamol ve oral ibuprofenin etkinliğinin karşılaştırıldığı randomize prospektif çalışmada, oral parasetamolün oral ibuprofen kadar etkin olduğu saptanmış [161].

Bizim alışmamızda, PDA medikal kapatma tedavisi için ibuprofen ilk gün 10 mg/kg, sonraki günlerde 5 mg/kg günlük tek doz olarak 3 ila 5 gün uygulanmıştır. Parasetamol 15 mg/kg dozunda 6 saat aralıklarla 3 ila 5 gün uygulanmıştır. Tedaviye ortalama postnatal 8. günde başlanmıştır. İlk kontrol EKO tedaviden ortalama 41,1 saat sonra yapılmıştır. İlk aşama tedavinin ardından ibuprofen (n=31) ve parasetamol (n=32) için PDA kapanma oranının benzer olduğunu gözlemledik. İbuprofen uygulanan 31 hastada %77,4 klinik yanıt alınmıştır. Oral parasetamol uygulanan 8 hastanın tamamında, intravenöz parasetamol uygulanan 24 hastada ise %75 klinik yanıt alınmıştır. Oral ve iv parasetamol alanlar birlikte değerlendirildiğinde parasetamol alanların %81,2'sinde klinik yanıt alınmıştır. Gebelik haftası 28 hafta altında olan 40 (% 63,4) hastanın verileri incelendiğinde, parasetamol verilen hastalarda, ibuprofen verilenlere kıyasla (istatistiksel olarak anlamlı olmasa da) daha yüksek bir kapanma oranı görölmektedir. Bu bağlamda, parasetamol uygulamasının çok erken gebelik haftasındaki bebeklerde dahi PDA'nın kapanmasına olumlu etki yaptığını söylemek mümkündür.

Dang ve ark. [163] 2013 yılında yapmış oldukları bir çalışmada parasetamol ve ibuprofen karşılaştırılmış, iki grup arasında böbrek yetmezliği, NEK, İVK, BPD, Sepsis ve ROP insidansı oranlarında fark görülmemiş. Parasetamol alan grupta GİS kanaması ve hiperbilirubinemi daha az görüldüğü bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada oral parasetamol ve oral ibuprofenin karşılaştırıldığı duktal kapanma, yeniden açılma (reopening), cerrahi ligasyon oranlarının her iki ajan için benzer olduğu, yan etkileri açısından fark olmadığı rapor edilmiştir [158]. Huang ve ark. [164] 2017 yılında yapmış oldukları çalışmada parasetamolün, ibuprofen kadar etkili olduğu ve yan etki riskinin daha az olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların ROP, BPD, NEK, İVK, kardiyak dışı ek patolojisi (sepsis, hiperbilirubinemi, renal patoloji vb.) tanısı almasında uygulanan tedaviye göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Singapur'da 60 prematürenin incelendiği bir çalışmada, trombositopeninin PDA kapatma tedavisine yanıtızsızlığı etkileyen önemli bir faktör olduğu saptanmıştır [165]. Shah ve ark. [166] 497 hasta ile yaptıkları çalışmada duktus çapı ile trombosit değeri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermişlerdir. Yapılan araştırmalarda trombosit düşüklüğünün doğum haftası düşük olan ve hipoksi gelişen vakalarda çok fazla görüldüğünü bu hastaların da duktus oluşumu açısından risk altında oldukları belirtilmiştir. Duktus oluşumuna trombosit sayısının  $100 \cdot 10^3/\mu\text{l}$  -  $150 \cdot 10^3/\mu\text{l}$  arasında bulunmasının etkisi tam bilinmezken trombosit transfüzyonuna ihtiyaç duyulan hastaların incelendiği çalışmanın sonucunda duktus görülme insidansında değişme görülmediği belirtilmiştir [167]. Çalışmamızda yenidoğan bebeklerin tamamında tedavi öncesi trombosit ortalaması  $245,0 \pm 103,5 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ , tedavi sonrası trombosit ortalaması  $338,8 \pm 146,6 \cdot 10^3/\mu\text{l}$  olarak saptandı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası trombosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü. Ancak PDA'sı tedavi sonrası kapanmayan 13 hastanın tedavi öncesi ortalama trombosit değeri  $238,0 \cdot 10^3/\mu\text{l}$  iken tedavi sonrası  $310,6 \cdot 10^3/\mu\text{l}$  olmuştur. Medikal kapatma tedavisi sonrası PDA'sı kapananlar ile kapanmayanların tedavi öncesi ve tedavi sonrası trombosit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

