



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

**PRETERM BEBEKLERDE PATENT DUKTUS
ARTERİOZUS DEĞERLENDİRİLMESİNDE
NT-proBNP DÜZEYLERİNİN EKOKARDİYOĞRAFI
İLE KORELASYONU**

**Dr. Güliz GÜRER
Uzmanlık Tezi**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Olgu HALLIOĞLU KILINÇ**

MERSİN-2011



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

**PRETERM BEBEKLERDE PATENT DUKTUS
ARTERİOZUS DEĞERLENDİRİLMESİNDE
NT-proBNP DÜZEYLERİNİN EKOKARDİYOGRAFI
İLE KORELASYONU**

**Dr. Güliz GÜRER
Uzmanlık Tezi**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Olgu HALLIOĞLU KILINÇ**

Bu tez, BAP-TF DTB(GG) 2010-5 TU kodlu proje olarak Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

MERSİN-2011

TEŐEKKÜR

Çalışmamın her aşamasında bana yön veren, tez konumun belirlenmesinde ve sonrasında sonuna kadar destek olan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Olgu HALLIOĞLU KILINÇ'a,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistanlığım süresince yetişmemde emeiği olan ve eğitimime katkıları bulunan tüm değerli hocalarıma,

Büyük bir sabır ve titizlikle tez çalışmasının yürütülmesinde desteğini esirgemeyen Sayın Dr.Derya ÇITIRIK'a,

Tezime katkılarından dolayı sayın Lülüfer TAMER GÜMÜŐ ve sayın İlter HELVACI'ya,

Eğitim döneminin daha kolay geçmesini sağlayan sevgili asistan arkadaşlarıma ve tüm hastane personeline,

Hayatım boyunca hep yanımda olan, eğitim yaşantım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiç bir zaman esirgemeyen, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan canım anneme, babama ve kardeşlerime,

Hayatıma girdiğinden beri kocaman yüreğiyle beni hiç yalnız bırakmayan, tüm sıkıntılı anlarımda yanımda olan hayat arkadaşım, biricik eşime ve zorlu asistanlık sürecinde dünyaya gelerek hayatımıza renk katan bir tanecik kızım Ada'ya sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Güliz GÜRER

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
ABSTRACT	6
1.GİRİŞ VE AMAÇ	8
2.GENEL BİLGİLER	10
2.1 Patent Duktus Arteriozus	10
2.1.1 Patent Duktus Arteriozus'un Fonksiyonel Kapanması	11
2.1.2 Patent Duktus Arteriozus'un Anatomik Kapanması	12
2.1.3 Hemodinamik Değişiklikler	13
2.1.4 Epidemiyoloji	15
2.1.5 Etiyoloji ve Genetik	15
2.1.6 Tanı Yöntemleri	16
2.1.7 Klinik Özellikleri	17
2.1.7.1 Erken Doğan Bebekte PDA	19
2.1.7.2 Zamanında Doğan Bebekte PDA	20
2.1.8 Ayırıcı Tanı	21
2.1.9 PDA Komplikasyonları	21
2.1.10 Tedavi	21
2.1.10.1 İndometazin	22
2.1.10.2 İbuprofen	24
2.1.10.3 Nitrik Oksit Sentetaz İnhibitörleri	25
2.1.10.4 Kateter Yöntemi ile PDA Kapatma	25
2.1.10.5 Cerrahi	25
2.1.11 Prognoz	26
2.2 Natriüretik Peptitler	27
2.2.1 Atrial Natriüretik Peptit	27
2.2.2 Beyin Natriüretik Peptit	28
2.2.3 C Tipi Natriüretik Peptit	34
2.2.4 Dendroaspis Natriüretik Peptit	34
3.GEREÇ ve YÖNTEM	35
4.BULGULAR	38
5.TARTIŞMA	58

6.SONUÇLAR	62
7.KAYNAKLAR	63
8.SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	81
9.ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ	83
10.TABLolar DİZİNİ	84

ÖZET

Preterm bebeklerde patent duktus arteriozus değerlendirilmesinde NT-proBNP düzeylerinin ekokardiyografi ile korelasyonu

Duktus arteriozus (DA), altıncı brakial arkın terminal kısmının devam etmesi olarak tanımlanır ve doğum sonrası bu yapının sürmesine patent duktus arteriozus (PDA) denir. PDA'lı bebeklerde nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi ve intraventriküler kanama riskleri artar.

PDA tanısı en iyi ekokardiyografi (EKO) ile konulabilmekle birlikte "klinik önemi olan PDA" ları ayırt etmekte EKO hem pahalı hem de her zaman ulaşılamayan bir tetkiktir. Bu nedenle PDA tanısında daha kolay ulaşılabilecek bazı parametreler belirlenmeye çalışılmaktadır. Erişkinlerde kalp yetersizliğinde anlamlı bir göstereç olarak kullanılan beyin natriüretik peptid (BNP)'nin PDA'da da arttığı gösterilmiştir. Yarılanma ömrü nedeniyle BNP yerine N-terminal pro-beyin natriüretik peptid (NT-proBNP) ile daha sağlıklı sonuçlar elde edilmektedir. Ancak, PDA'lı hastalarda bu konudaki çalışmalar kısıtlıdır. Bu çalışmanın amacı preterm bebeklerde PDA değerlendirilmesinde NT-proBNP'nin EKO parametreleri ile korelasyonudur.

Bu çalışmada 26 preterm bebek değerlendirildi. Bebekler; PDA olmayan, küçük PDA (<1.5mm) ve anlamlı PDA (≥1.5mm) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Birinci, üçüncü ve yedinci günlerinde EKO ölçümleri ve NT-proBNP ölçümleri yapılarak kaydedildi. EKO ölçümlerinden sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonları ile sol atriyum (LA) alanları değerlendirildi.

Çalışma grubundaki hastaların ortalama doğum haftası 31.2±2.5 idi. NT-proBNP ölçümleri ile mitral-E ve LA alanı arasında negatif yönlü bir ilişki olduğu görüldü. Anlamlı PDA saptanan hastalarda triküspit yetersizliği düzeyinin PDA'sı olmayan veya küçük PDA'sı olanlara göre daha yüksek olduğu belirlendi. Ayrıca, PDA çapı arttıkça NT-proBNP düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu (p=0.001) ve özellikle anlamlı PDA grubunda bu artışın belirgin olduğu görüldü (p=0.001).

NT-proBNP düzeylerinin PDA çapı ile birlikte artması ve özellikle hemodinamik anlamlı PDA grubunda yüksek olması, NT-proBNP düzeylerinin anlamlı PDA'ların ayırımında kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Patent duktus arteriozus, Prematürite, NT-proBNP, Ekokardiyografi

ABSTRACT

The Patent Ductus Arteriosus Evaluation Considering the Correlation of NT-proBNP Levels with Echocardiography in Preterm Infants

The ductus arteriosus (DA), is defined as continuum of the terminal part of the sixth brachial arch; however, if this structure continues in postnatal period, this is termed as patent dustus arteriosus (PDA). Necrotizing enterocolitis, bronchopulmonary dysplasia, and intraventricular hemorrhage risks increase in the PDA existing infants.

The best diagnosis of PDA can be made by echocardiography but this application is very expensive and also is not so easy to acess. For this reason, some other parameters which is more practical and inexpensive in the diagnosis of PDA have been tried to determine. Brain natriuretic peptide (BNP) which mainly used as an indicator of heart failure in adults, also appeared to increase in the PDA cases. The use of NT-proBNP instead of BNP measurements due to the half-life duration more reliable results are obtained. However, in patients with PDA studies are limited. The objective of this study is to evaluate the PDA considering the correlation of NT-proBNP levels with ECHO parameters in preterm infants.

In this study, 26 preterm infants were evaluated. Infants were categorized into three groups: without PDA, small PDA (<1.5mm) and significant PDA (≥ 1.5 mm). First, third and seventh days of the patients, ECHO and NT-proBNP measurements were recorded. Echocardiographic measurements of left ventricular systolic and diastolic functions and left atrial (LA) areas were assessed.

The average week of birth of the study group was 31.2 ± 2.5 . Negative correlation was found between NT-proBNP measurements with mitral-E and LA area. Tricuspid regurgitation levels in patients with significant PDA were higher than the ones without PDA or small PDA. In addition, as the PDA diameter increases, a significant raise in levels of NT-proBNP ($p=0.001$) were observed and this effect is particularly demonstrated in the significant PDA group ($p=0.001$).

The NT-proBNP levels raise with increasing diameter of the PDA and due to NT-proBNP levels being high especially in hemodynamically significant PDA

group suggests that NT-proBNP levels might be used in differentiation of significantly PDAs.

Key words: Patent ductus arteriosus, Prematurity, NT-proBNP, Echocardiography

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Duktus arteriozus (DA), altıncı brakial arkın terminal kısmının kaybolmaması olarak tanımlanır. Anne karnında DA, kanın pulmoner arterden inen aortaya ve plasentaya geçişinde görevlidir. Doğum sonrası duktusun kapanması ile pulmoner ve sistemik dolaşım birbirinden ayrılır. Yenidoğanda DA'un kapanması iki şekilde olmaktadır. Birincisi fonksiyonel kapanma olarak adlandırılan ,düz kasların kasılmasıyla ilk saatler içinde gerçekleşen lümenin kapanmasıdır, ikincisi ise anatomik kapanmadır ve 2-4 gün içinde intimal kalınlaşma ve iç kas tabakasında düz kasların kaybolması ile oluşur.¹

Patent duktus arteriozus (PDA) tüm konjenital kalp hastalıklarının %10'unu oluşturur ve en yaygın ikinci konjenital kalp hastalığıdır.² Yenidoğan bebeklerde tek başına PDA görülme sıklığı 2000 doğumda 1'dir. Özellikle erken doğan bebeklerde 1000 doğumda 8 oranında ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin de üçte birinde PDA vardır.³

PDA'nın klinik özellikleri, sol-sağ şantın derecesine ve hastadaki kardiyak ve pulmoner cevaba dayanır. Geniş DA varlığında pulmoner vasküler direnç sistemik vasküler dirençten düşük ise sistemik kan akımı pulmoner damarlara yönelir. PDA'lı 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 yenidoğan ve erken doğan bebeklerde PDA'nın öncelikle tıbbi tedavi yoksa cerrahi girişim ile kapatılması gerekmektedir. Tıbbi tedavide Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (The Food and Drug Administration)' nin onayını almış olan iki siklooksijenaz inhibitörü (indometazin ve ibuprofen) hem ülkemizde hem de diğer ülkelerde yaygın olarak kullanılmaktadır.⁴

Ekokardiyografi (EKO) ile doğuştan ve edinsel kalp hastalıklarında kalbin anatomisi ve işlevleri değerlendirilmektedir. Günümüzde EKO, PDA tanısı için en değerli tanı yöntemidir. Son zamanlarda giderek artan teknik gelişmeler ve yapılan çalışmalarla kesinleşen tanı kriterleri bu yöntemin değerini daha da arttırmıştır. PDA tanısında, EKO ile birlikte klinik bulgular, beyin natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro-beyin natriüretik peptid (NT-proBNP) düzeyleri de

tanıda yardımcıdır. BNP ventrikül kas hücrelerinden basınç ve sıvı yüklenmesi sonucu salgılanır. Özellikler erişkinlerde kalp yetersizliğinde BNP anlamlı bir belirteç olarak kullanılmaktadır. PDA'lı bebeklerde de BNP düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir.⁵ Bununla birlikte, BNP 20 dakikalık yarılanma ömrüne sahip ve oda ısısında dengesiz bir peptiddir. Beyin natriüretik peptid'in N terminal bölümü olan NT-proBNP ise 120 dak yarılanma ömrü ile oldukça stabildir. Bu nedenle, BNP yerine NT-proBNP ölçümlerinin kullanılması ile daha sağlıklı sonuçlar elde edilebilmektedir.⁶

PDA tanısı en iyi EKO ile konulabilmekle birlikte; "klinik önemi olan PDA"ları ayırt etmekte, EKO hem pahalı hem de her zaman kolay ulaşılamayan bir tetkiktir. Bu nedenle PDA tanısında daha kolay ulaşılabilecek bazı parametreler belirlenmeye çalışılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar BNP düzeylerinin klinik sorun yaratan PDA'larda artabileceğini göstermiştir.²⁰⁸ Artmış BNP ve NT-proBNP düzeyleri ile tedavi gerektiren PDA'ların da saptanabileceği yönünde görüşler de vardır.²¹⁰ Ancak özellikle NT-proBNP düzeyleri, EKO parametreleri ve klinik bulgular arasındaki ilişkiler tam olarak ortaya konulamamıştır. Bu çalışmanın temel amacı preterm bebeklerde PDA değerlendirilmesinde NT-proBNP düzeylerinin EKO ile korelasyonudur. Bu çalışma sonucunda elde edilecek bulgularla belki de EKO yapılamadığı durumlarda NT-proBNP düzeyleri ile daha erken PDA tanısı koymak, tedavi planlamak mümkün olacak ve yenidoğan ünitelerindeki mortalite ve morbitelerinde azalmaya katkıda bulunulabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 PATENT DUKTUS ARTERİÖZUS

PDA; fetal hayatta pulmoner arter ile aorta arasındaki geçişi sağlayan önemli bir bağlantı olan DA'un doğumdan sonra da açık kalmasıdır.

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 oluşur ve bu da aortadan pulmoner artere doğru şanta neden olur.⁷

Doğum sonrası duktusun kapanması ile pulmoner ve sistemik dolaşım birbirinden ayrılır. Zamanında doğan bebeklerde EKO değerlendirmelerinde genellikle duktusların %50'sinin ilk 24 saatte, %90'ının 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 olasılığı artmaktadır. Ancak 30 hafta ve üstü gebelik haftasındaki bebeklerde duktus kapanması çok gecikmemekte ve en fazla dört günü bulmaktadır. Respiratuar distres sendromu (RDS) varlığı da duktusun kapanmasını geciktirir. Sonuç olarak, 30 hafta ve öncesinde doğan ve solunum sıkıntısı olan bebeklerde PDA olasılığı oldukça yüksektir.⁸

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.⁹

Zamanında doğan bir yenidoğanda DA kapanması iki evrede oluşur. ilk saatler içinde düz kasların kasılmasıyla birlikte fonksiyonel kapanma, geç dönemde (2-4 gün içerisinde) ise neointimal kalınlaşma, düz kaslarda dejenerasyon ve apopitozis ile anatomik kapanma gerçekleşir.¹⁰

2.1.1. Patent Duktus Arteriozusun Fonksiyonel Kapanması

Zamanında doğan yenidoğanda duktusun kapanmasında rol oynayan faktörlerden en önemlisi doğumla birlikte parsiyel arteriyel oksijen basıncında (PaO_2) artış olmasıdır. Anne karnında 18-28 mmHg olan arteriyel PaO_2 basıncı doğum sonrası 40-60 mmHg'ya yükselir, buda DA'un kapanmasına neden olur.³ Duktusun kapanmasında rol alan diğer faktörler doğum sonrası pulmoner vasküler direncin düşmesi ve dolayısıyla duktus lümenindeki kan basıncının azalması, plasental PG üretiminin durması ve akciğerde atılımının artması nedeniyle dolaşımdaki PGE_2 düzeyinin azalması ve duktus duvarında PGE_2 reseptör sayısının düşmesidir.