Hemodinamik olarak önemli PDA'sı olan prematüre bebeklerde cerrahi tedavinin zamanlaması konusunda fikir birliği yoktur. Erken cerrahi ligasyonun mortalite ve morbidite oranlarını düşürdüğünü bildiren çalışmalar [168, 134] olmasına karşın PDA'nın kapatılmasının gidişatı anlamlı olarak etkilemediğini bildiren çalışmalar da vardır [136, 135]. 1992 yılından itibaren transkateter PDA kapatmada başarılı şekilde uygulanmaktadır [169]. Transkateter yolla PDA kapatma, bakteriyel endarterit, hipertansif pulmoner vasküler hastalık, anevrizma formasyonu ve konjestif kalp yetersizliği gibi durumların oluşma riskini ortadan kaldırır [170]. Uzun ve ark. yapmış oldukları çalışmada transkateter yol ile kapatma işlem sonrası %66 altı ay sonra %91 olarak bulunmuştur [171]. Başpınar ve ark. 2015 yılında yapmış oldukları çalışmada pretermelerde transkateter ile %81,2 kapanma sağlanmıştır [172]. Tantraworasin ve ark. [173] 115 prematüre bebeği inceledikleri bir çalışmada, postnatal 21 günden önce ve sonra cerrahi ligasyonu yapılanları karşılaştırmışlar ve prematüre bebeklerde erken ligasyonun geç ligasyondan üstün olmadığını bildirmişlerdir. Buna karşın Vida ve ark. [174] prematüre bebeklerde PDA'nın ve uzamış medikal tedavinin morbiditeyi arttırdığını bu nedenle 2. kür ibuprofen tedavisi sonrası cerrahi ligasyonun uygulanabileceğini bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda yenidoğan bebeklerin % 73'ü taburcu olurken, % 27'si exitus olmuştur. Taburcu olan 46 hastanın 30'unda PDA kapanmıştır, 11 hastada ince PDA, 5 hastada geniş PDA görüldü (taburculukta geniş PDA'sı olan hastalara dekonjestan tedavi verilmiş ve hastalar poliklinik kontrolüne alınmıştır). Bizim hastalarımıza da PDA saptandıktan sonra 1 veya 2 kür ibuprofen ve parasetamol tedavisi uygulandığı görüldü. Hastaların % 6,3'üne PDA ligasyonu uygulanmıştır. Hastalara PDA ligasyonu ortalama 24,5 günde uygulanmıştır. Hastaların 7,9'unda tekrar açılma gözlenmiştir. Tekrar açılma ve PDA ligasyonu oranlarında uygulanan tedaviye göre anlamlı fark görülmedi. Taburcu olan hastaların hiçbirinin oksijen ihtiyacı kalmadığı görüldü.



### **Çalışmanın Kısıtlılığı**

Bu çalışmanın retrospektif yapıda olması en önemli kısıtlılığını oluşturmaktadır. Hasta bilgilerine bilgisayar sistemi ve hastane arşivinden ulaşıldığı için bilgileri eksik olan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi hasta sayısının kısmen düşük olmasına sebep olmuştur. Bu konuda hasta sayısının daha fazla olduğu prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 6 SONUÇLAR

1. Araştırmaya alınan bebeklerin 31'i kız (%49,2), 32'si (%50,8) erkektir.
2. Hastaların doğum haftası ortalama  $27,8 \pm 3,1$  hafta, doğum kilosunun ortalama  $1178,4 \pm 499,1$  gr olduğu görüldü.
3. Hastaların tanı anı ortalama PDA çapı 2,4 mm; gradiyenti 29,7 mmHg; LA/Ao oranı 1,4 olarak hesaplanmıştır. Hastaların PDA tanısı aldığındaki ortalama ağırlığı 1139,5 gr ve postnatal yaş ortalaması 7,9 gün olarak saptanmıştır.
4. Hastaların tamamında tedavi öncesi EKO'da geniş PDA saptanmıştır. Hastaların tedavi öncesi LV fonksiyonu normal olarak değerlendirilmiş. Hastaların % 12'6'sında tanı anında ek kardiyak patoloji (ASD, VSD) saptanmıştır.
5. Hastaların tamamına PDA kapatma için ilk önce medikal tedavi uygulanmıştır. Hastaların %50,8'ine oral veya intravenöz parasetamol tedavisi, %49,2'sine oral ibuprofen tedavisi uygulanmıştır. Hastaların %39,7'sine dekonjestif tedavi uygulanmıştır. Dekonjestif tedavi olarak sadece furosemid veya furosemid+kaptopril birlikte uygulanmıştır.
6. İbuprofen (%49,2) ve parasetamol (%50,8) için PDA kapanma oranının benzer olduğunu gözlemledik. İbuprofen uygulanan 31 hastada %77,4 klinik yanıt alınmıştır. Oral parasetamol uygulanan 8 hastanın tamamında, intravenöz parasetamol uygulanan 24 hastada ise %75 klinik yanıt alınmıştır. Oral ve iv parasetamol alanlar birlikte değerlendirildiğinde parasetamol alanların %81,2'sinde klinik yanıt alınmıştır.
7. Uygulanan tedavi yöntemine göre BPD, NEK, İVK, ROP, kardiyak dışı ek patoloji (sepsis, hiperbilirubinemi, renal patoloji vb.) gibi komplikasyonların gelişmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.
8. Bebek hastaların %7,9'unda tekrar açılma görülmüş ve % 6,3'üne PDA ligasyonu uygulanmış. Tekrar açılma postnatal günü ortalama 28,4 iken PDA ligasyon postnatal günü ortalaması 24,5 olarak saptanmıştır.
9. Hastaların %73'ü taburcu olurken, %27'si exitus olmuştur. Taburcu olan 46 hastanın 30'unda PDA kapanmıştır, 11 hastada ince PDA, 5 hastada geniş PDA görülmüştür.

## 7 KAYNAKLAR

- [1] Botto LD, Correa A, Erickson JD. Racial and temporal variations in the prevalence of heart defects. *Pediatrics* 2001; 107: E32.
- [2] Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, et al. Congenital heart disease: prevalence at live-birth. The Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol* 1985;121:31-36.
- [3] Goldmuntz E. The epidemiology and genetics of congenital heart disease. *Clin Perinatal* 2001;28:1-10.
- [4] Cotton Stahlman MT, Kovar I, Catterton WZ. Medical management of small preterm infants with symptomatic patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1978;92:467-473.
- [5] Hillman ND, Mavroudis C, Backer CL. Patent ductus arteriosus. In: Mavroudis C, Backer CL (eds). *Pediatric Cardiac Surgery* (3rd ed). Philadelphia: Mosby, 2003. p. 223-233.
- [6] McCurnin D, Seidner S, Chang LY, Waleh N, Ikegami M, Petershack J, et al. Ibuprofen-induced Patent ductus arteriosus closure: physiologic, histologic, and biochemical effects on the premature lung. *Pediatrics* 2008;121:945-56.
- [7] Yenidoğan Hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T (ed). *Pediatrici* (3.baskı).İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd, 2000. s. 295-444.
- [8] Stoll BJ, Kliegman RM. The Fetus and the Neonatal Infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2003; 519-640.
- [9] Dağoğlu T. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji'de Prematürite*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi, 2004. s.123-9.

- [10] Yurdakök M. Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerin Taburcu Olduktan Sonra İzlemi. *Katkı Pediatri Dergisi* 2003;25:71-115.
- [11] Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Devlet Planlama Teşkilatı ve Avrupa Birliği, 2009, Ankara, Türkiye.
- [12] Dağoğlu T, Ovalı F. Neonatoloji 2.Baskı, Nobel Tıp kitabevleri, İstanbul, Pediatrics, 2007;1(5):112-114.
- [13] Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanatoff AA, Kilpatrick S, Lacoric M, et all. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics*, 2002;110:143-151.
- [14] Türk Neonatoloji Derneği Çok Merkezli Çalışma Grubu. Türkiye’de perinatal mortalite-1999. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni*, 2001;3:8-12.
- [15] Hock M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birtweight and gestational age in the 1990’s. *Seminars in neonatology*, 2000;5:89-106.
- [16] Sarikabadayi YU, Aydemir O, Tunay ZO, Aydemir C, Tok L, Oğuz Ş, S. Screening for retinopathy of prematurity in a large tertiary neonatal intensive care unit in Turkey: Frequency and risk factor. *Ophthalmic Epidemiology* 2011;18:269-74.
- [17] Acunaş B, Esgin H, Vatansever Ü, Altıay S, Karasalihoğlu S, Pala Ö. Prematüre retinopatisinde risk faktörleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1999;42:493-500.
- [18] Dinc AH. MR findings of neonatal hypoglicemia. *AJNR AM Neuroradial* 1997;18:994-995.
- [19] Can G, Çoban A, İnce Z., Yenidoğan ve Hastalıkları İn ‘O.Neyzi, T. Ertuğrul

(eds). *Pediatri cilt I. İST: Nobel Tıp Kitabevleri*, 2002:296-431.

- [20] William E. Hathaway, Jessie R. Groothuis *Prematüre Bebek: CURRENT Pediatric Diagnosis and Treatment*: 1993. p. 71-85.
- [21] Helvacı H, Bozgül A, Onursal Helvacı A, Tatlı Güneş B, Orbatu D, Güneş S. Geç Preterm Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine Yatışı Gerektiren Erken Neonatal Sorunlar. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2014;4(1):44-50.
- [22] Lockwood CJ, Kuczynski E. Markers of risk for preterm delivery. *J Perinat Med* 1999;27:5-20.
- [23] Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276:357-368.
- [24] Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claire N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 1995;126:605-10.
- [25] Bancalari E, Claire N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003;8:63-71.
- [26] Martin CR, Walker WA. Intestinal immune defences and the inflammatory response in necrotising enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:369-77.
- [27] Çetinkaya M, Köksal N. Nekrotizan enterokolit. *Güncel Pediatri* 2004;2:146-51.
- [28] Ford HR. Mechanism of nitric oxide-mediated intestinal barrier failure: insight into the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*

2006;41:294-9.

- [29] Ostlie DJ, Spilde TL, St Peter SD, Sexton N, Miller KA, Sharp RJ et al. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. *J Pediatr Surg* 2003;38:1039-42.
- [30] Albanese CT, Rowe MI. Necrotizing enterocolitis. In: O'Neill Jr. JA, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG (Eds.). *Pediatric surgery*. 5 th ed. St. Louis: Mosby; 1998. p.1297- 320.
- [31] Akisu M. Nekrotizan enterokolitten korunma stratejileri. Anne ve Bebek Sağlığı Vakfı II. Neonatoloji gnleri program ve özet kitabı İstanbul, 2005. s.59-60.
- [32] Stoll BJ, Win PJ. Necrotizing enterocolitis. *Lancet* 2006;368:1271-83.
- [33] Crawford JM. Oral cavity and gastrointestinal system. In: Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (Eds.). *Basic Pathology*. 6 th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p. 471-515.
- [34] Henry CM, Moss RL. Current issues in the management of necrotizing enterocolitis. *Semin Perinat* 2004;28:221-33.
- [35] Berseth CL, Poenaru D. Necrotizing enterocolitis and short bowel syndrome. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (Eds.). *Avery's diseases of the newborn*. 8 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.1123-33.
- [36] Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. *Am J Ophthalmol* 1942;25:203-4.
- [37] Quiram PA, Capone A Jr. Current understanding and management of retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007;18:228-34.