Doğumla beraber arteriyel PaO_2 'nin artması, duktus duvarında kasılmaya yol açar. Ancak oksijenin hangi mekanizma ile etki gösterdiği henüz bilinmemekle birlikte arteriyel PaO_2 'daki artış voltaj bağımlı potasyum kanallarını inhibe ederek duktal düz kas hücrelerini depolarize ettiği düşünülmektedir.¹¹ Bu depolarizasyonun tavşanlarda intraselüler kalsiyumdaki artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca vasküler düz kas sitoplazma membranlarında yer alan bir sitokrom olan P-450 hemoprotein oksijen ilişkili kontraksiyon sırasında reseptör görevi görmektedir.¹² Sitokrom P-450 aktivasyonunun da endotel ve düz kas hücrelerinden endotelin-1 (ET-1) salınımına ve DA'un kontraksiyonuna yol açtığı düşünülmektedir.^{13,14} Kalsiyum ve ET-1 fetal DA'un bazal tonusunun korunmasında önemli rol oynamaktadır.¹⁵ Fetal DA'un geçirgen düz kası, kalsiyumun kontraktıl etkisine aort ve pulmoner arterin düz kasından daha duyarlıdır.¹⁶

Erken doğan bebeklerde yetersiz gelişmiş oksijen algılayıcı reseptörler ve sayıca azalmış olan kalsiyum kanalları nedeniyle duktusun artmış oksijen basıncına olan hassasiyeti de azalmıştır. Ayrıca, fetus ve erken doğanlarda DA çeşitli vazodilatatörler üretmektedir. Bu vazodilatatörlerden PG'ler ve özellikle PGE_2 , birçok PGE reseptörü ile (EP2, EP3, EP4) etkileşime geçerek duktal gevşemeye yol açarak DA açıklığında önemli rol oynamaktadır.¹⁷ EP reseptörleri adenilat siklazı aktive ederek siklik adenozin monofosfatı (cAMP) arttırmaktadır. Bu da, DA'un kontraktıl proteinler ve kalsiyuma duyarlılığını inhibe ederek duktal düz kasın gevşemesinde rol oynar.¹⁶ Fetal DA dolaşımdaki plasental kaynaklı PGE_2 'den de etkilenmektedir.¹⁷ Akciğerler PG yıkımında temel rol almakta, fetal yaşamdaki azalmış pulmoner kan akımı nedeniyle bu yıkım azalmakta ve PGE_2

yüksek konsantrasyonlara ulaşmaktadır. Doğumla birlikte plasentanın devre dışı kalması ve akciğerlerde PG yıkımının artması ile dolaşımdaki PGE₂ ve duktal duvardaki PGE₂ reseptörleri azalmakta ve zamanında doğan bebeklerde duktal kasılma gerçekleşmektedir¹⁸

Duktus PGE₂'nin vasodilatatör etkisine diğer damarlara göre daha duyarlıdır. Siklooksijenaz enziminin baskılanması sonucu PG sentezinin gerçekleşmemesi duktusta kapanmaya neden olur. Siklooksijenaz enziminin her iki izotipi de (COX-1 ve COX-2) DA üzerine etkili olup hem selektif hem de nonselektif siklooksijenaz inhibitörleri DA'un kapanmasına yol açarlar. DA ayrıca vasodilatatör etkili nitrik oksit (NO) salgılar. Hem invivo hem de invitro çalışmalarda NO sentetaz (NOS) enziminin inhibitörlerinin duktusun kapanmasında etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁹⁻²¹

Erken doğan bebeklerde duktusun iç tonusu, zamanında doğan bebeklerin duktusuna göre %70 daha azdır.²² Ayrıca, duktus PGE₂ ve NO'in vazodilatatör etkisine daha duyarlıdır. Dolayısıyla indometazin, ibuprofen, mefenamik asit gibi PG inhibitörleri duktusun kapanmasında etkili ajanlardır. İndometazinin etkisiz olduğu durumlarda da NO sentezinin veya fonksiyonunun inhibe edilmesinin yararlı olduğu düşünülmektedir.²¹

Gebeliğin ilerlemesiyle beraber duktusun kapanmasında hangi endojen faktörlerin etkili olduğu bilinmemektedir. Prenatal vitamin A verilmesinin, hem hücre içi kalsiyum cevabında, hem de duktusun oksijene kontraktıl cevabın artmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Fetusta endojen kortizolün artmasının, duktusun PGE₂'ye duyarlılığı azalttığı rapor edilmiştir.²³ Dolayısıyla prenatal glukokortikoid uygulanması ile erken doğan insan ve hayvanlarda PDA sıklığının azaldığı gösterilmiştir.²⁴ Doğum sonrası da glukokortikoid verilmesinin PDA sıklığını azattığı gösterilmiş olmakla birlikte yan etkileri nedeniyle PDA tedavisinde tercih edilmemektedir.²⁵

2.1.2. Duktus Arteriozusun Anatomik Kapanması

DA'un histolojik yapısı aort ve pulmoner arterden önemli ölçüde farklıdır. Ağırıklı olarak dairesel yerleşimli kas liflerine sahiptir ve elastinden görece yoksundur.²⁶ Gebeliğin sonlarına doğru elastik tabakanın liflerinin bütünlüğü bozulur.²⁷ Anatomik kapanma, genellikle yaşamın ikinci haftasında, endotelin içe doğru katlanması, elastik tabakanın bozulması ve intima altındaki katmanların dağılması sonucunda gerçekleşir. DA'un kalıcı kapanışına yol açan olaylar düz

kas kasılması ile başlar ve bu da damar duvarında iskemik hipoksiye neden olur. Zamanında doğan bebeklerde duktusta gelişen iskemik hipoksinin nedeni kas içerisindeki kan damarlarının azalmasıdır. Kan akımının azalması, oksijenin difüzyon mesafesini üç kat arttırmakta ve duktusun kapanmasına neden olmaktadır. Duktus içerisindeki dairesel kas lifleri kasılarak lümeni daraltırken, görece az sayıdaki longitudinal lifler de DA'yu kısaltmaya başlar. İnternal elastik tabakanın bozulup kan akımının dağılması sonucu oluşan hipoksik iskemi, lokal PGE₂ üretimini inhibe eder.^{28,29} Sonuçta DA'un kalıcı kapanması için gereken olaylar dizisi başlamış olur. İntima kalınlaşır ve çoğalan endotel hücreleri, kas tabakasından göç eden düz kas hücreleri ve endotel altı ödem ile kapanma süreci tamamlanır.^{25,30}

Erken doğan bebeklerde, duktus çoğunlukla doğum sonrası 2-4 gün daha açık kalır. Duktusun fizyolojik kapanma döneminde bile yeterince doku hipoksisi gelişmediği için anatomik kapanma gerçekleşmez, bu nedenle kapanmış duktus bile tekrar açılmaya yatkındır. Kapanan duktusun tekrar açılmasında en önemli faktör endojen PGE₂'dir. Açılan duktusların %70'inde ikinci kür indometazin tedavisi ile tekrar kapanma gözlenebilmektedir.

Hem oksijenize arteriyel kanın lümen içerisinden geçmesi hem de damar yapılarının içe doğru büyümesi, duktus duvarında sentezlenen NO miktarını artırır. Nitrik oksit miktarının artması duktusun PG inhibitörlerine yanıtını azaltır. İlk günde verilen yanıt indometazine iyi iken, postnatal yaş arttıkça etkinin azalması bu şekilde açıklanmaktadır. Hayvan deneylerinde, indometazinin NOS inhibitörleri ile birlikte verilmesinin tedavide daha etkili olduğu gösterilmiştir.²⁵ Ancak insanlarda bu konuda çalışma yoktur.

Erken doğan bebekler, duktus duvarında hipoksi oluşması için diğerlerine göre daha çok duktal kasılmaya ihtiyaç duymaktadırlar.¹⁵ Bu bebeklerde duktal anatomik kapanma güçtür ancak zamanında doğanlarda doğumu izleyerek fizyolojik kapanma ve arkasından kas tabakasından oluşan hipoksi ile inflamatuvar mediatörler ve büyüme faktörlerin salgılanması ile kalıcı anatomik kapanma ve sonuçta da "ligamentum arteriozum" adı verilen yapı gelişir.³¹

2.1.3.Hemodinamik Değişiklikler

DA doğum sonrası kapanmasıyla sistemik ve pulmoner dolaşım arasındaki bağlantı kesilmiş olur. Sağ ventrikül debisinin tamamı pulmoner dolaşıma yönelirken, sol ventrikül debisi de sistemik dolaşıma yönelir.

DA doğum sonrası açık kaldığında PDA oluşur. PDA'nın klinik özellikleri, sol-sağ şantının derecesine ve şanta verilen kardiyak ve pulmoner cevaba dayanır. Matür ve immatür yenidoğanların sıvı yüküne kalbin cevabı farklıdır. İmmatür bebeklerde kalbin sempatik uyarımı zayıftır ve kalp kası daha fazla su içerirken kasılabilirliği düşüktür. Bu nedenle immatür kalplerde ventriküllerin hem gerilebilirliği hem de kasılma potansiyeli zayıftır. Geniş sol-sağ şantlı PDA varlığında sol ventrikül gerilimi artar ve diyastol sonu basıncı yükselir. Sol ventriküldeki basınç artışı, pulmoner venöz basıncı artırır, bu da pulmoner konjesyona ve KKY neden olur.^{25,32} Bu kısıtlamalara rağmen, yapılan çalışmalarda erken doğan bebeklerin sol ventrikül outputunun %50'si kadar olan sol-sağ şantlı PDA durumlarında bile sistemik kan basıncını sağlayabildikleri gözlenmiştir. Şantın ventriküler outputun %50'sinden fazla olduğu durumlarda ise sol ventrikül debisinde yetersizlik ve sistemik kan basıncında düşme görülmektedir. PDA nedeniyle ventriküler debinin artmasının sebebi atım hacminin artmasıdır. Bunun nedeni de sol ventrikül ardyük direncinin düşmesi ve önyükünün artmasıdır. Sol-sağ şantlarda sol ventrikülün outputu artmasına rağmen, kan akım dağılımı yeniden düzenlenir. Öncelikle deri, kemik ve iskelet kasları bu değişiklikten etkilenir. Daha sonra ise gastrointestinal sistem ve böbrekler etkilenir. Kan akımının azalmasının nedeni diyastolik basıncın azalması sonucu perfüzyon basıncının düşmesi ve bölgesel vazokonstriksiyondur. Bu organlarda, henüz sol ventrikül fonksiyonlarında bozulma olmadan hipoperfüzyon gelişebilmektedir. Organlardaki hipoperfüzyon nedeniyle de PDA'nın NEK ve azalmış glomerüler filtrasyon hızı sonucu akut böbrek yetmezliği gibi komplikasyonları gözlenebilmektedir.³³

Erken doğan bebeklerde pulmoner vasküler direncin erken düşmesi geniş PDA'larda erken dönemde klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olur. Ayrıca, RDS'lu hastalarda sürfaktan verilmesi gibi pulmoner vasküler direncin hızlıca düşmesine neden olan tedaviler sol-sağ şantın derecesini arttırarak pulmoner kanamaya neden olabilirler.³⁴

Geniş PDA'da pulmoner vasküler direnç düştüğünde sol-sağ şant artar. Düşük plazma onkotik basınç ve artmış kapiller permeabiliteye sahip RDS'lu erken doğanlarda, pulmoner mikrovasküler basıncın artması nedeniyle interstisyel ve alveolar akciğer alanında sıvı miktarı artar. Eğer plazma proteini akciğer boşluğuna sızarsa, sürfaktanın fonksiyonu inhibe olacağından akciğer

kompliansı azalır. Sonuç olarak, PDA bu hastalarda kronik akciğer hastalığına zemin hazırlayan bir durum olarak ortaya çıkar.^{34,35}

Erken doğanlarda, PDA'nın sebep olduğu sıvı filtrasyonu ile akciğer lenfatik sıvı geri emilimi arasında hassas bir denge vardır. Doğum sonrası ilk 72 saat içinde kapanan PDA'nın solunum sistemine herhangi bir etkisi olmaz. Ancak, PDA 72 saatten sonra açık kalmaya devam ederse ya da pulmoner interstisyel amfizem veya fibrozis gibi durumlardan dolayı lenfatik drenaj bozulursa, dramatik bir şekilde ödem oluşma ihtimali artar. PDA olan yenidoğanlarda, pulmoner ödem ve pulmoner mekanizmadaki değişiklikler genellikle doğum sonrası 7-10 gün içinde gerçekleşir, bu bebeklerde komplianstaki düzelme, PDA'nın kapanmasıyla gerçekleşir.³⁶

2.1.4.Epidemiyoloji

İzole PDA 2000 canlı doğumda bir görülür. Konjenital kalp hastalıklarının %10'unu oluşturan ve ikinci sıklıkta görülen konjenital kalp defektidir.^{37,38} Erken doğan bebeklerde oran 8/1000 canlı doğum iken, özellikle de düşük doğum ağırlıklılarda insidansın çok yüksek olduğu belirlenmiştir.⁷ Hem erken doğan hem de düşük doğum ağırlığı olan 150 bebekte yapılan bir çalışmada DA'un kapanmasının %79 olguda geciktiği ve %21'inde PDA olduğu belirlenmiştir.³⁹

PDA kızlarda erkeklere göre yaklaşık iki kat daha fazla görülmektedir. Sadece PDA'sı olan çocukların kardeşlerinde de hastalığın görülme oranı %1-5 olarak bildirilmektedir.⁴⁰

2.1.5.Etiyoloji ve Genetik

PDA'lı hastaların büyük bölümünde kesin bir neden ortaya konulamamakla birlikte genetik ve çevresel faktörler belirgin rol oynar. Genetik yatkınlığı olan erken doğan bebeklerde; düşük PaO₂, düşük sistemik kan basıncı, solunum desteği ihtiyacı, sezeryanla doğum, düşük hematokrit, doğumsal kızamıkçık enfeksiyonu gibi çevresel faktörlerin de etkisiyle PDA gelişir.^{7,41,42,43}

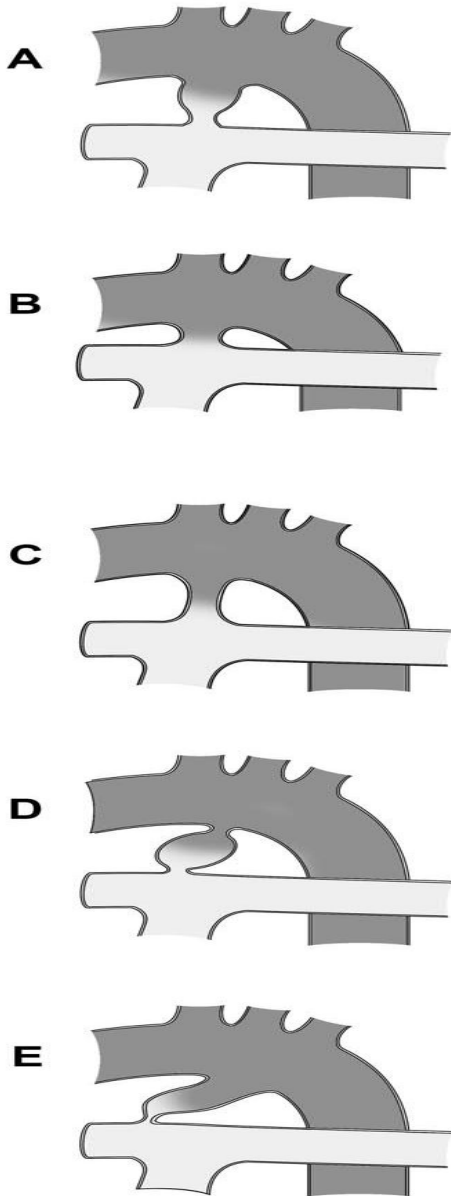
PDA'nın genetik sebebini araştıran çalışmalar daha çok sendromik bebeklerde yapılmıştır.⁴⁴⁻⁴⁶ Trizomi 21, trizomi 18, 4q-, Rubinstein-Taybi sendromu ve CHARGE sendromu gibi bazı genetik defektlerle ilişkisi gösterilmiştir.⁴⁷ Zhu ve arkadaşlarının^{48,49} yaptığı bir çalışmada, torasik aort anevrizması ve PDA ile düz kas miyozin ağır zincirini kodlayan MYH11 geni arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Khau Van Kien ve arkadaşları^{50,51} bir Fransız ailesinin üç kuşağını inceleyerek 16p12.2-p13.13 bölgesinde bir defekt ile ilişkili

PDA ve damarsal bir anomaliyi ortaya koymuşlardır. Homosistein metabolizmasında görev alan MTHFR C677T bölgesinde TT genotipi olan annelerin çocuklarında da PDA insidansı yüksek olarak saptanmıştır.⁵² Yapılan çalışmalarda inflamatuvar ve apoptotik yollarda rolü olan TRAF1 (Tümör nekrozis faktör reseptör ilişkili faktör) geni ile PDA arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir.⁵³⁻⁵⁵ Duktusun açıklığında önemli rol oynayan güçlü vazodilatatör olan PGI₂ (prostasiklin) üretimini yapan “PGI₂ sentaz ” geninin de PDA oluşumunda etkili olduğu saptanmıştır.⁵⁶

2.1.6.Tanı Yöntemleri

PDA tanısında fizik bakıda sol klavikula altında devamlı üfürüm duyulması en klasik bulgudur. Ek olarak geniş PDA'larda kardiyomegali ve elektrokardiyogram (EKG)'da sol atriyal dilatasyon bulgusu tanıda yardımcıdır.^{57,58} Tanıyı doğrulamak için mutlaka transtorasik EKO yapılmalıdır. PDA'yı saptamada iki boyutlu EKO hem özgünlüğü hem de duyarlılığı yüksek bir yöntemdir.⁵⁹ Bu yöntemle PDA inen aorta ile pulmoner arteri bağlayan damarsal bir yapı şeklinde görülebilmektedir.⁶⁰ En sık kullanılan görüntüler; sol parasternal, sol üst parasternal, suprasternal ve kısa eksen EKO görüntüleridir.^{61,62} Sol atriyum aorta (LA/Ao) oranını M-mod ile ölçümünün 1.4 ten büyük olması, kalp debisinin Dopler ölçümleri ve/veya inen aortada diyastolik ters kan akımının gösterilmesi de orta-geniş PDA şantını saptamada oldukça yararlıdır. Günümüzde, bazı merkezlerde seri EKO ölçümleri ile klinik bulgular ortaya çıkmadan önce PDA saptanarak erken tedavi uygulanabilmekte ve PDA'ya bağlı komplikasyonlar azaltılabilmektedir.⁶³⁻⁶⁶

Klinik ve EKO bulguları ile kolayca tanı alabildiğinden kalp kateterizasyonu tanıdan çok tedavi amacıyla kullanılır. Kateterizasyon sırasında çeşitli cihazlarla PDA kapatılabilir. Anjiyografik inceleme sırasında yapılan kontrast madde enjeksiyonları ile PDA anatomisi belirlenir ve Krichenko sınıflamasına göre değerlendirilir.⁶⁷ (Şekil 1) Bu sınıflama sistemi, kanalın çapını ve şeklini değerlendirmek ve uygun kapatma yöntemini/materyalini belirlemek için kullanılmaktadır.



Anjiyografi’de görülen özelliklere göre **Krichenko Sınıflaması**;
Tip A (Konikal Kanal): Aortik ampulla ile pulmoner arterin bitiş noktasına yakın bir yerde görülen defekt.
Tip B: Uzunluğu çok kısa olan pencere benzeri bir yapı ile seyreden, geniş kanal.
Tip C: Herhangi bir yerde konstrüksiyon olmaksızın gelişen tübüler kanal.
Tip D: Çoklu konstrüksiyon gösteren kompleks kanal.
Tip E (Uzun kanal): Trakeanın uzak kenarından başlayan konstrüksiyonla oluşan ince uzun kanal yapısı.

Şekil 1: Lateral anjiyogram temelinde yapılan Krichenko Sınıflaması⁶⁷

DA açıklığı fetal yaşamda bir gereklilik olduğu için doğum öncesi tanısı mümkün değildir. Günümüzde; PDA gelişimini önlemek için bilinen doğum öncesi genetik bir araştırma yöntemi bulunmamaktadır.

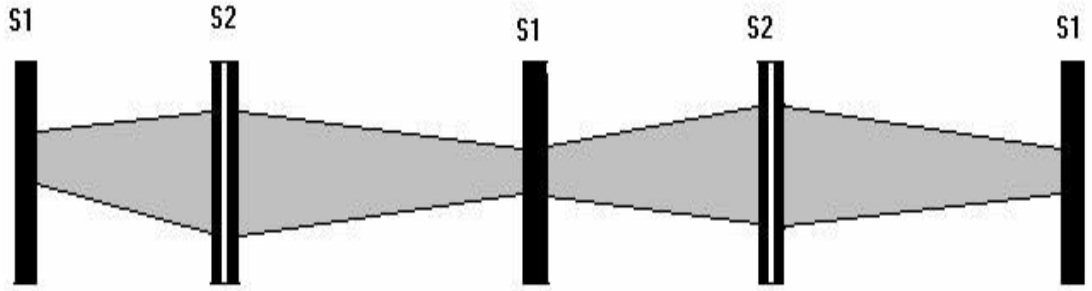
2.1.7.Klinik Özellikleri

PDA'nın klinik belirtileri duktusun genişliğiyle ilişkilidir. Küçük PDA'lı hastaların büyük bölümü asemptomatiktir.

Orta/geniş PDA'larda ise karakteristik “devamlı üfürüm” duyulur ve “makine üfürümü” olarak da adlandırılır. Üfürüm özellikle göğsün sol üst bölgesinde ve klavikula altında belirgindir. Geniş PDA'larda sıçrayıcı periferik

nabız ve geniş nabız basıncı da beklenen klinik bulgular arasındadır. Büyük şantlar büyüme ve gelişme geriliğine, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarına ve KKY'ne yol açabilir.⁷ Hastalarda kalp yetersizliğinin bulguları olarak taşikardi, solunum sıkıntısı, çabuk yorulma ve ileri yaşlarda da efor dispnesi görülebilir.

Duktus büyüklüğünün arttığı olgularda kalbin de belirgin bir biçimde büyüdüğü, sol ventrikülde veya her iki ventrikülde hipertrofi olduğu gözlenmiştir. Apikal vuru belirgin olabilir. Genellikle sol ikinci interkostal aralıkta devamlı üfürüm duyulur ve thril de eşlik edebilir. Üfürüm birinci kalp sesiyle başlar, sistol sonunda artar ve geç diyastolde kaybolur. Yenidoğan döneminde pulmoner vasküler direncin artması ile üfürümün diyastolik kısmı azalabilir veya kaybolabilir. Büyük soldan sağa şantlı hastalarda, mitral kapaktan geçen artmış kan akım hacminin bir sonucu olarak, apekte diyastol ortasında bir üfürüm de duyulabilir^{7,68} (Şekil 2).



Şekil 2: PDA üfürümü⁶⁹

Ellison ve arkadaşları⁷⁰ 1983 yılında, cerrahi olarak duktusun kapatıldığı sol-sağ şantlı hastalarda sık kullanılan kriterleri değerlendirmişlerdir. Duktusun açık olduğu hastalarda; devamlı üfürüm, sistolik üfürüm, sol ventrikül basıncında ve nabız basıncında artış, kalp hızı ve solunum sayısında yükseklik, hepatomegali, solunum desteği ihtiyacı gözlenmiştir. Duktusun kapatılmasından 48 saat sonra devamlı üfürümün kaybolduğu, sistolik üfürüm ve karaciğer büyümesinin gerilediği, sol ventrikül basıncı, nabız basıncı, kalp hızı ve solunum sayısının azaldığı rapor edilmiştir.

2.1.7.1. Erken doğan bebekte PDA

Erken doğum ve RDS duktusun açık kalması için önemli risk faktörleridir. Erken doğan bebeklerde duktusun uzun süre açık kalmasında damar duvarı kas içeriği, oksijenizasyon yetersizliği ve asid-baz denge bozuklukları önemli rol oynar. Fetusun indometazinle karşılaşması da doğum sonrası indometazine direnci ve semptomatik PDA olasılığını artırmaktadır.⁷⁵ Klinik olarak erken doğanların %21'inde önemli PDA görülmektedir. Doğum haftası düştükçe bu oran artmaktadır. PDA görülme oranı 28-30. haftalarda %77, 31-33. haftalarda %44 ve 34-36. Haftalarda %21'dir. Ağırlıklar göz önüne alındığında 1750 gr altındaki bebeklerde %45, 1200 gr altındaki bebeklerde ise %80 oranında PDA mevcuttur.

Erken doğan bebeklerde PDA'yı üç grupta gözden geçirmek gerekmektedir.

1-Akciğerde sorun olmayan/minimal sorun ile birlikte PDA:

Bu bebeklerin ağırlıkları genellikle 1500 gr'ın üzerindedir. Anneleri gebeliklerinde steroid alan veya doğum sonrası surfaktan verilen daha küçük tartılı bebekler de bu gruba girebilirler. Üfürüm genellikle doğumdan 24-72 saat sonra işitmeye başlar, şant miktarının artması ile şiddeti artar ve başlangıçta sadece sistolik iken daha sonra devamlı hale gelir. En iyi sternum sol 2-3. interkostal aralıklarda duyulur. Tipik makine üfürümü erken doğan bebekler için alışılmış değildir. Şant fazla ise mitralden geçen fazla kanın ortaya çıkardığı diyastolik üfürüm ve diyastolde hızlı doluştan dolayı üçüncü kalp sesi duyulabilir. Zamanla hiperaktif prekordium gelişir, nabız belirginleşir, sıçrayıcı karakter alır ve nabız basıncı genişler. Şant fazla ise sol kalp yetersizliği de gelişebilir. Buna bağlı olarak solunum sayısında artma, akciğerde raller ve taşikardi gelişebilir. Ağır olgularda bradikardinin eşlik ettiği apne atakları da klinik tabloya eklenebilir.

2-Akciğer hastalığı düzelmekte olan bebeklerde PDA:

En sık rastlanan gruptur ve genellikle bebeklerin ağırlıkları 1000-1500 gr arasındadır. Orta ya da ağır RDS'den düzelmekte iken PDA ve sol-sağ şant bulguları ortaya çıkar. Bu bebeklerde duktus doğumdan itibaren olsa da doğumdan hemen sonra başlayan akciğer problemleri nedeniyle pulmoner vasküler direnç yüksek kalır ve sol-sağ şant gelişmez. İyileşme sırasında yükselen PaO₂'ye rağmen duktusun kapanmaması da erken doğumla ilişkili olabilir. Erken doğan ve RDS'si düzelmekte olan bir bebekte bozulma durumunda akciğer hastalığının tekrarlaması, pnömotoraks ve sepsisin yanı sıra PDA da akla

gelmelidir. Bu bebeklerin büyük kısmı hala mekanik ventilasyon veya CPAP'da olduğu için hatta solunum probleminin ağırlaştığı zamanlarda şantın azalmasına bağlı üfürüm duyulması güç olabilir ve iyileşme dönemlerinde yeniden duyulabilir. Bu grupta kalp yetersizliği daha kolay gelişmekle birlikte üfürüm ve diğer fizik bulgular bir önceki gruba benzer.

3-Akciğer hastalığı ile birlikte olan PDA:

Bu grup bebekler genellikle çok düşük ağırlıklı bebeklerdir ve çoğunluğu 1000 gr'ın altındadır. Bir kısmı "sessiz duktus" olarak adlandırılır ve klinik bulgu vermez. Bir kısmı soldan sağa şantın klinik bulgularına sahiptir ve akciğer hastalığında beklenen iyileşme görülmez. Bu bebekler genellikle yapay solunum desteğinden ayrılamazlar. Arteriyel karbondioksit (CO₂) düzeyi artma eğilimindedir. Bu bulgular mevcut hastalığın sürmesinden olabildiği gibi, büyük şant nedeniyle gelişen kalp yetersizliği ve akciğer ödeminden dolayı da olabilir. Üfürüm genellikle sistoliktir, ikinci kalp sesinin pulmoner bileşeni kuvvetlenmiştir ve "gallop ritmi" duyulabilir. Artmış prekordiyal aktivite ve sıçrayıcı nabızda eşlik edebilir.⁷¹

2.1.7.2.Zamanında doğan bebekte PDA

Zamanında doğan bir bebekte PDA genellikle anatomik ve yapısal bir nedene bağlıdır. Bu bebeklerdeki PDA sıklığı 2000 canlı doğumda 1'dir ve tüm yapısal kalp hastalığının %5-10'unu oluşturur. Bir ailenin içinde birden fazla PDA olgusu görülürse genetik faktörler de akla gelmelidir.

Yenidoğan döneminde klinik tablo PDA'nın büyüklüğü, pulmoner ve sistemik damar direnci ve kalp kasının önyüke dayanma kapasitesi ile belirlenir. Küçük PDA'lar genellikle semptomsuzdur ve tesadüfen saptanır. Üfürüm başlangıçta sistolik iken giderek devamlı hale gelir.

Orta büyüklükteki PDA'larda genellikle ilk aylarda klinik belirti olmasa da sonrasında beslenme sorunları, solunum sıkıntısı ve taşikardi gelişebilir. Prekordiyum hiperdinamik, çevresel nabızlar dolgun ve sıçrayıcıdır. Üfürüm kısa sürede sistolik üfürümden devamlı üfürüme dönebilir ve thrill eşlik edebilir. Kalp yetersizliği ender olarak gelişir.

Geniş PDA'lar çok erken bulgu verir ve sıklıkla kalp yetersizliği de tabloya eşlik eder. Erken dönemde solunum sıkıntısı ve beslenme sorunları da eklenir.

Orta ve geniş PDA'lı bebeklerin tanısında kardiyomegali, akciğer grafisinde damarlanma artışı, EKG'de sol ventrikül hipertrofisi ve sol atriyum

genişlemesi tanıda yardımcıdır. Ancak kesin tanı EKO ile konulur. Tedavide duktusu kapatan ilaçların rolü yoktur. Kalp yetersizliği ilaç tedavisi ile kontrol altına alınamayan bebeklerde erken cerrahi girişim önerilir.⁷¹

2.1.8.Ayırıcı Tanı

Belirti ve bulguların; soldan sağa şanta neden olan başka bir hastalığa bağlı olarak gelişmediği mutlaka gösterilmelidir. Devamlı üfürüm ile seyreden diğer durumlarda ayırıcı tanıda önemlidir. PDA'nın ayırıcı tanısında en sık akla gelen hastalıklar; koroner, sistemik ve pulmoner arteriovenöz fistüller, aortiko-pulmoner pencere, periferik pulmoner darlık, aort yetersizliğinin eşlik ettiği ventriküler septal defekt (VSD) ve kollateral damarlardır. EKO sırasında bu hastalıkların ayırıcı tanısı da yapılmalıdır.⁷²

2.1.9.PDA Komplikasyonları

PDA'nın tedavi edilmediği süre uzadıkça komplikasyonlarının gelişme olasılığı da artar.

PDA komplikasyonları:

- 1- Nekrotizan enterokolit
- 2- Bronkopulmoner displazi
- 3- Enteral beslenme intoleransı
- 4- Konjestif kalp yetersizliği
- 5- Yapay solunum cihazı bağımlılığı
- 6- Ventrikül içi kanama
- 7- Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları
- 8- Pulmoner hipertansiyon ve Eisenmenger sendromu
- 9- Enfektif endokardit⁷³⁻⁷⁷

2.1.10.Tedavi

PDA tedavisinde; sıvı kısıtlaması, diüretikler, indometazin/ibuprofen gibi PG sentez inhibitörleri ile tıbbi tedaviye yanıt alınamadığında cerrahi yöntemler yer almaktadır.⁸¹ Ancak, sıvı kısıtlaması ve diüretiklerin birlikte kullanılması elektrolit bozukluğu, dehidratasyon ve kalori eksikliğine sebep olur. Hastalarda kalbin kasılabilirliği azalmadığı için dijital glikozidlerinin genellikle yeri yoktur. Ayrıca, indometazin ve digoksinin birlikte kullanılması digoksinin toksik etkilerini de arttırmaktadır.

İndometazin ve ibuprofen gibi nonselektif siklooksijenaz (COX-1 ve COX-2) inhibitörleriyle PG sentezinin inhibe edilmesi cerrahi tedaviye etkili bir alternatif olarak düşünülmektedir. İndometazinin, en az cerrahi tedavi kadar NEK, BPD, enteral beslenme intoleransı gibi PDA'ya bağlı komplikasyonları önlemede etkili olduğu belirlenmiştir.³²

PDA tedavisine dört şekilde yaklaşılabilir.

- 1- Profilaksi: Doğum sonrası ilk 24 saat içinde hastanın PDA durumuna bakılmaksızın tedavi verilmesidir.
- 2- EKO ile olarak tespit edilmiş PDA'ya profilaktik tedavi: İlk 24 saat içinde EKO ile tespit edilmiş PDA'nın tedavi edilmesidir.
- 3- Preseptomatik tedavi: Hastanın bulgular gelişmeden ancak 24 saatten sonra bir dönemde tedavi edilmesidir.
- 4- Semptomatik tedavi: Genellikle klinik bulgular ortaya çıktıktan sonra, ortalama 5. günde PDA'nın tedavi edilmesidir.⁷⁸

Profilaktik, preseptomatik, ve ekspektan yaklaşımların hepsi PDA oranını azaltmaktadır.⁸³ Ancak bu yaklaşımlar arasında ölüm, kronik akciğer hastalığı, NEK ve retinopati gelişmesi açısından herhangi bir fark saptanmamıştır.^{79,80}

PDA'lı hastaların tedavisinde pozitif ekspiryum sonu basıncının (PEEP) artırılması da etkili olmaktadır. Artmış PEEP ile sol-sağ şantın derecesi azalmakta ve sonuç olarak efektif sistemik kan akımı artmaktadır. Düşük hematokrit değeri pulmoner vasküler kan akımı direncini azaltarak sol-sağ şantın derecesini artırırken, yüksek hematokrit değeri şantı azaltır.

1978'ten bu yana erken doğan bebeklere genel anlamda klinik olarak yaklaşım ve tedavi stratejileri değiştiğinden PDA ile ilgili yeni korelasyonlar ortaya çıkmıştır. Örneğin surfaktan kullanımı PDA'nın klinik olarak daha erken tanımlanmasına neden olabilmektedir.⁸¹ Diğer yandan annenin doğum öncesi steroid kullanımı da PDA sıklığını azaltmaktadır.⁸²

2.1.10.1.İndometazin

İlk kez 1976 yılında indometazinin PDA kapatılmasında kullanılabileceği bildirilmiştir. Hemodinamik olarak sorun yaratan PDA'larda indometazin verilmesinin solunum bulgularını düzelttiği ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir.^{83,84} Bu ilaç asıl farmakolojik etkisini duktal akımı sağlayan PGE₂'nin sentezini inhibe ederek göstermektedir.⁸⁵

İndometazinin plazma klirensi postnatal yaştan etkilenir. Örneğin doğum sonrası birinci günde ilacın yarılanma ömrü 71 saat iken bu değer yedinci günde 21 saate düşer. Sonuç olarak, birinci haftada verilmesi gereken dozun ilk gün verilmesi yüksek ve uzamış plazma ilaç düzeylerine yol açabilir. Benzer şekilde ilk 24 saatte verilen tek doz (0,2 mg/kg/gün) indometazin de PDA'nın kapanmasına neden olabilmektedir (Tablo 1).

Tablo 1: PDA'lı bebeklerde önerilen indometazin dozu

Ağırlık	Başlangıç dozu (mg/kg iv)	Devam dozu			
		İlk dozdan sonra geçen süre (saat)			
		12	24	36	48
<1200 gr					
<24 saat	0,2		0,1		0,1
>48 saat	0,2	0,1		0,1	
>1200 gr					
>48 saat	0,2	0,2		0,2	

İndometazin intravenöz olarak 20-30 dakikalık infüzyon şeklinde verilmeli ve asla artere verilmemelidir.