- [38] Good WV, Hardy RJ, DObson V, et al. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study. *Pediatrics* 2005;116:15.
- [39] Kinsey VE, Arnold HJ, Kalina RE et al. PaO<sub>2</sub> levels and retrolental fibroplasia: a report of cooperative study. *Pediatrics* 1997;60:655-68.
- [40] Quinn, G.E. Retinopathy of prematurity. "Avery's Diseases of the Newborn" (Ed. Taeusch, H.W. ve Ballard R.A)'da, Seventh Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia-U.S.A, 1998;1329-42.
- [41] Apak S: İnttrakranial kanamalar. In: Dağoğlu T (ed) Neonatoloji. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2000;587.
- [42] Volpe J. Intracranial hemorrhage: Neurology of the newborn. 5th edition. Philadelphia W.B Saunders Co. 2008. p. 481-588.
- [43] Clyman RI. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. *Biol Neonate* 2006;89:330-5.
- [44] Clyman RI. Effects of antenatal glucocorticoid administration on ductus arteriosus of preterm lambs. *Am J Physiol* 1981;241:415-20.
- [45] Chiruvolu A, Jaleel MA. Pathophysiology of patent ductus arteriosus in premature neonates. *Early Human Development* 2009;85:143-6.
- [46] Benson LN, Cowan KN. The arterial duct: its persistence and its patency. In *Paediatric Cardiology* second edition, ed: Anderson RH, Baker EJ, Macartney FJ. Churchill Livingstone, London; 2002:1405-1459.
- [47] Reller MD, Colasurdo MA, Rice MC, McDouall RW. The timing of spontaneous closure of the ductus arteriosus in infants with respiratory

distress syndrome. *Am J Cardiol* 1990;66:75-8.

- [48] Drayton MR, Skidmore R. Ductus arteriosus blood flow during first 48 hours of life. *Arch Dis Child* 1987;62:1030-4.
- [49] Heymann MA, Rudolph AM. Control of the ductus arteriosus. *Physiol Rev* 1975;55:62-78.
- [50] Mani A, Meraji SM, Houshyar R, et al. Finding genetic contributions to sporadic disease: A recessive locus at 12q24 commonly contributes to patent ductus arteriosus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002.
- [51] Mani A, Radhakrishnan J, Farhi A, et al. Syndromic patent ductus arteriosus: Evidence for haploinsufficient TFAP2B mutations and identification of a linked sleep disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(8):2975-9.
- [52] Alzamora-Castro V, Battilana G, Abugattas R, Sialer S. Patent ductus arteriosus and high altitude. *Am J Cardiol*. 1960;5:761-3.
- [53] Siassi B, Blanco C, Cabal LA, Coran AG. Incidence and Clinical Features of Patent Ductus-Arteriosus in Low-Birthweight Infants - Prospective Analysis of 150 Consecutively Born Infants. *Pediatrics*. 1976;57(3):347-51.
- [54] Fanaroff A. Avroy. The Cardiovascular System. *Principles of Neonatal Cardiovascular Hemodynamics in Neonatal Perinatal Medicine* 7th edition, ed: Kenneth G. Zahka, Mosby; 2002:1138-40.
- [55] Baylen BG, Ogata H, Ikegami M, Jacobs HC, Jobe AH, Emma-nouilides GC. Left ventricular performance and regional blood flows before and after ductus arteriosus occlusion in premature lambs treated with surfactant. *Circulation*; 1983;67: 837-43.



- [56] Philips JB G-PJ, Fulton DR, Kim MS. <http://www.uptodate.com/contents/management-of-patent-ductus-arteriosus-in-preterm-infants>.
- [57] Coceani F, Olley PM. Role of Prostaglandins, Prostacyclin, and Thromboxanes in the Control of Prenatal Patency and Postnatal Closure of the Ductus-Arteriosus. *Seminars in Perinatology*. 1980;4(2):109-13.
- [58] Bouayad A, Kajino H, Waleh N, Fouron JC, Andelfinger G, et al. Characterization of PGE2 receptors in fetal and newborn lamb ductus arteriosus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:2342-9.
- [59] Kligman B, Jenson, Stanton. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Behrman RE, Kliegman RM, Hal BJ, 16th edition. WB Saunders Comp; 2000;822.
- [60] Hilger-Eversheim K, Moser M, Schorle H, Buettner R. Regulatory roles of AP-2 transcription factors in vertebrate development, apoptosis and cell-cycle control. *Gene*. 2000;260(1-2):1-12.
- [61] Gross RE. Surgical Management of the Patent Ductus Arteriosus: With Summary of Four Surgically Treated Cases. *Ann Surg*. 1939;110(3):321-56.
- [62] Moser M, Pscherer A, Roth C, Becker J, Mucher G, Zerres K, et al. Enhanced apoptotic cell death of renal epithelial cells in mice lacking transcription factor AP-2 beta. *Genes & Development*. 1997;11(15):1938-48.
- [63] Dagle JM, Lepp NT, Cooper ME, Schaa KL, Kelsey KJP, Orr KL, et al. Determination of Genetic Predisposition to Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2009;123(4):1116-23.
- [64] Zhang BC, Wang Z, Li T, Tsitsikov EN, Ding HF. NF-kappa B2 mutation targets TRAF1 to induce lymphomagenesis. *Blood*. 2007;110(2):743-51.
- [65] Oyoshi MK, Barthel R, Tsitsikov EN. TRAF1 regulates recruitment of lymphocytes and, to a lesser extent, neutrophils, myeloid dendritic cells and

monocytes to the lung airways following lipopolysaccharide inhalation. *Immunology*. 2007;120(3):303-14.