PG üretimi indometazin ile sadece geçici bir süre durdurulmaktadır. Tedavi bitiminden bir hafta sonra plazma PGE₂ düzeyleri normale gelir. Bu nedenle, düşük doz uzamış indometazin (0.1 mg/kg/gün, 5-7 gün) verilmesi kısa süreli tedaviye göre hem daha etkilidir, hem de tekrarlama oranı düşüktür.⁸⁶ İndometazinin böbrek, beyin ve mezenter arterinlerdeki vazokonstrüksiyon etkisi verilmiş süresi uzadıkça azalmaktadır. Uzun süreli indometazin tedavisinde renal yan etkilerin daha az görülmesine karşın NEK oranı artmaktadır.⁸⁷ Ancak, "Cochrane veritabanı" da uzun ve kısa süreli indometazin arasında tedavi ve komplikasyon açısından anlamlı bir fark olmadığı da gösterilmiştir.⁸⁸

İndometazin sonrası kapanan duktusun tekrar açılma riski de bulunmaktadır.⁸⁹ Bu durum erken doğan bebeklerde DA düz kas tabakasının yetersiz gelişmiş olmasına ve indometazinin duktal kapanmada yetersiz kalmasına bağlanmıştır.⁹⁰ Erken doğan ve doğum ağırlıkları 1000 gr'ın altında

olan bebeklerde diğerlerine göre yüksek dağılım hacmi, geniş hücre dışı sıvı hacmi ve düşük serum protein düzeyleri nedeniyle plazma indometazin düzeyleri de düşük olarak saptanmıştır.⁹¹ Bu da özellikle erken doğan bebeklerde duktal kapanmayı sağlamak için tekrarlayan indometazin dozlarına ihtiyaç duyulmasını açıklayabilir. Çalışmalarda uzun süreli tedavide PDA'nın tekrar açılma olasılığının daha az olduğu da bildirilmiştir.⁹²

Bebeğin yaşı ve indometazinin verilme zamanı da ilacın etkinliğini önemli ölçüde etkilemektedir. Doğum sonrası yaş ilerledikçe tedavinin yeterince etkili olamama nedeninin, ilacın etkili plazma düzeylerine ulaşmadan hızlıca kandan temizlenmesi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca doğum sonrası günler ilerledikçe PG'lerin duktus açıklığını sağlamada daha az etkili olduğu da bilinmektedir.⁹³

Doğum sonrası ilk 18 saatte verilen profilaktik indometazinin her ne kadar semptomatik PDA gelişmesini azaltsa da, kliniğin ortaya çıktığı dönem olan 3. günde verilmesine göre pulmoner yan etkilerinde ve NEK sıklığında azalmaya sebep olmadığı bilinmektedir. Profilaktik indometazin, özellikle evre 3-4 kafa içi kanama riskinin veya akciğere kanama riskinin yüksek olduğu durumlarda endikedir.³²

İndometazinin yan etkilerinden mezenter ve böbrek kan akımında belirgin azalma oluşturmasının sorumlu olduğu düşünülmektedir.⁹⁴ Beyinde de kan akımında da azalma ve serebral iskemiye neden olduğu bilinmekle birlikte nörogelişimsel bir geriliğe yol açıp açmadığı bilinmemektedir.⁹⁵ İndometazin böbrek fonksiyonlarında bozulma, NEK, beyin kan akımında azalma, gastrointestinal kanama, oligüri, dilüsyonel hiponatremi, bağırsak perforasyonu gibi ciddi yan etkilerinin yanısıra ventrikül içi kanamaları da önleyici bir etkisi bulunmaktadır.⁹⁶ İndometazin trombosit fonksiyon bozukluğu da yaptığından belirgin bir kanama olmasa dahi trombosit düzeyinin 50.000/mm³'in altında olduğu durumlarda kullanılmamalıdır. Ağır sepsis durumlarında ise beyaz kürelerin hareketliliğini azaltmakta ve sepsisin sınırlandırılmasına engel olmaktadır. Sonuç olarak indometazin azalmış böbrek fonksiyonu, trombositopeni, kanama bozuklukları, NEK ve sepsis durumlarında kontrendikedir.

2.1.10.2.İbuprofen

İndometazin dışında kullanılan bir diğer seçici olmayan siklooksijenaz inhibitörü ibuprofendir. PDA kapanmasında en az indometazin kadar etkilidir.^{32,97}

Tedavide, ilk gün 10 mg/kg, onikişer saat aralıklarla 2. ve 3. dozlar 5 mg/kg olarak ağızdan veya damardan verilebilir.⁹⁸

İndometazin gibi mezenter, böbrek ve beyin kan akımına etkisi olmadığından yan etkisi daha azdır.⁹⁹ Ancak, meta-analizler ibuprofenin indometazine göre daha az renal yan etkisi olduğunu göstermekle beraber, kronik akciğer hastalık sıklığının da artabileceğini düşündürmektedir.¹⁰⁰ Her iki ilaç da protein bağladığından yenidoğanlarda bilirubin ensefalopati riskini artırır.¹⁰¹ İbuprofenin indometazine göre daha fazla nöroprotektif etkisinin olduğu hayvan deneylerinde gösterilmiştir.¹⁰² Benzer şekilde, sindirim kanalında da koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir.

2.1.10.3.Nitrik Oksit Sentetaz İnhibitörleri

Yapılan hayvan deneylerinde NOS inhibitörlerinin de duktus kapanmasına yardımcı olduğu gösterilmekle birlikte henüz klinik kullanıma girmemiştir.

2.1.10.4.Kateter Yöntemi ile PDA kapama

Günümüzde, girişimsel kalp kateterizasyonu yöntemleriyle uygun olgularda şemsiye veya koil kullanılarak duktus kapatılabilmektedir. Özellikle koil ile kapama çok sık uygulanmaktadır. Koil, farklı materyallerden yapılmış olup, değişik marka ve şekillerde bulunabilmektedir. Femoral arter veya femoral venden duktusun anatomisine uygun çap, boyut ve şekildeki koil veya şemsiye duktus içine ilerletilir ve yerleşimden emin olununca serbest bırakılır.

Yenidoğanlar dışındaki bebeklerin hepsinde kateter yöntemi ile PDA kapatma en çok tercih edilen yöntemdir. Bir çok çalışmada, kateter yöntemi ile kapamanın mükemmel yakın sonuçlar verdiği ve komplikasyon oranının düşük olduğu bildirilmiştir.^{56,103-105}

2.1.10.5.Cerrahi

İlaçla tedaviye yanıt vermeyen ve kateter yönteminin uygulanamadığı hastalarda cerrahi kapama seçeneği gündeme gelmektedir. Erken doğan bebeklerde PDA bağlanmasının güvenli bir yöntem olduğu bildirilmiştir.¹⁰⁶ Tekrarlayan dozlarda indometazin tedavisinin erken doğan bebeklerde her zaman duktal kapanmayı sağlamaması ve yan etkileri de göz önüne alınacak olursa erken cerrahi tedavi seçeneğinin akılda tutulması doğru bir yaklaşım olabilir. Cochrane veritabanına göre uzamış indometazin kürleri sonrasında cerrahi kapama oranında artış olduğu bildirilmiştir.

Cerrahi tedavi sonrası duktusun geri açılma oranı oldukça düşük olmasına karşın, bu işlemin ve alınan anestezinin nörogelişimsel açıdan nasıl bir sonuç doğurduğu tam olarak bilinmemektedir.^{107,108} Ayrıca tıbbi tedavi sonrası görülen akciğer fonksiyonunda iyileşme ve alveollerdeki olgunlaşmanın cerrahi kapama sonrası görülmediği bilinmektedir.¹⁰⁹

Cerrahi kapama torakotomi ile yapılmaktadır. İlk 14 günde yapılırsa erken kapama, 14 günden daha sonra yapılırsa geç kapama olarak adlandırılmaktadır. Erken kapamanın beslenme toleransını arttırıp total parenteral beslenme kullanımını azalttığı ve solunum desteği ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir.¹¹⁰

Erken doğan bebeklerde PDA'nın cerrahi olarak kapatılmasının morbidite ve mortalitesi oldukça düşüktür.^{111,112} Ancak, 28. gebelik haftasından erken doğanlarda; solunum sıkıntısı, kan basıncı dalgalanmaları, kafa içi kanama, enfeksiyon, şilotoraks, tekrarlayan laringeal sinir paralizileri ve ölüm gibi ciddi yan etkiler bulunmaktadır.¹¹³

Video-destekli torakotomi (VATS), erken doğanlarda ve düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde erken sonuçları açısından torakotomi ile karşılaştırılabilir ve daha az invaziv olduğu için tercih edilebilecek bir yöntem gibi görünmektedir.¹¹⁴

2.1.11.Prognoz

Tedavi edilmemiş PDA'nın prognozu kanalın genişliğine ve soldan-sağa şantın derecesine göre değişir. PDA, erken doğan ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde hemodinamik bozukluğa neden olması nedeniyle morbidite ve mortalite ile yakından ilişkilidir. Akciğer ödemi, akciğerde kanama, BPD, ventrikül içi kanama, NEK ve kalp yetersizliğine yol açabilmektedir. PDA açıklığı küçük ve asemptomatik olan hastaların prognozları iyidir, fakat bu hastalarda da yaşamın ileri dönemlerinde endokardit gelişme riski yüksektir. Orta-geniş PDA'sı olan hastalarda ise hemodinamik değişiklikler fazladır ve KKY gelişebilir. Hatta pulmoner hipertansiyon tablosu ortaya çıkabilir.¹¹⁵ Kalp yetersizliği bulguları olan hastaların duktuslarının kateter veya cerrahi yöntemle kapatılması önerilmektedir.

Kateter yöntemi ile kapama yapılan hastalarda başarı oranı %90 civarındadır ve erken komplikasyon görülme oranı da düşüktür.^{116,117} Hasta düşük kilolu ve PDA geniş ise daha büyük cihazlar gerekeceğinden bu hastalarda işlem sonrası sol pulmoner arter ve inen aortada daralma görülebilir.

Kanalın cerrahi olarak kapatılması her ne kadar sonuçları mükemmelse de kateter yöntemine göre daha invazivdir. Cerrahi kapamada başarı oranları %95'in üzerinde ve mortalite oranları %1-2'dir.¹¹⁸

2.2.Natriüretik Peptidler

Natriüretik peptid (NP) sisteminde, ventriküler fonksiyon bozukluğuna yanıt olarak kalpten Atriyal natriüretik peptid (ANP) ve Beyin natriüretik peptid (BNP) olmak üzere 2 farklı peptid salgılanır.¹¹⁹ Ayrıca yapısal olarak diğer NP'lere benzeyen C tipi natriüretik peptid (CNP) yeni keşfedilen ve endotel hücrelerinden stres sonrası salgılanan bir hormondur. Her biri için öncü hormon ayrı bir gen tarafından kodlanmaktadır.¹²⁰

Natriüretik peptidler iki sistein kalıntısı arasında oluşan bir disülfid bağı ile meydana gelen bir halka yapısına sahiptirler. Hepsinde 17 aminoasit içeren ve algaçlara bağlanan ortak bir halka yapısı vardır. Yan peptid yapılarının farklılığı bu peptidlerin özelliklerini oluşturur. ANP ve BNP temelde dolaşımdaki kardiyak hormonlardır. C tipi natriüretik peptid ise damarsal yapılarda gevşeme ve anti-proliferatif etkileri olan bir parakrin faktör olarak davranır. Yakın zamanda yeşil mamba yılanı zehirinden elde edilen ailenin yeni üyesi Dendroaspis natriüretik peptid (DNP) keşfedilmiştir. Ancak, insanlarda DNP'nin olup olmadığı kesin olarak bilinmemektedir. Bu molekülün sindirim sistemi mukozasında su ve tuz taşınmasından sorumlu olduğu tahmin edilmektedir.¹²¹

2.2.1.Atriyal Natriüretik Peptid

Atriyal kas hücreleri içinde 126 aminoasitli bir pro-hormon olarak bulunan ANP, dolaşıma 28 aminoasitli olarak salınmaktadır. Sağ atriyumdaki kalp kas hücreleri içindeki granüllerde depo halinde bulunur. Damar içi sıvı artışına bağlı atriyum duvar gerilimine ikincil olarak ANP sentezi uyarılır. Ayrıca, arginin vazopressin, katekolaminler gibi maddeler de ANP salınımını direkt olarak uyarırlar. Atriyal natriüretik peptid'in vazodilatasyon ve tuz atıcı etkileri vardır. Bu molekül, renin angiotensin aldosteron sistemi (RAAS), adrenerjik sistem ve arginin vazopressin'in su-tuz tutucu etkilerine karşı çalışmaktadır.¹²² Atriyal natriüretik peptid, glomerüllerde efferent arteriyollerde vazokonstriksiyon ve afferent arteriyollerde vazodilatasyon yaparak glomerüler filtrasyon hızını artırır. Toplayıcı kanallarda ise sodyumun geri emilimini azaltarak atılımını hızlandırır. Ayrıca, renin ve aldosteron salınımını da inhibe eder.¹²³⁻¹²⁵

Adrenal, renal ve vasküler dokularda, ANP'ye yüksek afinite gösteren algaçlar bulunmaktadır.¹²⁶ Atriyal natriüretik peptid'in bu özgün algaçlara bağlanmasıyla birlikte guanilat siklaz aktive olur. Siklik guanozin monofosfat (cGMP) artar ve adenilat siklazın inhibisyonu ile de c-AMP düşer.¹²⁷

Sol ventrikül diyastol sonu basıncı (LVEDP) ve atriyal çapta artışın olduğu kalp yetersizliği durumlarında ANP sistemi sürekli uyarılmaktadır.¹²⁸ Atriyal basınçta artışa neden olan atriyal fibrilasyon, atriyal taşikardi gibi ritim bozukluklarında da ANP düzeyleri yükselir.^{129,130} ANP, direkt vazodilatör etkisi ile kalbin ön-yük ve ard-yükünü azaltarak, kalp yetersizliğinde aktive olmuş diğer nörohümorale vazokonstriktör sistemlerin etkisini dengelemeye çalışsa da, kalp yetersizliğinde tabloya hakim olan vazokonstriksiyondur. Bu nedenle, bu hastaların tedavisinde anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin tedavide önemli bir yeri bulunmaktadır.

ANP'nin plazma seviyeleri kalp yetersizliği olgularında bulgu olmasa bile yüksek ventrikül dolum basınçlarına bağlı olarak artmıştır.¹³¹ Kalp yetersizliğinde ANP ve BNP salınımının artışı norepinefrin, endotelin ve anjiyotensin II gibi vazokonstriktör ve sodyum tutan maddelerin etkilerini baskılamaktadır.^{132,133}

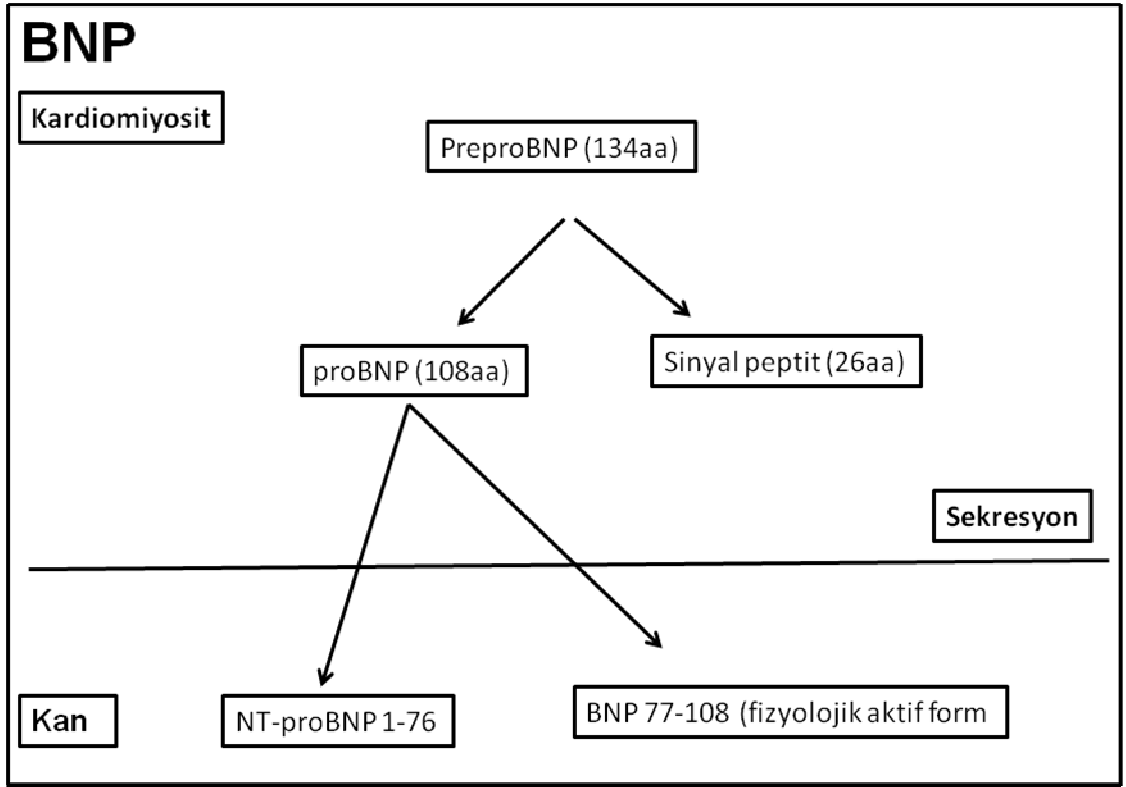
ANP'nin; endotelin ve renin salgılanmasını, kalp kası hücrelerinin aşırı büyümesini ve fibröz dokunun artmasını engellemesi nedeniyle akut miyokard enfarktüsü sonrası ventrikülün yeniden şekillenmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir.¹³⁴

2.2.2.Beyin Natriüretik Peptid

BNP 1988'de Sudoh ve arkadaşları¹³⁵ tarafından beyinden izole edildiği için bu ismi almıştır. BeyinBNP natriüretik peptid daha sonra sıçan ve domuz kalbi dokusunda da izole edilmiştir. İnsan BNP geni 1. kromozomda yer alır ve 108 aminoasitlik pro-hormon olan pro-BNP'yi kodlar. NT-proBNP olarak adlandırılan N-terminal bölüm prohormondan ayrıldığında dolaşımdaki biyolojik aktif form olan BNP kalır. İn vitro deneylerde "furin" denilen bir enzimin bu iki alt grubun prohormondan ayrılmasını sağladığı gösterilmiştir.¹³⁶

BNP'nin salınım mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte endotelin sekresyonu, volüm yükü ve ventrikül duvar gerilimine bağlı olarak ventrikül kas hücrelerindeki granüllerden çok hızlı olarak sentezlenir ve dolaşıma salınır.¹³⁷⁻¹³⁹ Dolaşımdaki BNP'nin en büyük kaynağı kalp kas hücreleridir. Tsurada ve arkadaşları¹⁴⁰ kalpteki fibroblastlardan da BNP üretildiğini göstermişlerdir. Kalp

kasında sentezlenen prepro-BNP 134 aminoasitten oluşur ve 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi bu yapıdan ayrılınca pro-BNP oluşur. Pro-BNP (108 amino asit) granüllerde depolanmaz (Şekil 3). Bu yüzden BNP sentezinin ve salgılanmasının akut düzenlenmesi, gen ekspresyonu seviyesinde meydana gelir. Ventrikülde sürekli genişleme ve basınç artışı olduğunda, pro-BNP fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metabolit olan NT-proBNP'ye parçalanır. ANP'nin yarı ömrü 2-5 dakika iken BNP'nin yarı ömrü yaklaşık 22 dakikadır.



Şekil 3: BNP'nin sentez ve sekresyonu

BNP'nin ana kaynağı kalp ventrikülleri olduğu için ventrikül bozukluklarının belirleyicisi olarak önemli rol alır.¹⁴¹ BNP genindeki nükleik asit sıralanması TATTTAT dizisini içerir ve uyarı varlığında BNP kısa sürede yüksek miktarda sentezlenebilir.¹⁴² ANP'den 5-6 kat daha fazla yarı ömre sahip olan ve sol ventriküler fonksiyon bozukluğu için daha özgün olan BNP'nin bazal sekresyonu ANP'den düşüktür.¹¹⁹ Ventrikül kas hücrelerinde üretilen BNP'nin artışı, ventrikül fonksiyon ve yapısında olan değişiklikleri çok iyi şekilde yansıtabilmektedir.¹⁴³

BNP¹⁴⁴ ölçümü ilk olarak kompetitif radioimmunoassay yöntemi ile yapılmıştır. Ancak çalışmanın yapılması için kanın plazma kısmının ayrıştırılması gerekliliği, çalışmanın uzun sürmesi ve sonuçlardaki çelişki nedeni ile daha hızlı, kan ayrıştırılmasına gerek kalmayan otomatik cihazlar geliştirilmiş ve 2000'li yıllarda klinik kullanıma girmiştir.¹⁴⁵ Hızlı ölçüm yöntemi, florasan immünoassaydır ve radyoizotop ile işaretlenmesi gerekmez. Cihaz tam otomatik olduğundan, plazmanın tam kandan ayrıştırılma işlemini kendisi yapar. Hızlı cihazlarda ölçüm, eski cihazlardaki 12-36 saatlik uzun sürelerin aksine 10-15 dakika sürmektedir. Plazma BNP derişimleri pmol/L, ng/L veya pg/mL gibi çeşitli birimlerle rapor edilmektedir. Günümüzde kullanılan hızlı ölçüm cihazlarında (rapid assay) dağılım, 5-1300 pg/mL¹⁴⁶ veya 1,4-376 pmol/L¹⁴⁷ arasında değişmektedir. Tam kan örneklerinde BNP ve NT-proBNP ölçümü yapabilen birçok yöntem bulunmaktadır. Günümüzde bu yöntemlerin standardizasyonu olmadığından sonuçlar arasında belirgin farklılık görülmektedir.

BNP endopeptidazlar yolu ile plazmadan temizlendiğinden böbrek klirensinin plazma BNP düzeyleri üzerine önemli etkisi bulunmamaktadır.¹⁴⁸ Ancak, plazma BNP düzeyleri böbrek yetersizliği olgularında muhtemelen artmış volüm yükü sebebi ile yüksek bulunmaktadır.¹⁴⁹⁻¹⁵⁴ NT-proBNP böbrekten temizlendiği için böbrek yetersizliği bulunan hastalarda yükselir. Elli yaşından genç ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 60 mL/dk/ 1.73 m² 'den büyük ve eşit olanlarda sınır değer 450 pg/mL'den büyük iken iken, GFR 60 mL/dk/ 1.73 m²'tan küçük olanlarda 1200 pg/mL' dir.¹⁵⁵

Sağlıklı erişkinlerde BNP plazma değerleri fizyolojik olarak değişiklik gösterebilmektedir. BNP'nin plazma değerlerinde görülen kabaca %40'luk farklılık genetik nedenlerden kaynaklanmaktadır.¹⁵⁶ Benzer farklılık NT-proBNP için de belirtilmiştir.¹⁵⁷ BNP plazma düzeylerinin kullanılan yöntem, yaş, cinsiyete ve vücut kitle indeksine (BMI) göre değişebilmesi de bir diğer problemdir.^{157,158} Normal değerler, kadınlarda ve yaşlılarda daha yüksek, şişmanlarda ise daha düşük olma eğilimindedir.¹⁵⁹⁻¹⁶³

Çocuklarda NT-proBNP düzeyleri ile ilgili henüz kesin veriler olmamakla birlikte çeşitli çalışmalar bulunmaktadır.¹⁶⁴ NT-proBNP düzeyinin araştırıldığı ve 62 yenidoğanın alındığı bir çalışmada kord kanından alınan kan örneklerinde ortalama NT-proBNP düzeyleri belirlenmiştir.¹⁶⁴ Bunun sonucunda NT-proBNP için referans değer aralığı 33-306 pmol/L olarak bulunmuştur.¹⁶⁴ Rauth ve

Koch'un¹⁶⁵ 13 yenidoğanın plazmasından alınarak buldukları NT-proBNP referans aralığı ise 132-912 pmol/L dir. Bar-Oz ve arkadaşlarının¹⁶⁶ 33 yenidoğanda yaptığı çalışmada ortalama NT-proBNP değeri 359 pmol/L olarak bulunmuştur. Serum NT-proBNP düzeyleri kord kanında ve yaşamın ilk iki gününde önemli bir artış ve izleyen ilk yıl içerisinde de hızlı bir düşüş göstermektedir. Daha sonraları infant döneminde kademeli olarak düşmekte ve normal erişkin değerlerine ulaşmaktadır.¹⁶⁷ Arteriyel ve venöz kan örnekleri veya doğum şekli ile ilgili istatistiksel bir fark bulunmamıştır. Cinsiyet ile ilişkisi araştırıldığında ilk 13 yıl fark gözlenmemiş, 13-18 yaşları arasında hafif bir farklılık görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.¹⁶⁷

Birçok araştırma ile BNP'nin kalp yetersizliğinde, sol-sağ şant durumlarında, kardiyomyopatilerde ve kalp dışında bazı durumlarda arttığı gösterilmiştir. Normal kişilerde plazma BNP ve NT-proBNP düzeyleri benzerdir. Ancak, sol ventrikül işlev bozukluğu olanlarda plazma NT-pro BNP düzeyleri BNP'den yaklaşık dört kat yüksek bulunmuştur.¹⁶⁸ Klinik tablonun şiddeti ile BNP düzeyinin orantılı olarak yükseldiği bilinmekte ve bu nedenle gerek tedavi izlemi gerekse prognoz tahmini için iyi bir belirleyici olarak kullanılmaktadır.^{169,170} Sol ventrikül basınç yükü volüm yükünden daha fazla ise plazma BNP konsantrasyonlarının daha çok arttığı gösterilmiştir.^{169,171,172} Son yıllarda, klinik bulgu olmasa da sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda BNP düzeylerinin mortalite ve morbiditenin önemli bir belirleyicisi olabileceği ve hafif semptomlu hastalarda bile yüksek plazma düzeylerinin görülebileceği bildirilmiştir.¹⁷³ Plazma BNP düzeyinin diğer nörohormonal faktör düzeylerinden daha faydalı bir belirleyici olduğu gösterilmiştir.¹⁷⁴ Hatta, hormon düzeylerinin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül diyastol sonu basıncı, morbidite ve mortalitenin tahmini için sol ventrikül diyastol sonu volüm indeksi gibi önemli parametrelerle ilişkili olduğu da bildirilmiştir.¹⁷⁴ BNP peptid düzeyleri sol kalp yetersizliğinin yanı sıra sağ ventrikül fonksiyon bozukluğuna neden olan; primer pulmoner hipertansiyon, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, soldan sağa şantlı kalp hastalıklarında da artar.^{175,176} EKO'nun, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu tanısında altın standart olmakla birlikte; maliyet, görüntü kalitesi, hasta uyumsuzluğu gibi nedenlerle ve sağ ventrikül fonksiyonlarını ölçmede kullanımı sınırlıdır.

BNP de ANP gibi diüretik, natriüretik ve hipotansif etkilere sahiptir. Ayrıca her iki hormon da RAAS, endotelin sekresyonu ve sempatik aktiviteyi baskılamaktadır. Normalde BNP'nin plazma düzeyi ANP'nin %20'sinden daha azdır. Ancak kalp yetersizliği olgularında plazma BNP ve ANP düzeyleri benzer seviyelere çıkar. BNP'nin bu özelliği onu kalp yetersizliğinin belirlenmesinde ANP'den daha kullanışlı bir hormon haline getirmiştir.¹⁷⁷⁻¹⁷⁸

Plazma BNP düzeyleri; aynı zamanda semptomsuz sol ventrikül işlev bozukluğu olanların klinik kalp yetersizliği gelişmeden önce fark edilip uygun tedavi ile hastalığın ilerleyişinin yavaşlatılması için de kullanılmaktadır.¹⁷⁹ BNP düzeylerinin semptom olmayan hastalarda kalp yetersizliği ve diğer kardiyovasküler olaylar için öngördürücü olabileceğini gösterir çalışmalar da bulunmaktadır.¹⁸⁰ Bazal plazma BNP ve NT-proBNP düzeyleri 80 persentilin üzerinde olanlarda izlemde kalp yetersizliği gelişme, ölüm, atriyal fibrilasyon, inme veya geçici iskemik atak geçirme riskinin artmış olduğu saptanmıştır.¹⁸¹

BNP ölçümü özellikle KKY tanısı ve akut koroner sendromlarda kullanılan prognostik bir belirteçtir. Hasta başı testi olarak kullanılabilmesi klinik kolaylık sağlamaktadır. BNP düzeyi 100 pg/ml'den düşük ise KKY açısından yüksek negatif tahmin edici değere sahiptir. Ayrıca, BNP akut KKY'de kısa süreli tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır. Ani kardiyak ölümü öngörmede bağımsız ve güvenilir bir belirteçtir. Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda, NT-proBNP'nin de kalp yetersizliğinin derecesi ile ilişkili olarak tanısalsal, ani kalp ölümünü öngörme ve akut koroner sendromda da prognostik değer taşıdığı gösterilmiştir.¹⁵⁷

Beyin natriüretik peptid gibi, NT-proBNP'nin de nefes darlığı ile başvuran hastaların değerlendirmesinde, diyastolik kalp yetersizliğinde, tedavinin izleniminde ve prognozunun belirlenmesinde yeri vardır. Ayrıca, NT-proBNP plevral sıvıda da bulunabilmektedir.¹⁸² Erişkinlerde 300 pg/mL'nin altındaki değerlerde %98 negatif tahmin edici değeriyle kalp yetersizliği tanısı dışlanabilmektedir.¹⁸³⁻¹⁸⁵

BNP ve NT-pro-BNP arasındaki farklar:

- NT-proBNP kan düzeyi BNP'ye göre 20-50 kat daha yüksektir.
- NT-proBNP değerleri pozisyonla değişmez.
- NT-proBNP kan yarılanma ömrü daha uzundur.

- NT-proBNP için daha az kan örneği yeterlidir ve oda sıcaklığında daha uzun süre stabil kalabilir.
- Ventriküler fonksiyon bozukluğunda NT-proBNP salınımı daha fazladır.
- Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu tanısında: NT-proBNP BNP ye göre 2-10 kat daha üsütündür
- NT-proBNP, BNP'ye göre GFR'den daha fazla etkilenir.

BNP, doğumdan sonraki ilk saatler içinde artmaya başlar, ilk gün sağlıklı yenidoğanlarda yüksek ölçülürken, ikinci günden sonra düşmeye başlar. Sağlıklı yenidoğandaki bu ilk gün ile sonraki günler arasındaki BNP farkı, doğumda mevcut olan PDA'ya bağlı sol ventriküler basınç artışının, PDA'nın fizyolojik olarak kapanmasıyla normale dönmesi olarak açıklanmaktadır. Yenidoğan dönemi dışındaki normal, sağlıklı çocuklarda ise BNP düzeyleri benzerdir.¹⁸⁶ Graca ve arkadaşları¹⁸⁷ 32 haftadan küçük doğan bebeklerde BNP düzeyinin ilk iki ay içinde nasıl değiştiğini araştırmışlardır. Erken doğan bebekler arasında 24-31. doğum haftası ve 645-1670 gr doğum ağırlığına sahip olan 19 bebek ilk iki ay boyunca veya taburcu olana kadar seri BNP ve EKO ölçümleri ile izlenmişlerdir. Hemodinamik olarak anlamlı PDA'lı bebeklerin daha çok solunum desteği ihtiyacı olduğu ve BNP düzeylerinin belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda, tedavi yaklaşımında tek başına olmasa da EKO ve kliniğe destek olarak BNP'nin kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Erken doğan bebeklerde, ilk aylarda gözlenen BNP değerlerindeki değişkenliğin bu hastalarda solunum sıkıntısı ve sıvı yüklenmesi nedeniyle PDA'nın daha uzun süre açık kalabilmesi veya kapanan duktusun yeniden açılabilmesi nedeniyle olduğu düşünülmüştür. Czernik ve arkadaşları⁵ da benzer şekilde, erken doğan 67 bebekte hayatın ikinci gününde alınan BNP düzeylerinin PDA saptanan bebeklerde arttığını göstermişlerdir. Bu araştırmacılar da, EKO ve klinik ile PDA kapama kararı vermekte yetersiz olduğu durumlarda BNP'nin önemli bir destek olabileceğini vurgulamışlardır.

Konjenital kalp hastalığı olan bebeklerde yapılan çalışmalarda, BNP düzeyi ile ASD ve VSD genişliği arasında korelasyon bulunmuştur.¹⁸⁶ Özellikle VSD'lerde erken cerrahi kapama endikasyonu açısından BNP düzeyleri önemli bilgiler vermektedir.¹⁸⁸

2.2.3.C Tipi Natriüretik Peptid

ANP ve BNP dolaşımdaki esas kalp kökenli hormonlardır. C tipi natriüretik peptid ise damar dokusu üzerinde anti-proliferatif ve damar gevşetici etkiye sahip parakrin bir faktördür. Yirmi iki aminoasitten oluşan CNP; plazma, böbrek epiteli ve damar endotel hücrelerinde etkin olan şekildir. Kalp yetersizliği olan hastalarda yükselmediği gösterilen C tipi natriüretik peptidin plazma konsantrasyonu saptanamayacak kadar düşük düzeydedir.¹⁸⁹

2.2.4.Dendroaspis Natriüretik Peptid

Dendroaspis natriüretik peptid 38 aminoasitten oluşan en son bulunan natriüretik peptiddir. Yeşil Mamba (*Dendroaspis angusticeps*) yılanı zehirinden izole edilmiştir ve insan kardiyak NP ile yapısal benzerlikler gösterir. Diğer üç NP ile 17 aminoasitlik disülfid halkası ortak olmakla birlikte N ve C terminal bölgeleri farklı yapıdadır. Bu molekülün geni yılan veya memelilerden henüz klonlanmamıştır. Yakın geçmişte, “DNP benzeri peptid” insan plazma ve atriyumundan izole edilmiştir. Ancak insandaki varlığı hala tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar DNP'nin, ANP ve BNP'ye dönüşen primitif bir kardiyak NP öncülü olabileceğini ileri sürmektedirler.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Hastaların Seçimi

Ekim 2010–Haziran 2011 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine ilk gününde başvuran ve ailesinden onam formu alınan 34 haftanın altındaki 27 bebek çalışmaya alındı. Etik kurul onayı Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu tarafından 2010/18 sayılı kararla alındı. Aşağıdaki dışlanma kriterlerini taşıyan bebekler çalışma dışı bırakıldı.

Dışlanma kriterleri:

1. Annesinde diyabet, sistemik lupus eritamatozus, hipertiroidi gibi kronik hastalığı olan bebekler
 2. Kanama diyatezi olan veya trombositopeni saptanan bebekler
 3. Ek ciddi patoloji saptanan bebekler
 4. Prenatal dönemde bilinen veya EKO incelemesinde konjenital kalp hastalığı saptanan bebekler
 5. Sepsis bulguları taşıyan veya kanıtlanmış sepsisi olan bebekler
 6. İzlemede böbrek yetersizliği gelişen bebekler
- Ayrıca, bir hasta EKO görüntü kalitesi bozuk olduğu ve yeterli veri elde edilemediği için veri analizi aşamasında çalışmadan çıkarıldı.