- [66] Kajino H, Chen YQ, Seidner SR, Waleh N, Mauray F, et al. Factors that increase the contractile tone of the ductus arteriosus also regulate its anatomic remodeling. *Am J Physiol* 2001;281:291-301.
- [67] Coceani F, Wright J, Breen C. Ductus arteriosus: involvement of a sarcolemmal cytochrome P-450 in O<sub>2</sub> constriction? *Can J Physiol Pharmacol* 1989;67:1448-50.
- [68] Coceani F, Kelsey L, Ackerley C, Rabinovitch M, Gelboin H. Cytochrome P450 during ontogenic development: occurrence in the ductus arteriosus and other tissues. *Can J Physiol Pharmacol* 1994;72:217-26.
- [69] Michelakis E, Rebeyka I, Bateson J, Olley P, Puttagunta L, et al. Voltage-gated potassium channels in human ductus arteriosus. *Lancet* 2000;356:134-7.
- [70] Reeve HL, Tolarova S, Nelson DP, Archer S, Weir EK. Redox control of oxygen sensing in the rabbit ductus arteriosus. *J Physiol* 2001;533:253-61.
- [71] Nakanishi T, Gu H, Hagiwara N, Momma K. Mechanisms of oxygen-induced contraction of ductus arteriosus isolated from the fetal rabbit. *Circ Res* 1993;72:1218-28.
- [72] Coceani F, Armstrong C, Kelsey L. Endothelin is a potent constrictor of the lamb ductus arteriosus. *Can J Physiol Pharmacol* 1989;67:902-4.
- [73] Clyman RI. Patent ductus arteriosus in the premature infant. "Avery's Diseases of the Newborn (8th ed)" (Ed. Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA)'da, Elsevier Saunders, Philadelphia 2004;816-26.

- [74] Clyman RI, Mauray F, Roman C, Rudolph AM. PGE<sub>2</sub> is a more potent vasodilator of the lamb ductus arteriosus than is either PGI<sub>2</sub> or 6 keto PGF<sub>1</sub>alpha. *Prostaglandins* 1978;16:259-64.
- [75] Moise KJ Jr, Huhta JC, Sharif DS, Ou CN, Kirshon B, et al. Indomethacin in the treatment of premature labor. Effects on the fetal ductus arteriosus. *N Engl J Med* 1988;319:327-31.
- [76] Takahashi Y, Roman C, Chemtob S, Tse MM, Lin E, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitors constrict the fetal lamb ductus arteriosus both in vitro and in vivo. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;278:1496-505.
- [77] Clyman RI, Waleh N, Black SM, Riemer RK, Mauray F, et al. Regulation of ductus arteriosus patency by nitric oxide in fetal lambs: the role of gestation, oxygen tension, and vasa vasorum. *Pediatr Res* 1998;43:633-44.
- [78] Seidner SR, Chen YQ, Oprysko PR, Mauray F, Tse MM, et al. Combined prostaglandin and nitric oxide inhibition produces anatomic remodeling and closure of the ductus arteriosus in the premature newborn baboon. *Pediatr Res* 2001;50:365-73.
- [79] Wu GR, Jing S, Momma K, Nakanishi T. The effect of vitamin A on contraction of the ductus arteriosus in fetal rat. *Pediatr Res* 2001;49:747-54.
- [80] Clyman RI, Ballard PL, Sniderman S, Ballard RA, Roth R, et al. Prenatal administration of betamethasone for prevention of patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1981;98:123-6.
- [81] Momma K, Nishihara S, Ota Y. Constriction of the fetal ductus arteriosus by glucocorticoid hormones. *Pediatr Res* 1981;15:19-21.
- [82] Waffarn F, Siassi B, Cabal LA, Schmidt PL. Effect of antenatal glucocorticoids on clinical closure of the ductus arteriosus. *Am J Dis Child*

1983;137:336-8.

- [83] Vermont Oxford Network Steroid Study Group. Early postnatal dexamethasone therapy for the prevention of chronic lung disease. *Pediatrics* 2001;108:741-8.
- [84] Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med*. 1994;330:1431–8.
- [85] Levin M, McCurnin D, Seidner SR et al. Postnatal constriction, ATP depletion, and cell death in the mature and immature ductus arteriosus. *Am J Physiol* 2006;290:359–64.
- [86] Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics*. 2010;125(5):1020-30.
- [87] Köksal N, Uras N. Türk Neonatoloji Derneği Prematüre Bebekte Patent Duktus Arteriosus'a Yaklaşım Rehberi 2016.
- [88] Dudell GG, Gersony WM. Patent Ductus-Arteriosus in Neonates with Severe Respiratory-Disease. *Journal of Pediatrics*. 1984;104(6):915-20.
- [89] Noori S MM, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri İ, Sekar K. *Pediatrics*. 2009;123; 138-44.
- [90] Su BH, Watanabe T, Shimizu M, Yanagisawa M. Echocardiographic assessment of patent ductus arteriosus shunt flow pattern in premature infants. *Archives of Disease in Childhood*. 1997;77(1):F36-F40.
- [91] Barefield ES, Dwyer MD, Cassady G. Association of patent ductus arteriosus and phototherapy in infants weighing less than 1000 grams. *J Perinatol*. 1993;13(5):376-80.

- [92] Jain A, Shah PS. Diagnosis, Evaluation, and Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates. *Jama Pediatrics*. 2015;169(9):863-72.
- [93] Kulkarni M GG, Price J, Fenandes JC, LeeFlang M, Pammi M. Diagnosing significant PDA using natriuretic peptides in preterm neonates: a systematic review. *Pediatrics*;2015;135:510- 25.
- [94] Santos MA, Drumond C. Development of the ductus arteriosus in right ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*;1980;62:818-22.
- [95] Simon SR, van Zogchel L, Bas-Suárez MP, Cavallara G, Clyman RI, Villamor E. Platelet Counts and Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology*; 2015;108:143–51.
- [96] Tosse V PF, Verde P, Hadzik B, Sabir H, Mayatepek E, Hoehn T. Urinary NTproBNP, NGAL, and H-FABP may predict hemodynamic relevance of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Neonatology*; 2012;101(4):260-6.
- [97] Kluckow M, Jeffery M, Gill A, Evans N. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(2):99-104.
- [98] Zonnenberg I, de Waal K. The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials: a systematic literature review. *Acta Paediatrica*. 2012;101(3):247-51.
- [99] Moore P, Brook MM, Heymann MA. Patent ductus arteriosus and Aortopulmonary Window. In: Allen HD, editors. *Moss and Adams' heart disease in infants, children, and adolescents: Including the fetus and young adult*. Williams & Wilkins, 2008;683-702.
- [100] Park MK. *Pediyatrik Kardiyoloji (Çev. N Özbarlas)*. 5. Baskı. Adana, Nobel

Kitabevi. 2009:175-9.

- [101] Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011 Jul 6;(7):CD004213. doi: 10.1002/14651858.CD004213.
- [102] Gregoire N, Gualano V, Geneteau A, et al. Population pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers in very premature neonates. *J Clin Pharmacol*, 2004;44:1114-24.
- [103] Van Overmeire B, Follens I, Hartmann S, Creten WL, Van Acker KJ. Treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76:179-84.
- [104] Peckham GJ, Miettinen OS, Ellison RC, et al. Clinical course to 1 year of age in premature infants with patent ductus arteriosus: Results of a multicenter randomized trial of indomethacin. *J Pediatr* 1984;105:285-91.
- [105] Yaffe A (eds). *Neonatal and Pediatric Pharmacology*, 3rd edn. Wien: Lange 2005;670.
- [106] Clyman RI. ibuprofen and patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000;343:72-89.
- [107] 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;57:825–31.
- [108] Michelakis E, Rebeyka I. Voltage gated potassium channels in human ductus arteriosus. *Lancet* 2000;356:922-4.
- [109] Chen JY, Su CM. Comparison of ibuprofen and indometacintherapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatr Intern*, 2003;45:665-70.

- [110] 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(3):563-9.
- [111] 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;112:354-8.
- [112] Treves S, Maltz DL, Adelstein SJ. Intracardiac shunts. In: Wagner HN, Cooke RE, eds. *Pediatric Nuclear Medicine*. Philadelphia: WB Saunders: 1974;231-46.
- [113] Ramesh Agarwal, Ashok K Deorari, Vinod K Paul. Prematüre Yenidoğan Patent Ductus Arteriosus. AIIMS-NICU protokolleri 2007 Ansari Nagar, Yeni Delhi -110.029.
- [114] Patel J, Marks KA, Roberts I, Azzopardi D, Edwards AD. Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. *Lancet* 1995;346:255.
- [115] Van Overmeire B. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000;343:674-81.
- [116] Aksu 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.
- [117] 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;161:202-7.
- [118] Gökmen T, Erdeve Ö, Altuğ N. Efficacy and Safety of Oral Versus Intravenous Ibuprofen in Very Low Birth Weight Preterm Infants with Patent Ductus Arteriosus. *J Pediatr* 2011;158:549-54.

- [119] Skjelbred P, Lökken P. Pain and other sequelae after surgery Mechanisms and management In “Textbook and color atlas of tooth impactions” ed by JO Andreasson, JK Petersen, DM Laskin, Munksgaard, Copenhagen, 1997;369–437.
- [120] Dural EA. Farmakoloji, Nobel Kitabevleri, İstanbul, 2002;294–5.
- [121] Brucchausen FV, Baumann J (1982) Inhibitory actions of desacetylation products of phenacetin and paracetamol on prostaglandin synthetases in neuronal glial cell lines and rat renal medulla, *Life Sci*, 1982;30:1783–91.
- [122] Simmons DL, Botting RM, Robertson DM, et al. Induction of an acetaminophen sensitive cyclooxygenase with reduced sensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999;96:3275–80.
- [123] Ward B, Alexander-Williams JM. Paracetamol revisited: a review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics, *Acute Pain*, 1999;2:139–49.
- [124] Allegaert K, Anderson B, Simons S, van Overmeire B. Paracetamol to induce ductus arteriosus closure: is it valid? *Archives of Disease in Childhood*. 2013;98(6):462-6.
- [125] Oncel MY, Yurttutan S, Degirmencioglu H, Uras N, Altug N, Erdevi O, et al. Intravenous Paracetamol Treatment in the Management of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Low Birthweight Infants. *Intensive Care Medicine*. 2013;39:45.
- [126] Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, Schimmel MS, Kaplan M, Fink D. Ductal Closure With Paracetamol: A Surprising New Approach to Patent Ductus Arteriosus Treatment. *Pediatrics*. 2011;128(6):1618-21.
- [127] Koehne PS, Bein G, Alexi-Meskishvili V, Weng YG, Buhrer C, Obladen M.



Patent ductus arteriosus in very low birthweight infants: complications of pharmacological and surgical treatment. *Journal of Perinatal Medicine*. 2001;29(4):327-34.