3.2 NT-proBNP Düzeylerinin Çalışılması

İçeriksiz biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri 4000 rpm de 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve analiz gününe kadar -20 °C de saklandı. Çalışma gününde çalışmaya başlamadan önce serum örneklerinin oda ısısına (+20 °C) gelmesi beklendi. Serum NT-proBNP düzeyleri, NT-proBNP kiti (Roche Diagnostic, GmbH, Mannheim, Germany Kit katalog no: 04842464) kullanılarak Elecsys 2010 cihazında (Roche Diagnostic, GmbH, Mannheim) electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) yöntemi ile çalışıldı. Döngü-İçi ve döngüler-arası değişkenlik katsayısı değerleri sırasıyla %1.1 ve %5.8 olarak verildi. Üretici firmanın verdiği NT-proBNP referans aralıkları; Erkek: 0 ile 100 (pg/mL), Kadın: 0 ile 150 (pg/mL) arası kabul edildi.

NT-proBNP Ölçüm Prensi: Yüzeyinde antijen antikor reaksiyonu gerçekleşen manyetik mikropartiküllerin elektroda teması sonrasında, elektroda voltaj uygulanmasıyla başlatılan elektrokimyasal reaksiyonun lüminesans oluşturması esasına dayanır. Lüminesans ise, bir elektron uyarıldığında (rutenyum) veya yüksek enerji seviyesinden daha düşük enerji seviyesine döndüğü zaman oluşan radyant enerji ya da ışık yayılımı ile meydana gelir. İlk olarak numunedeki antijen (NT-proBNP), biotinlenmiş poliklonal NT-proBNP özgül antikor ve bir rutenyum kompleksi ile etiketli poliklonal NT-proBNP özgül antikoru ile bir sandviç kompleksi oluşturur. Oluşan sandwich kompleksi, streptavidin etiketli manyetik mikropartiküllerin eklenmesiyle biotinstreptavidin etkil eşimi sonucu birbirlerine bağlanırlar. İmmünokomplekslerle yüklü manyetik mikropartiküller akım hücresi içinden geçerken, mıknatısın etkisiyle elektrodun belli bir noktası üzerinde toplanırlar. Kısa bir zaman için bu pozisyonda kalırlar. Daha sonra miktarı belli bir voltaj elektrokemilüminesans reaksiyonu başlatmak üzere uygulanır. Ortaya çıkan ışık yayılması luminometre ile ölçülür. Reaksiyonu tamamlanınca manyetik bilyalar serbest bırakılır ve yıkama solüsyonu ile yıkanarak atılır.

3.3 Ekokardiyografik İnceleme

Hastaların EKO incelemeleri aynı pediatrik kardiyolog tarafından Vivid I EKO cihazı (GE Medical Systems Ultrasound, Tirat Hacarmel, Israel) kullanılarak yapıldı. Tüm hastalara, 10 sektör prob kullanılarak 1, 3 ve 7. günlerde EKO uygulandı.

Çalışmaya alınan bebeklerin öncelikle normal EKO incelemeleri yapıldı. İki boyutlu EKO ile sırasıyla apikal dört boşluk, apikal beş boşluk, parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksen, subkostal ve son olarak suprasternal inceleme yapıldı. Patent foramen ovale, fizyolojik triküspit yetersizliği (TY), fizyolojik mitral yetersizliği ve fizyolojik pulmoner yetersizliği olan bebekler normal olarak kabul edildi.

Fizyolojik mitral kapak yetersizliği için, renkli Doppler jet uzunluğunun 0.5 cm'den fazla olmaması, renkli Doppler ile mozaiklenmenin görülmemesi, izlenen bu akımın tek bir planda görülmesi ve pulse veya devamlı Doppler ile sistol boyunca sürmemesi kriterleri kullanıldı. Triküspit kapak yetersizliğinin fizyolojik kabul edilmesi için maksimal jet uzunluğunun 1.2 cm'den kısa ve süresinin 150 ms'den az olması kriteri kullanıldı. Pulmoner kapak yetersizliklerinde ise,

yetersizlik jetinin santral tipte olması, maksimal jet uzunluğunun 1.1 cm'yi geçmemesi ve proksimal jet genişliğinin 0.3 cm'den az olması durumunda fizyolojik pulmoner yetmezlik olarak değerlendirildi.

EKO sonucunda PDA saptanan hastaların renkli doppler ile PDA akım çapı ölçüldü. Patent duktus arteriyozus'un renkli doppler ile çapı parasternal kısa eksen ve suprasternal inceleme ile en az 3 kez ölçülerek ortalamaları alındı. Daha sonra hastaların parasternal uzun eksen incelemesi sırasında Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin önerileri doğrultusunda M-mode EKO incelemeleri yapıldı.¹⁹⁰ Sırasıyla sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESD), interventriküler septum diyastol sonu kalınlığı (IVSd), sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPWd) ve sol atriyum (LA) alanı ölçüldü. Ejeksiyon fraksiyonu ve kısalma fraksiyonu sistem tarafından otomatik olarak hesaplandı. Sol atriyum alanı uzun eksen de en geniş pencereden manuel olarak çizildi ve sistem tarafından otomatik olarak hesaplandı. Yapılan tüm ölçümler 3 kez tekrarlandı ve forma kaydedilerek ortalamaları alındı.

EKO ve renkli doppler ile çapı 1.5 mm üzerinde olanlar "hemodinamik anlamlı PDA" olarak değerlendirildi.

3.4 İstatistiksel Analiz

Yapılan çalışmada, sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğunu test etmek için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında parametrik testler, normal dağılım göstermeyenlerde ise non-parametrik testler kullanıldı.

İki bağımsız kategorik grubun sayısal değişkenler açısından karşılaştırılmasında verilerin dağılımına göre "Student -t" veya "Mann Whitney-U" testleri kullanıldı.

Bağımsız grup sayısının 2'den fazla olduğu kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında "one-way ANOVA testi" kullanıldı. Anlamlı istatistik değerine sahip ANOVA testleri için post-Hoc testlerinden "Tukey-HSD yöntemi" uygulandı. İki sayısal değişken arasında doğrusal ilişki bulunup bulunmadığını test etmek için "Spearman-Rho testi" kullanıldı.

Yapılan tüm karşılaştırmalarda Tip 1 Hata seviyesi 0.05 olarak belirlendi ve istatistik analizler SPSS 11.5.1 ve MedCalc 11.6.0 istatistik programında uygulandı.

4. BULGULAR

4.1 Demografik Özellikler

Ekim 2010-Haziran 2011 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde doğan ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine yatırılan, 34. gebelik haftası ve altındaki 27 bebek çalışmaya alındı. Ancak bir bebek EKO görüntü kalitesi bozuk olması nedeniyle veri değerlendirme aşamasında çalışma dışı bırakıldı.

4.1.1. Bebeklerin Cinsiyete Göre Dağılımı

Çalışmaya alınan bebeklerin 13 (%50)'ü kız, 13 (%50)'ü ise erkek idi.

4.1.2. Bebeklerin Ağırlıklara Göre Dağılımı

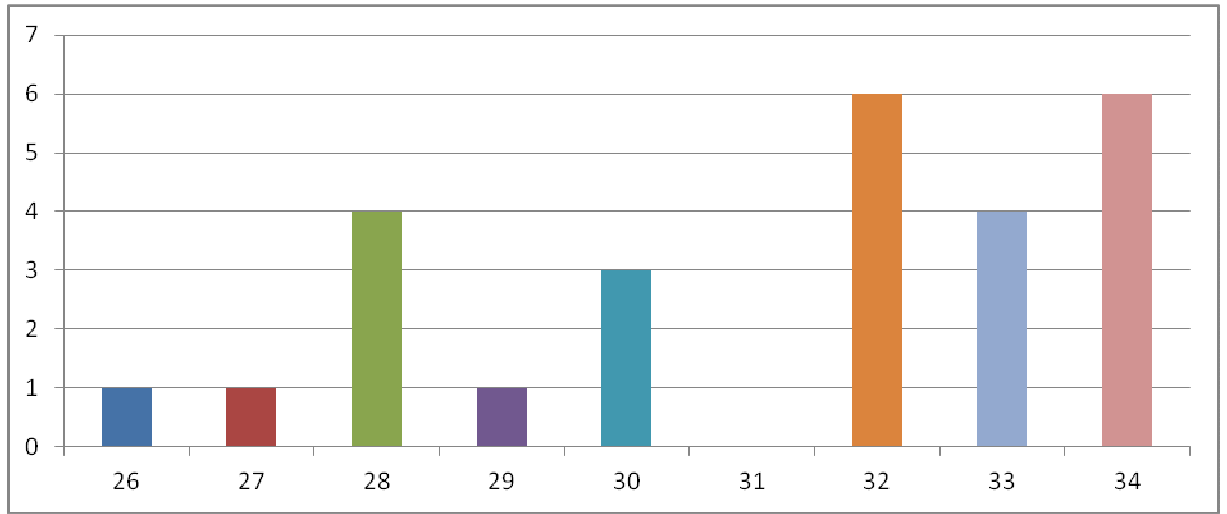
Hastaların ortalama ağırlıkları 1565 ± 522 gr (855-2915) idi. PDA'sı olmayan 9 hastanın ortalama ağırlığı 1770 ± 417 , küçük PDA'sı olan 8 hastanın 1417 ± 430 , anlamlı PDA'sı olan 9 hastanın ise ortalama ağırlığı 1491 ± 665 olarak ölçüldü. Gruplar arasında kilo açısından anlamlı fark gözlenmedi. ($p > 0.05$)

4.1.3. Bebeklerin Gebelik Haftalarına Göre Dağılımı

Çalışmaya alınan 26 hastanın ortalama doğum haftası 31.2 ± 2.5 idi. Doğum haftalarına göre hastaların dağılımları Grafik 1'de gösterilmiştir.

Grafik 1:Hastaların doğum haftalarına göre dağılımları

Sayı



Gebelik haftası

4.2 Hastaların Ekokardiografi Sonuçları

EKO ile ilk gün PDA çapları ölçüldü. Ayrıca 1,3 ve 7. günlerde EKO ile sol ventrikül sistolik fonksiyonları, LA alanları ve TY değerlendirildi. Hastaların EKO bulguları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Hastaların 1, 3 ve 7. gün EKO parametreleri

EKO parametreleri	1.gün	3.gün	7.gün
LVEDD (mm)	10.1±2.2	10.4±2.1	10.1±2.4
LVESD (mm)	5.9±1.3	6±1.3	10.2±2.4
IVSd (mm)	2.8±0.8	2.9±0.7	3.2±0.9
LVPWd (mm)	3±0.8	2.8±0.7	3±0.7
EF (%)	77.8±5.9	78.6±5.6	73.8±4.8
KF (%)	42.9±5.3	43.3±5.6	40.1±3.6
TY (cm/sn)	2±0.52	2.1±0.6	2±0.5
LA alanı (cm ²)	0.9±0.4	1±0.4	1±0.3
Mitral-E	0.49±0.14	0.45±0.14	0.44±0.13
Mitral-A	0.40±0.98	0.40±0.10	0.39±0.11
Mitral E/A	1.20±0.23	1.12±0.27	1.15±0.24

LVEDD:Sol ventrikül diyastol sonu çap, LVESD:Sol ventrikül sistol sonu çap, IVSd:interventriküler septum diyastol sonu çapı, LVPWd: Sol ventrikül arka duvar diyastol sonu kalınlık, EF:Ejeksiyon fraksiyonu, KF:Kısalma fraksiyonu, TY:Triküspit yetersizliği, LA:Sol atriyum

Hastaların birinci gün yapılan EKO ölçümlerinde, LVEDD ($r=-0.707$, $p=0.000$), LVESD ($r=-0.660$, $p=0.000$) LVPWd ($r=-0.593$, $p=0.001$) ve LA alanı ($r=-0.417$, $p=0.034$) ile kiloları arasında negatif bir ilişki olduğu saptandı. Ayrıca (Mitral-E) ile kilo arasında pozitif bir korelasyon olduğu belirlendi. ($r=0.551$, $p=0.004$) Diğer EKO parametreleri ile kilo arasında anlamlı bir bağıntı saptanmadı

4.3.NT-proBNP Düzeyleri

Hastaların 1,3 ve 7. günlerde NT-proBNP düzeyleri çalışıldı. Bebeklerin NT-proBNP düzeyleri ve ilk gün ölçülen PDA çapları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Hastaların NT-proBNP düzeyleri (pg/ml) ve PDA çapları

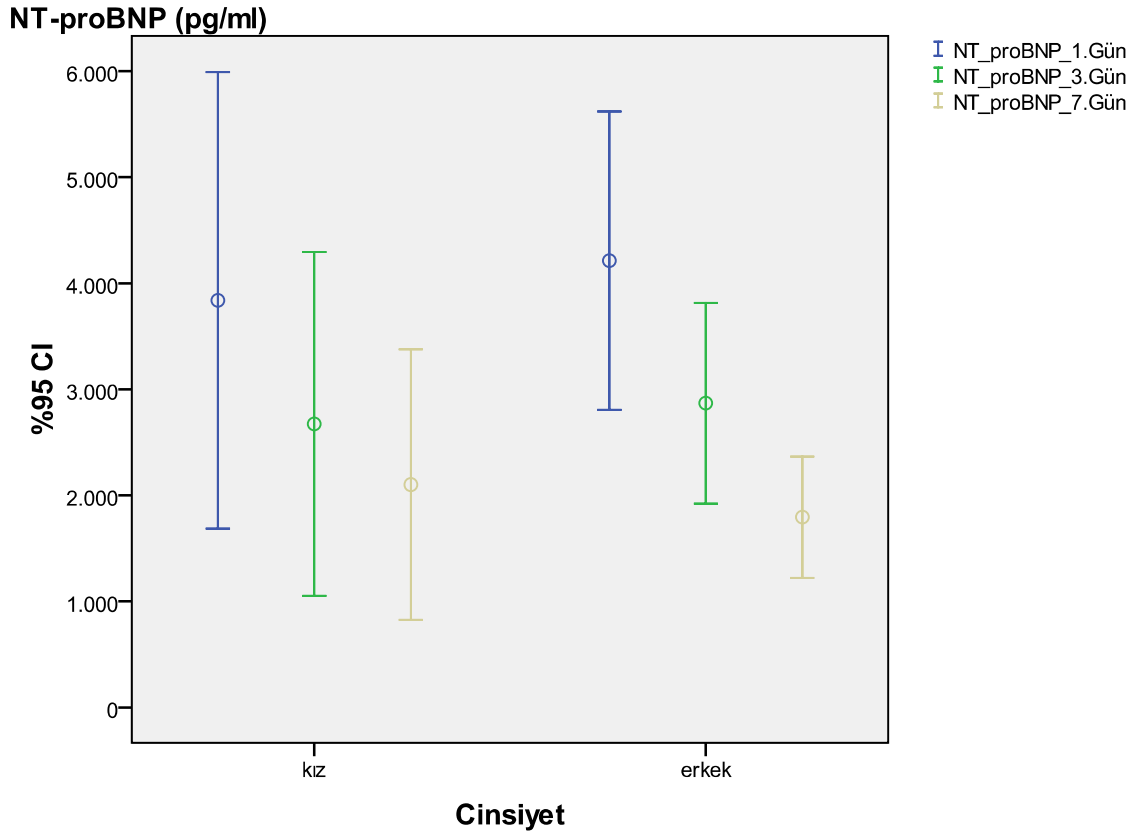
Hasta No	NT-proBNP (pg/ml)			PDA çapı (mm)
	1. Gün	3. gün	7. gün	
1.	1631	800	443	Yok
2.	1680	1584	983	Yok
3.	1885	1302	869	Yok
4.	1534	1309	806	Yok
5.	1050	940	780	Yok
6.	1160	673	430	Yok
7.	1600	1250	840	Yok
8.	4694	3678	1995	Yok
9.	1348	673	430	Yok
10.	3000	2800	2653	1.2
11.	4262	3838	3018	1.3
12.	4680	3747	1324	1.3
13.	2062	1522	843	1.3
14.	3401	2923	2685	1.3
15.	4650	3300	2900	1.3
16.	2022	1205	839	1.4
17.	5640	3450	2470	1.4
18.	3070	1980	943	1.5
19.	5769	3680	3028	1.5
20.	6174	3284	3843	1.5
21.	14228	10841	8163	1.6
22.	3914	1535	1455	1.9
23.	9479	6705	1712	2.1
24.	5468	3400	2400	2.1
25.	3434	2815	1268	2.2
26.	6840	2845	2435	2.2
Toplam Ortanca (%25-%75)	3417 (1667-5511)	2807 (1289-3507)	1583 (839-2661)	1.05±0.83

4.4.NT-proBNP Değerlerinin diğer Parametrelerle Karşılaştırılması

4.4.1. NT-proBNP Düzeylerinin Cinsiyet ile İlişkisi

Her üç günde ölçülen NT-proBNP düzeyleri ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Grafik 2) ($p>0.05$).

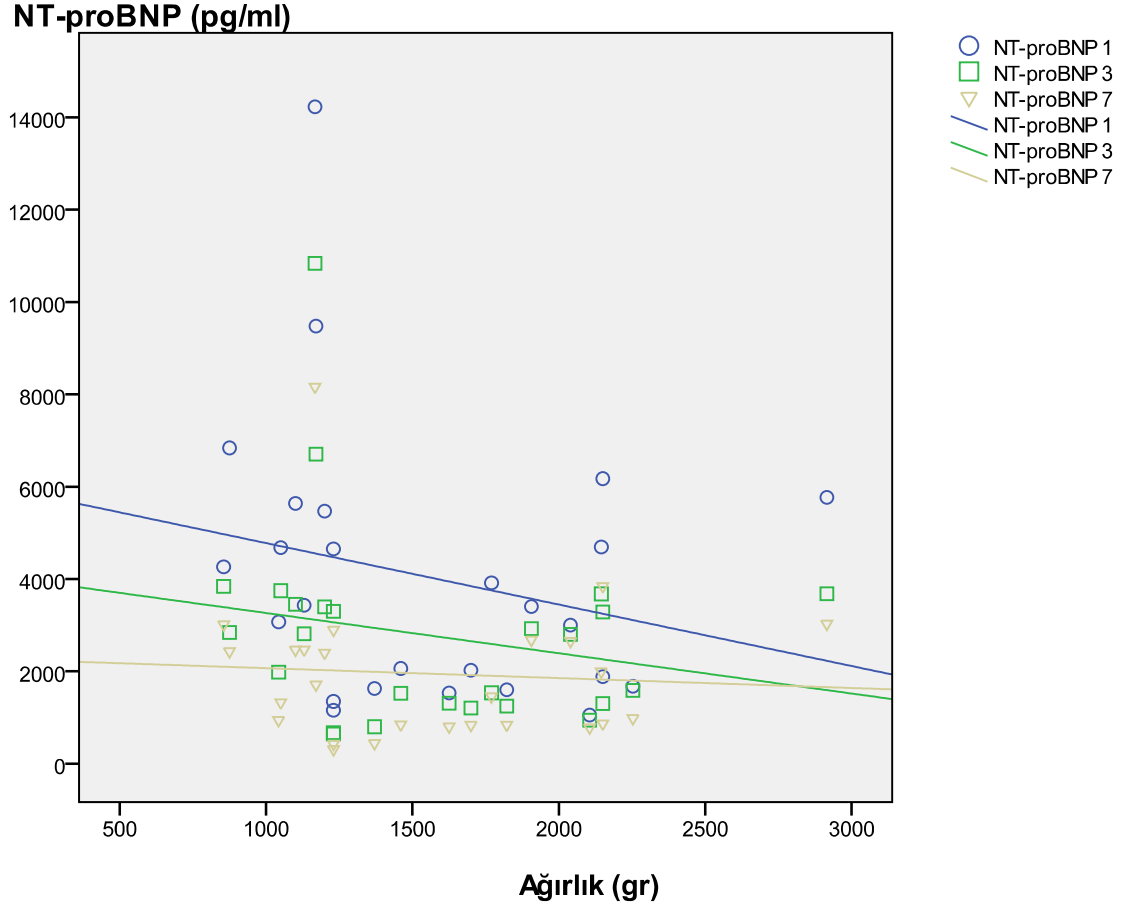
Grafik 2: NT-proBNP düzeylerinin cinsiyet ile ilişkisi



4.4.2. NT-proBNP Düzeylerinin Ağırlık ile İlişkisi

Her üç günde de kilo ile NT-proBNP düzeyleri arasında ilişki saptanmadı. (sırasıyla $r_1=-0.291$, $r_2=-0.291$, $r_3=0.074$, $p>0.05$) (Grafik 3)

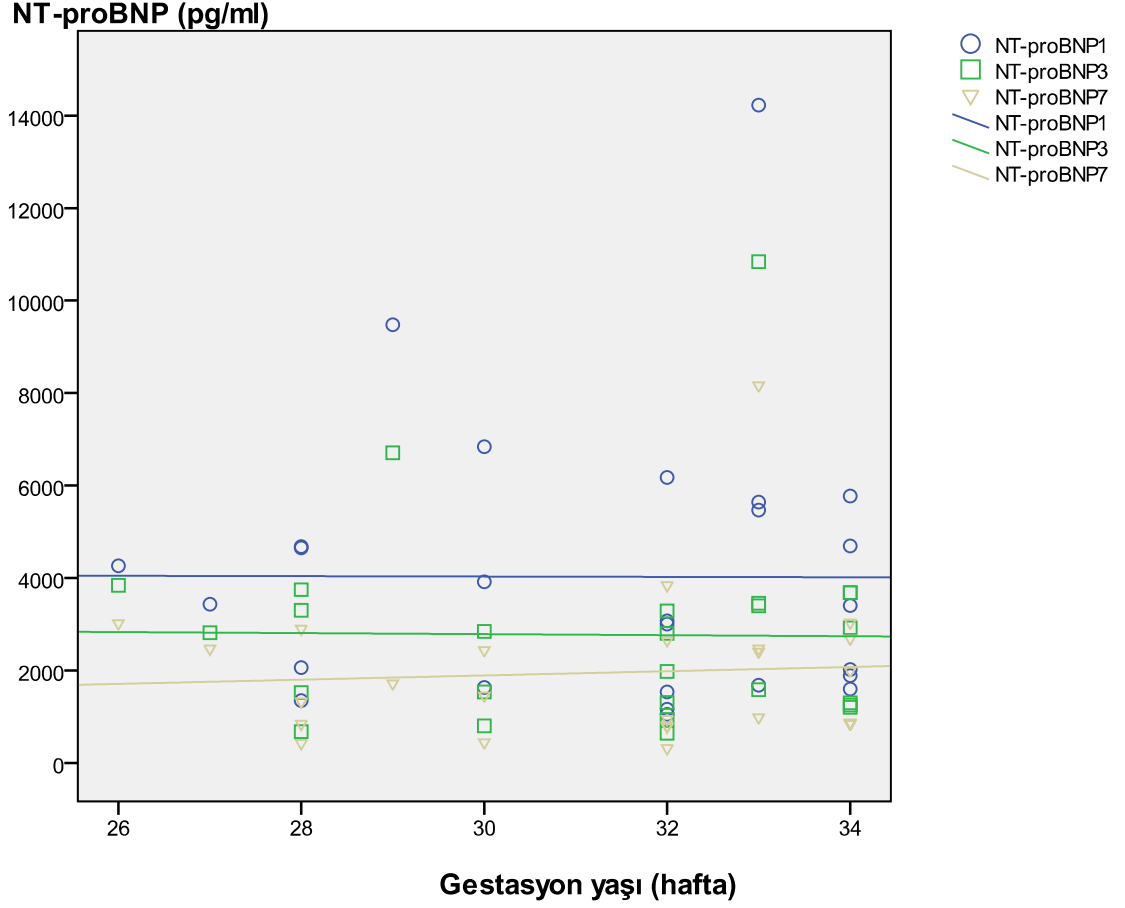
Grafik 3: NT-proBNP düzeylerinin ağırlık ile ilişkisi



4.4.3. NT-proBNP Düzeylerinin Gebelik Haftası ile İlişkisi

Gebelik haftaları ile 1,3 ve 7. günlerde ölçülen NT-proBNP düzeyleri aralarında anlamlı ilişki saptanmadı ($r_1=-0.019$, $r_2=-0.047$, $r_3=0.035$, $p>0.05$) (Grafik 4)

Grafik 4: NT-proBNP düzeylerinin gestasyon haftası ile ilişkisi

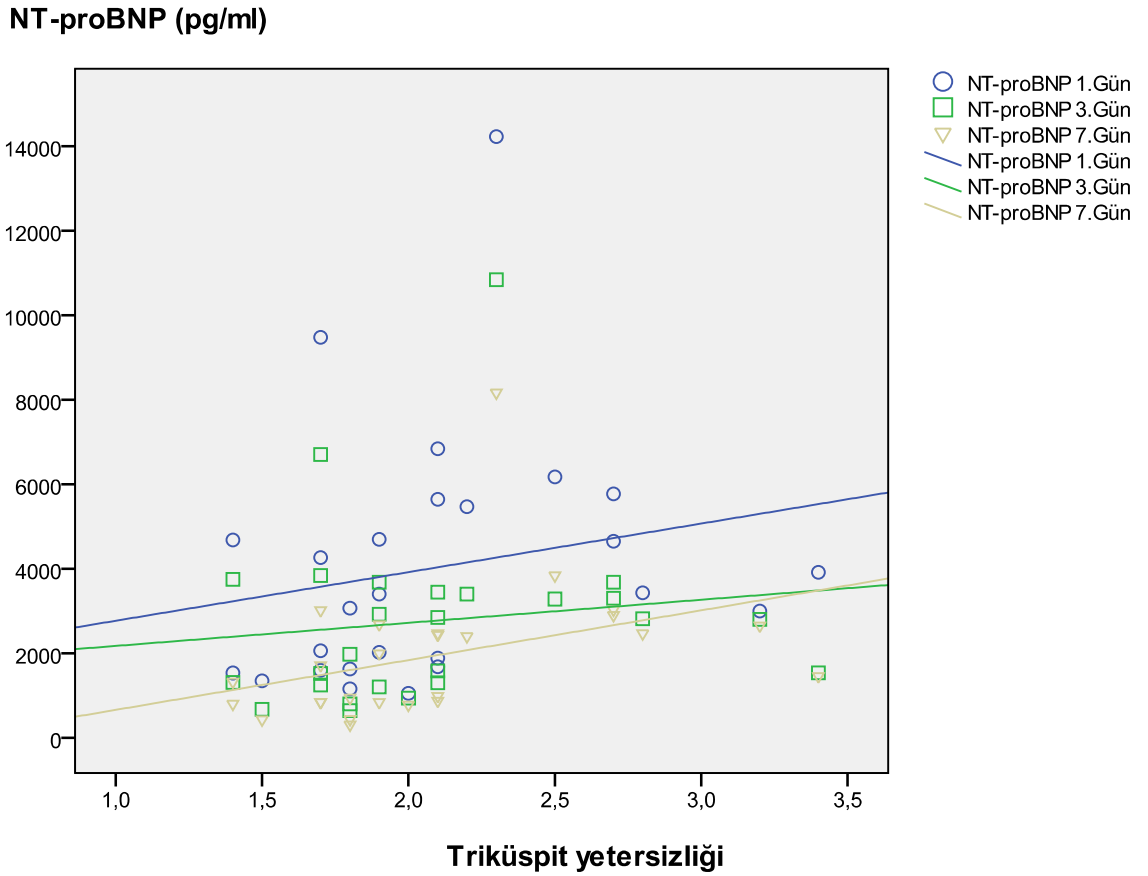


4.4.3 EKO Parametreleri ile NT-proBNP Düzeylerinin Karşılaştırılması

4.4.3.1 İlk Gün Bakılan EKO Parametreleri ile NT-proBNP Düzeylerinin İlişkisi

İlk gün bakılan EKO parametreleri ve 1,3 ve 7. gün bakılan NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde, TY ile NT-proBNP ölçümleri arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğu görüldü. Ancak bu ilişki sadece 7. günde ölçülen NT-proBNP düzeyleri ile TY arasında istatistiksel anlam içermektedir ($r=0.579$, $p=0.002$) (Grafik 5).

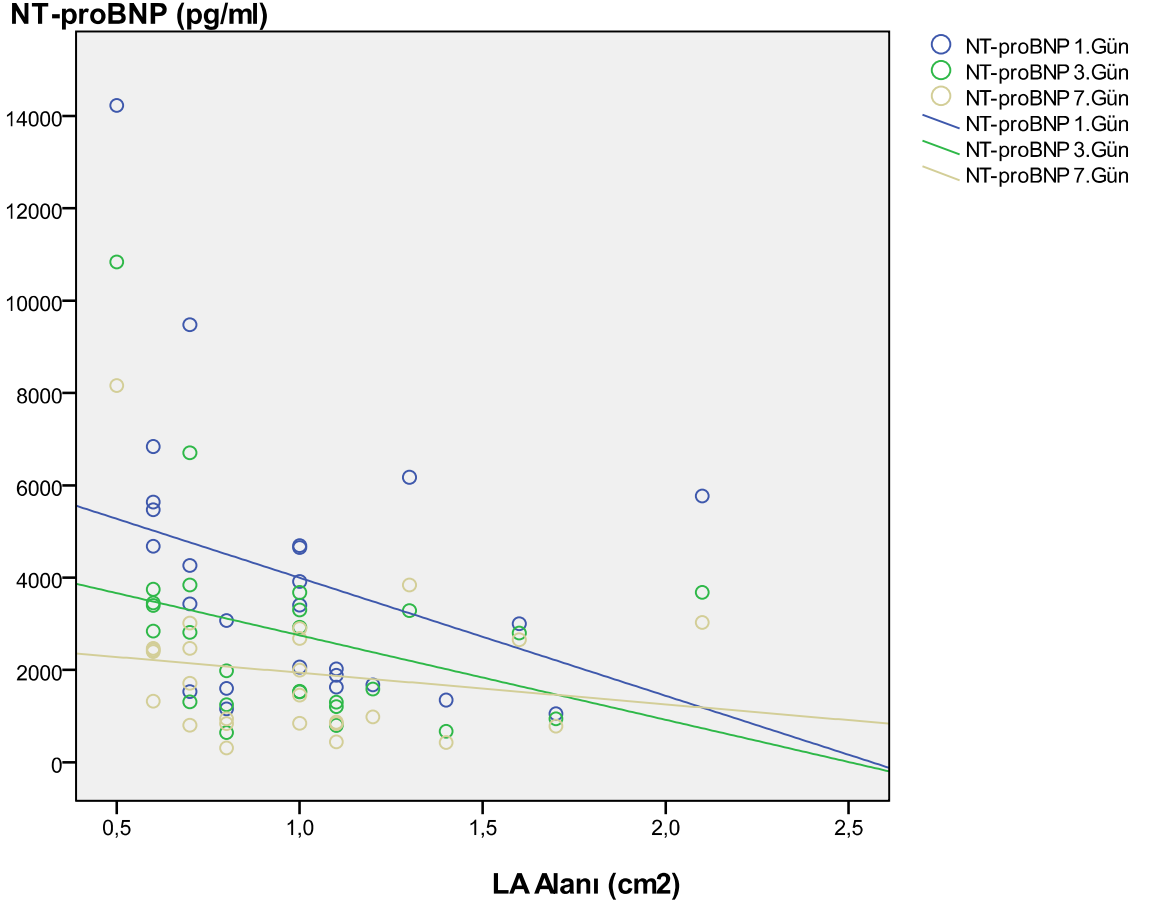
Grafik 5: NT-proBNP düzeyleri ile triküs pit yetersizliği arasındaki ilişki



İlk gün ölçülen LA alanı ile NT-proBNP ölçümleri arasında da negatif yönlü bir ilişki olduğu görüldü. Bu ilişki de 1. ve 3. gün ölçülen NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel anlam içermektedir (sırasıyla $r= -0.442$; $p= 0.024$ ve $r=-0.463$, $p=0.017$). Ayrıca mitral-E ile NT-proBNP ölçümleri arasında da negatif yönlü bir ilişki olduğu görüldü. Bu ilişki de 1. ve 3. gün ölçülen NT-proBNP

düzeyleri arasında istatistiksel anlam içermekteydi (sırasıyla $r=-0.413$, $p=0.036$ ve $r=-0.442$, $p=0.024$). (Grafik 6)

Grafik 6: NT-proBNP düzeylerinin LA alanı ile ilişkisi



Bunların dışındaki parametreler ile NT-proBNP değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 4:Hastaların ilk gün EKO parametreleri ile NT-proBNP düzeylerinin ilişkisi