- [128] Mouzinho AI, Rosenfeld CR, Risser R. Symptomatic patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 1991; 27: 65-77.
- [129] Anonymous. The vermont-Oxford Trials Network: very low birth weight outcomes for 1990. Investigators of the Vermont-Oxford Trials Network Database Project. *Pediatrics* 1993;91:540-5.
- [130] Edmunds LH Jr. Operation or indomethacin for premature ductus. *Ann Thorac Surg* 1978;26:586-9.
- [131] Eggert LD, Jung AJ, McGough AC, Ruttenberg HD. Surgical treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants-four year experience with ligation in the newborn intensive care unit. *Pediatr Cardiol* 1982;2:15-8.
- [132] Mavroudis C, Cook LN, Fleischaker JW, et al. Management of patent ductus arteriosus in the premature infants: indomethacin versus ligation. *Ann Thorac Surg* 1983;36:561-6.
- [133] Clyman RI. Recommendations for the postnatal use of indomethacin: An analysis of four separate treatment strategies. *J Pediatr* 1996;128:601-7.
- [134] Jaillard S, Larrue B, Rakza T et al. consequences of delayed surgical closure of patent ductus arteriosus in very premature infants. *Ann Thorac Surg* 2006;81:231-5.
- [135] Perez CA, Bustorff-Silva JM, Villasenor E, et al. Surgical ligation of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants: is it safe? *Am Surg* 1998;64:1007-9.

- [136] Raval MV, Laughon MM, Bose CL and Phillips JD. Patent ductus arteriosus ligation in premature infants: who really benefits, and at what cost? *J Pediatr Surg* 2007;42:69–75.
- [137] Cassady G, Crouse DT, 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;320:1511-6.
- [138] Yu VYH. Patent ductus arteriosus in the preterm infant. *Early Hum Dev* 1993;35:1-14.
- [139] Hammerman C. Patent ductus arteriosus. *Clin Perinatal* 1995;22:457-79.
- [140] Park MK, Troxler RG. Manifestation of cardiac problems in newborns. In: Park MK (ed). *Pediatric Cardiology for Practitioners*. St. Louis: Mosby, 2002;386-8.
- [141] Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics* 2010;125:1020-30.
- [142] Evans N, 2012. Diagnosis of the preterm patent ductus arteriosus: Clinical signs, biomarkers, or ultrasound? *Semin Perinatol* 2012;36:114-22.
- [143] Cil E. Yenidoğan ve prematurelerde patent duktus arteriosus ve tedavisi. *Derleme. Guncel Pediatri* 2004:69-71.
- [144] Malviya M, Ohlsson A, Shah S, 2003. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003;3: CD003951.
- [145] Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH, 1976. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med*, 1976;295:530-533.

- [146] Mayer J, Eller T, Brauer P, et al, 1992. Effects of long term treatment with lovastatin on the clotting system ad blood trombosits. *Ann Hematol*, 1992;64:196-201.
- [147] Oncel MY, Yurttutan S, Degirmencioglu H, et al. Intravenous paracetamol treatment in the management of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Neonatology* 2012;103(3):165-8.
- [148] Arslan M. Erken doğmuş bebeklerde klinik olarak anlamlı patent duktus arteriyozus tedavisinde oral ibuprofenin etkinliği. *Turk Arch Ped*. 2010;45:329-33.
- [149] Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Pediatr* 1995;127;774-9.
- [150] El Hajjar M, Vaksmann G, Rakza T, Kongolo G, Storme L. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2005;90;419-22.
- [151] Skelton R, Evans N, Smythe J. A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *J Paediatr Child Health* 1994;30:406-11.
- [152] Suzmura H, Nitta A, Tanaka O, Arisaka O. Diastolic flow velocity of left pulmonary artery of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatr Int* 2001;43:146-51.
- [153] Drug Information Portal. U.S. National Library of Medicine. Acetaminophen/ Paracetamol. Drug Information Portal ([druginfo.nlm.nih.gov/drugportal](http://druginfo.nlm.nih.gov/drugportal)) 2017.
- [154] Grøen K, Drvota V, Vesterqvist O. Pronounced reduction of in vivo

prostacyclin synthesis in humans by acetaminophen (paracetamol). *Prostaglandins* 1989;37(3):311–5.

- [155] Botting RM. Mechanism of action of acetaminophen: is there a cyclooxygenase 3?. *Clinical Infectious Diseases* 2000;31 Suppl 5:S202–10.
- [156] El-Khuffash A, Jain A, Corcoran D, Shah PS, Hooper CW, Brown N, et al. Efficacy of paracetamol on patent ductus arteriosus closure may be dose dependent: evidence from human and murine studies. *Pediatric Research* 2014;76(3):238–44.
- [157] Oncel MY, Yurttutan S, Uras N, et al. An alternative drug (paracetamol) in the management of patent ductus arteriosus in ibuprofen-resistant or contraindicated preterm infants. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2013;98(1):94.
- [158] Oncel MY, Yurttutan S, Degirmencioglu H, Uras N, Altug N, Erdeve O, et al. Intravenous paracetamol treatment in the management of patent ductus arteriosus in extremely low birthweight infants. *Neonatology* 2013;103:166–9.
- [159] Yurttutan S, Oncel MY, Arayici S, Uras N, Altug N, Erdeve O, et al. A different first-choice drug in the medical management of patent ductus arteriosus: oral paracetamol. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2013;26(8):825–7.
- [160] Roofthoof DW, et al. Paracetamol for ductus arteriosus closure. Concerning the article by Oncel et al. intravenous paracetamol treatment in the management of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Neonatology*. 2013;104:170.
- [161] Oncel MY, Yurttutan S, Erdeve O, Uras N, Altug N, Oguz SS, et al. Oral Paracetamol versus Oral Ibuprofen in the Management of Patent Ductus

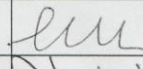
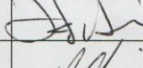
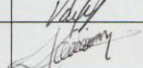
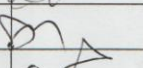

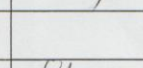
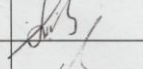
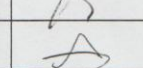
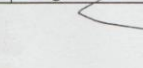
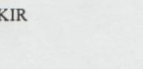
Arteriosus in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Pediatrics*. 2014;164(3):510.

- [162] Selim Sancak TGY, Sevilay Topcuoglu, Taner Yavuz, Guner Karatekin, and Fahri Ovali. Oral versus intravenous paracetamol: which is better in closure of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014.
- [163] Dang D, Wang D, Zhang C, Zhou W, Zhou Q, Wu H. Comparison of Oral Paracetamol versus Ibuprofen in Premature Infants with Patent Ductus Arteriosus: A Randomized Controlled Trial. *Plos One* 2013 November;8(11)e77888.
- [164] Huang X, Wang F, Wang K. Paracetamol versus ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 Jul 18:1-7. doi: 10.1080/14767058.2017.1338263.
- [165] Boo NY, Mohd-Amin I, Bilkis AA, Yong-Junina F. Predictors of failed closure of patent ductus arteriosus with indomethacin. *Singapore Med J*, 2006;47,763-8.
- [166] Shah NA, Hills NK, Waleh N, McCurnin D, Seidner S, Chemtob S, Clyman R. Relationship between circulating platelet counts and ductus arteriosus patency after indomethacin treatment. *J Pediatr*, 2011;158:919-23.
- [167] Andrew M, Vegh P, Caco C, Kirpalani H, Jefferies A, Ohlsson A, et al. A randomized, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. *J Pediatr*, 1993;123:285-91.
- [168] Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, et al. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. *N Engl J Med* 1976;295:526–

9.

- [169] Cambier PA, Kirby WC, Wortham DC, Moore J. Percutaneous closure of the small (<2.5 mm) patent ductus arteriosus using coil embolization. *Am J Cardiol.* 1992;69:815–6.
- [170] Rao PS. Transcatheter closure of moderate to large patent ductus arteriosus. *J Invasive Cardiol.* 2001;13:303-5.
- [171] Uzun O, Dickinson D, Parsons J, Gibbs JL. Residual and recurrent shunts after implantation of Cook detachable duct occlusion coils. *Heart.* 1998;79:220–2.
- [172] Başpınar O, Aydın SD, Sulu A, İrdem A, Gökaslan G, Sivaslı E, Kılınç M. Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus in Under 6 kg and Premature Infants. *Journal of Interventional Cardiology*, 2015;28:2.
- [173] Tantraworasin A, Woragidpoonpol S, Chuaratanapong S, Sittivan-gkul R, Chittawatanarat K. Timing of surgical closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates? *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2012;20:12-8.
- [174] Vida VL, Lago P, Salvatori S, Boccuzzo G, Padalino MA, Milanese O, et al. Is there an optimal timing for surgical ligation of patent ductus arteriosus in preterm infants? *Ann Thorac Surg* 2009;87:1509–16.

**EKLER****EK 1**

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR NONINTERVENTIONAL STUDIES					
<b>KARAR</b>					
Doç. Dr. Meki BİLİCİ, Dr. Necati YÜKSEL, Doç. Dr. Sabahattin ERTUĞRUL, Uzm. Dr. Mehmet TÜRE, Uzm. Dr. Hasan BALIK isimli araştırmacılar tarafından planlanan "Prematür bebeklerde patent duktus arteriosumun (PDA) kapatma tedavisi için kullanılan parasetamol ve ibuprofenin etkinliğinin karşılaştırılması" başlıklı araştırmaya <i>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u</i> tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir. Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.					
<b>DECISION</b>					
The project titled as "Comparison of efficacy of paracetamol and ibuprofen for patent ductus arteriosum closure therapy in premature infants" planned by Meki BİLİCİ, Necati YÜKSEL, Sabahattin ERTUĞRUL, Mehmet TÜRE, Hasan BALIK has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.					
<b>Oturum No ( Meeting number) :</b>		Tarih (Date): 08.09.2017		Saat (Hour): 11:00-12:00	
<b>KURUL BAŞKANI (CHIEF)</b>		Prof. Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM			
<b>KURUL ÜYELERİ / MEMBERS</b>					
	ÜNVANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Hüseyin BÜYÜKBAYRAM	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Patoloji	
2	Prof. Dr.	Levent ERDİNÇ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyokimya	
3	Doç. Dr.	Aziz KARABULUT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Kardiyoloji	
4	Doç. Dr.	İlker KELLE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
5	Doç. Dr.	Haktan KARAMAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	
6	Doç. Dr.	Zülfikar YILMAZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	İç Hastalıkları	
7	Doç. Dr.	Cemil GÖYA	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Radyoloji	
8	Doç. Dr.	Ezeli AZARKAN	Dicle Üniversitesi Hukuk Fakültesi	Öğretim Üyesi	
9	Yrd. Doç. Dr.	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyostatistik	
10	Yrd. Doç. Dr.	M. Veysi BAHADIR	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
11	Yrd. Doç. Dr.	Diclehan ORAL	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyoloji	

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası Zemin Kat 21280 Kampüs/DIYARBAKIR  
Telefon:+90.412 . 248 80 01-16/4631 Faks:+90.412. 248 84 40 [kuruletikdiyar@gmail.com](mailto:kuruletikdiyar@gmail.com)