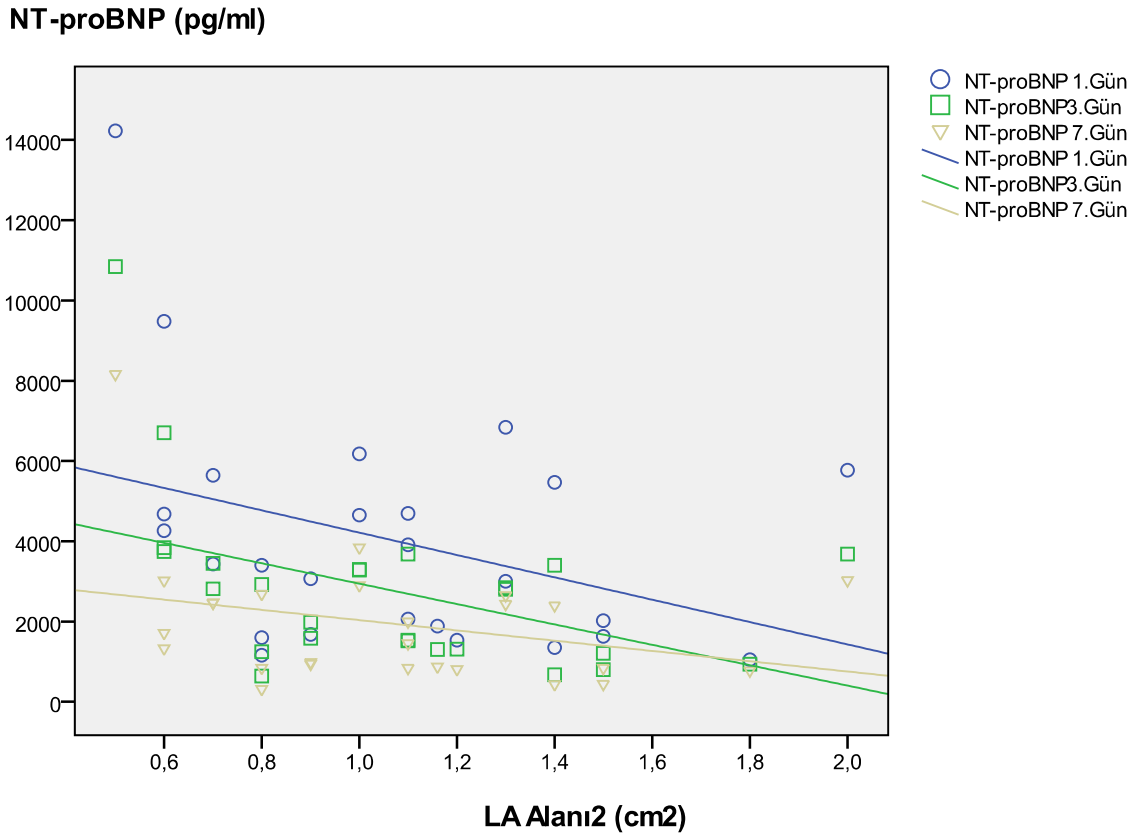
EKO parametreleri	NT-proBNP (korelasyon katsayısı)		
	1.gün	3.gün	7.gün
LVEDD (mm)	-0.234 (p=0.250)	-0.279 (p=0.168)	-0.072 (p=0.726)
LVESD (mm)	-0.311 (p=0.121)	-0.354 (p=0.076)	-0.155 (p=0.451)
IVSd (mm)	-0.118 (p=0.567)	-0.146 (p=0.478)	-0.095 (p=0.646)
LVPWd (mm)	0.065 (p=0.751)	0.209 (p=0.305)	0.098 (p=0.634)
EF (%)	-0.004 (p=0.983)	-0.089 (p=0.666)	-0.004 (p=0.985)
KF (%)	-0.162 (p=0.430)	-0.078 (p=0.704)	-0.134 (p=0.514)
TY (cm/sn)	0.377 (p=0.057)	0.209 (p=0.306)	0.579' (p=0.002)
LA alanı(cm ²)	-0.442' (p=0.024)	-0.463' (p=0.017)	0.195 (p=0.340)
Mitral-E	-0.413' (p=0.036)	-0.442' (p=0.024)	-0.312 (p=0.120)
Mitral-A	-0.258 (p=0.202)	-0.324 (p=0.106)	-0.225 (p=0.269)
Mitral E/A	-0.260 (p=0.200)	-0.206 (p=0.312)	-0.131 (p=0.522)

LVEDD:Sol ventrikül diyastol sonu çap, LVESD:Sol ventrikül sistol sonu çap, IVSd:interventriküler septum diyastol sonu çapı, LVPWd: Sol ventrikül arka duvar diyastol sonu kalınlık, EF:Ejeksiyon fraksiyonu, KF:Kısalma fraksiyonu, TY:Triküspit yetersizliği, LA:Sol atriyum

4.4.3.2 Üçüncü Gün Bakılan EKO Parametreleri ile NT-proBNP Düzeylerinin İlişkisi

Üçüncü gün bakılan EKO parametreleri ve NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında LA alanı ile NT-proBNP ölçümleri arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğu görüldü. Bu ilişki sadece 3. gün ölçülen NT-proBNP düzeyleri ile istatistiksel bir anlam içermekteydi. ($r=-0.498$; $p=0.010$). Ayrıca mitral-E ile NT-proBNP ölçümleri arasında da negatif yönlü bir ilişki olduğu görüldü. Bu ilişki de 3. ve 7. gün ölçülen NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel anlam içermekteydi (sırasıyla $r=-0.404$; $p=0.04$ ve $r=-0.420$, $p=0.03$). (Grafik 7)

Grafik 7: NT-proBNP düzeyleri ile LA Alanı₂ arasındaki ilişki



Diğer EKO parametreleri ile NT-proBNP sonuçları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hastaların üçüncü gün değerlendirilen EKO sonuçları Tablo 5' de verilmiştir.

Tablo 5: Hastaların üçüncü gün EKO parametreleri ile NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki

EKO parametreleri	NT-proBNP (korelasyon katsayısı)		
	1.gün	3.gün	7.gün
LVEDD ₂ (mm)	-0.055 (p=0.789)	-0.114 (p=0.581)	-0.011 (p=0.958)
LVESD ₂ (mm)	-0.061 (p=0.767)	-0.141 (p=0.491)	-0.086 (p=0.676)
IVSd ₂ (mm)	-0.270 (p=0.182)	-0.275 (p=0.175)	-0.181 (p=0.377)
LVPWd ₂ (mm)	0.143 (p=0.486)	0.131 (p=0.523)	0.348 (p=0.081)
EF ₂ (%)	0.246 (p=0.226)	0.145 (p=0.480)	0.282 (p=0.163)
KF ₂ (%)	0.220 (p=0.279)	0.131 (p=0.524)	0.269 (p=0.185)
TY ₂ (cm/sn)	0.005 (p=0.980)	-0.017 (p=0.935)	0.315 (p=0.117)
LA alanı ₂ (cm ²)	-0.335 (p=0.094)	-0.498' (p=0.010)	-0.340 (p=0.090)
Mitral-E ₂	-0.359 (p=0.071)	-0.404' (p=0.04)	-0.420' (p=0.03)
Mitral-A ₂	-0.118 (p=0.565)	-0.214 (p=0.293)	-0.257 (p=0.205)
Mitral E/A ₂	-0.300 (p=0.137)	-0.261 (p=0.198)	-0.143 (p=0.485)

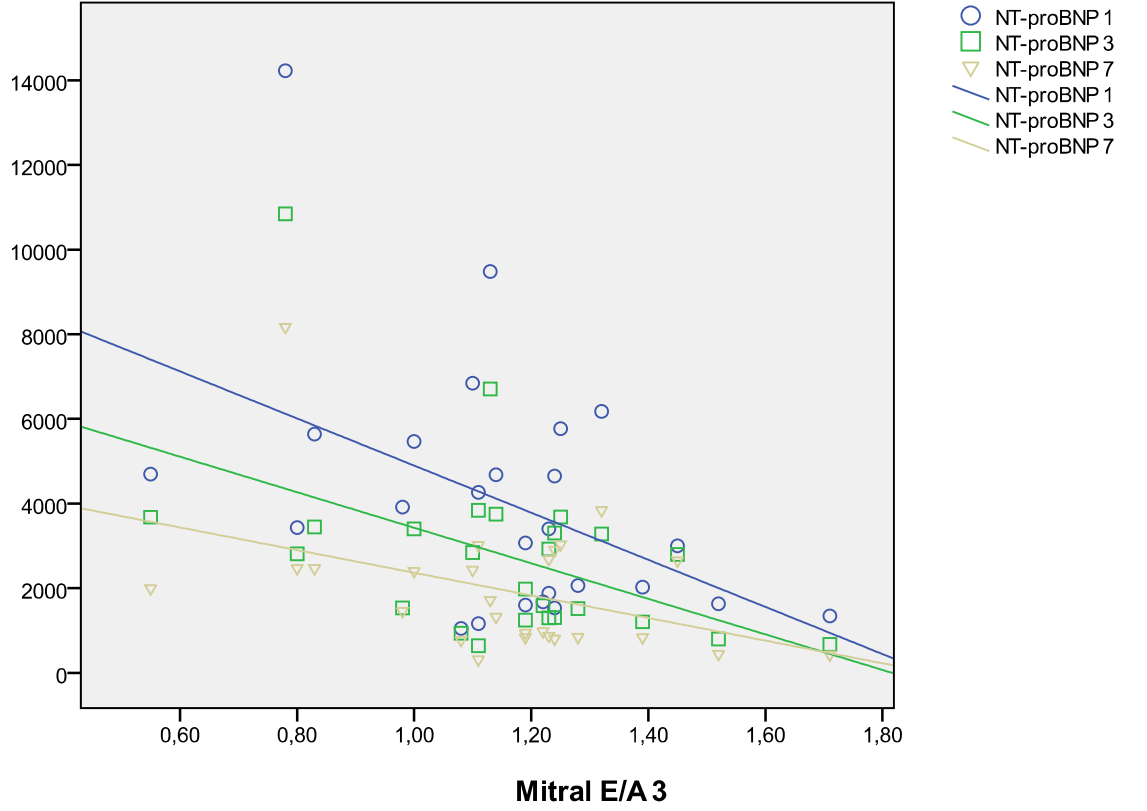
LVEDD:Sol ventrikül diyastol sonu çap, LVESD:Sol ventrikül sistol sonu çap, IVSd:interventriküler septum diyastol sonu çapı, LVPWd: Sol ventrikül arka duvar diyastol sonu kalınlık, EF:Ejeksiyon fraksiyonu, KF:Kısalma fraksiyonu, TY:Triküspit yetersizliği, LA:Sol atriyum

4.4.3.3 Yedinci Gün Bakılan EKO Parametreleri ile NT-proBNP Düzeylerinin İlişkisi

Yedinci gün bakılan EKO parametreleri ile NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde, mitral E/A₃ ile NT-proBNP ölçümleri arasında da negatif yönlü bir ilişki olduğu görüldü. Bu ilişki de 3. gün ölçülen NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel anlam içermekteydi (r=-0.423; p=0.033). (Grafik 8)

Grafik 8: NT-proBNP düzeyleri ile mitral E/A₃ arasındaki ilişki

NT-proBNP (pg/ml)



Bunun dışındaki parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
Hastaların yedinci gün değerlendirilen EKO sonuçları Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6:Hastaların üçüncü gün EKO parametreleri ile NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki

EKO parametreleri	NT-proBNP (korelasyon katsayısı)		
	1.gün	3.gün	7.gün
LVEDD ₃ (mm)	-0.149 (p=0.468)	-0.166 (p=0.417)	-0.009 (p=0.967)
LVESD ₃ (mm)	-0.193 (p=0.345)	-0.248 (p=0.223)	-0.002 (p=0.992)
IVSd ₃ (mm)	0.019 (p=0.926)	-0.030 (p=0.883)	0.048 (p=0.813)
LVPWd ₃ (mm)	0.147 (p=0.474)	0.098 (p=0.634)	0.280 (p=0.167)
EF ₃ (%)	0.40 (p=0.845)	0.60 (p=0.771)	-0.031 (p=0.882)
KF ₃ (%)	0.099 (p=0.629)	0.063 (p=0.76)	0.00 (p=0.999)
TY ₃ (cm/sn)	0.107 (p=0.604)	0.90 (p=0.661)	0.311 (p=0.122)
LA alanı ₃ (cm ²)	-0.301 (p=0.134)	-0.370 (p=0.063)	-0.066 (p=0.750)
Mitral-E ₃	-0.329 (p=0.101)	-0.247 (p=0.225)	-0.224 (p=0.272)
Mitral-A ₃	-0.047 (p=0.819)	0.093 (p=0.650)	0.034 (p=0.868)
Mitral E/A ₃	-0.384 (p=0.053)	-0.423' (p=0.032)	-0.245 (p=0.227)

LVEDD:Sol ventrikül diyastol sonu çap, LVESD:Sol ventrikül sistol sonu çap, IVSd:interventriküler septum diyastol sonu çapı, LVPWd: Sol ventrikül arka duvar diyastol sonu kalınlık, EF:Ejeksiyon fraksiyonu, KF:Kısalma fraksiyonu, TY:Triküspit yetersizliği, LA:Sol atriyum

4.5. Bebeklerin Gruplandırılması

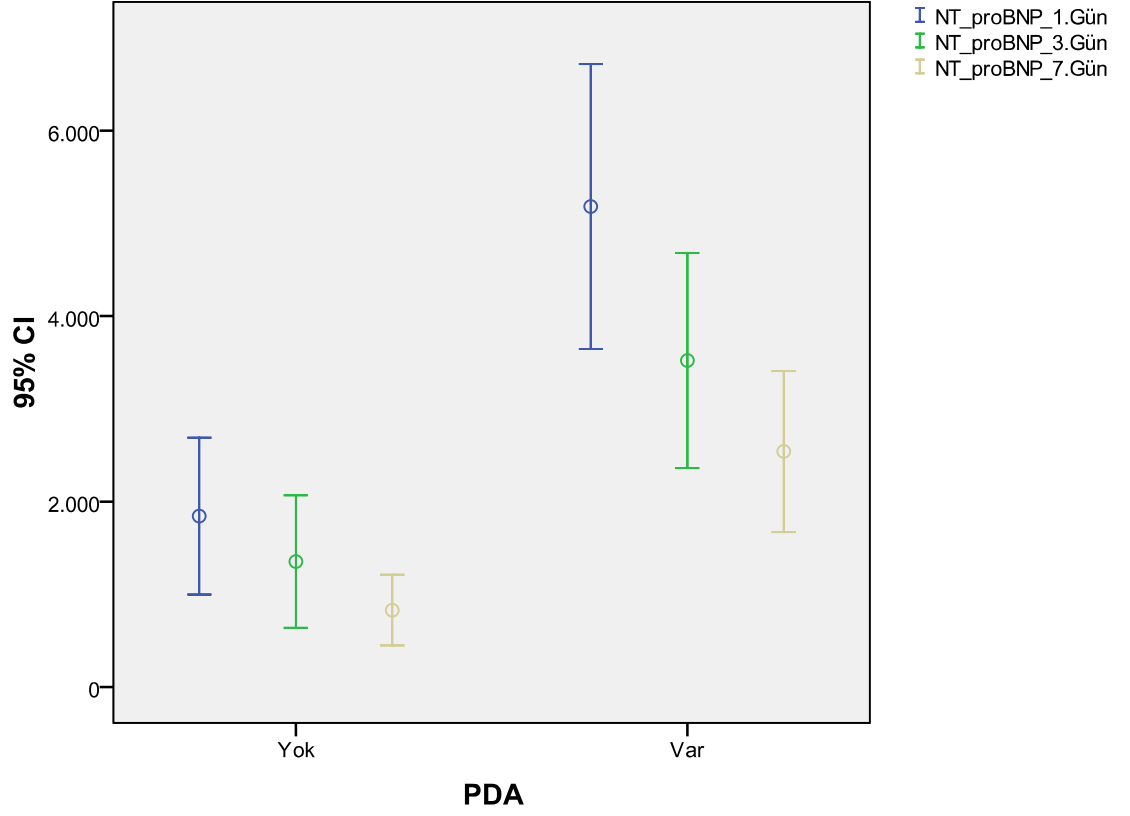
Hastalar PDA çaplarının boyutuna göre üç gruba ayrılarak incelendi.

4.5.1. Gruplandırma 1

Öncelikle PDA'sı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldı (Grafik 9). Hastaların 17'sinde (%65.4) PDA vardı. Dokuz hastada (%34.6) ise PDA saptanmadı. NT-proBNP düzeylerinin her üç günde de (1, 3 ve 7. gün) PDA olan grupta diğerlerine göre daha yüksek olduğu belirlendi. (Tablo 7)

Grafik 9: PDA ile NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki

NT-proBNP (pg/ml)



Tablo 7: PDA' sı olan ve olmayan hastalarda NT-proBNP düzeyleri

PDA	NT-proBNP Ortanca (%25-%75)		
	1.gün	3.gün	7.gün
Yok (n=9)	1600 (1254-1782)	1250 (736-14469)	806 (436-926)
Var (n=17)	4650 (3235-5971)	3284 (2390-3713)	2468 (1389-2959)
P	0.004	0.011	0.007

PDA'sı olan ve olmayan hastaların EKO parametreleri değerlendirildiğinde LVESD değerlerinin PDA olan hastalarda daha düşük olduğu saptandı. Ayrıca, PDA'sı olan bebeklerin TY oranlarının da fazla olduğu belirlendi. (Tablo 8)

Tablo 8: PDA'sı olan ve olmayan hastaların EKO parametrelerinin karşılaştırılması

EKO parametreleri	PDA		P
	Yok (n=9)	Var (n=17)	
LVEDD (mm)	11.1±1.9	9.6±2.1	0.088
LVESD (mm)	6.7±1.2	5.5±1.1	0.030
IVSd (mm)	2.8±0.8	2.8±0.8	0.968
LVPWd (mm)	2.9±0.8	3±0.8	0.616
EF (%)	75.6±6.7	78.9±5.4	0.209
KF (%)	42±4.9	43.4±5.5	0.526
TY(cm/sn)	1.8±0.2	2.2±0.6	0.013
LA alanı (cm ²)	1.0±0.3	0.9±0.4	0.346
Mitral-E	0.52±0.11	0.47±0.15	0.238
Mitral-A	0.41±0.08	0.40±0.11	0.440
Mitral E/A	1.27±0.21	1.17±0.25	0.831

LVEDD:Sol ventrikül diastol sonu çap, LVESD:Sol ventrikül sistol sonu çap, IVSd:interventriküler septum diastol sonu çapı, LVPWd: Sol ventrikül arka duvar diastol sonu kalınlık, EF:Ejeksiyon fraksiyonu, KF:Kısalma fraksiyonu, TY:Triküspit yetersizliği, LA:Sol atriyum

4.5.2 Gruplandırma 2

İkinci gruplandırmada; hastalar PDA'sı olmayanlar, küçük PDA'sı olanlar (PDA çapı< 1.5 mm) ve anlamlı PDA'sı olanlar (≥1.5 mm) diye kendi içerisinde üç gruba ayrıldı. Hastaların 9'unda (% 34.6) PDA saptanmadı, 8 hastada (%30.8) küçük PDA saptandı ve 9 hastada (% 34.6) ise anlamlı PDA vardı (Tablo 9).

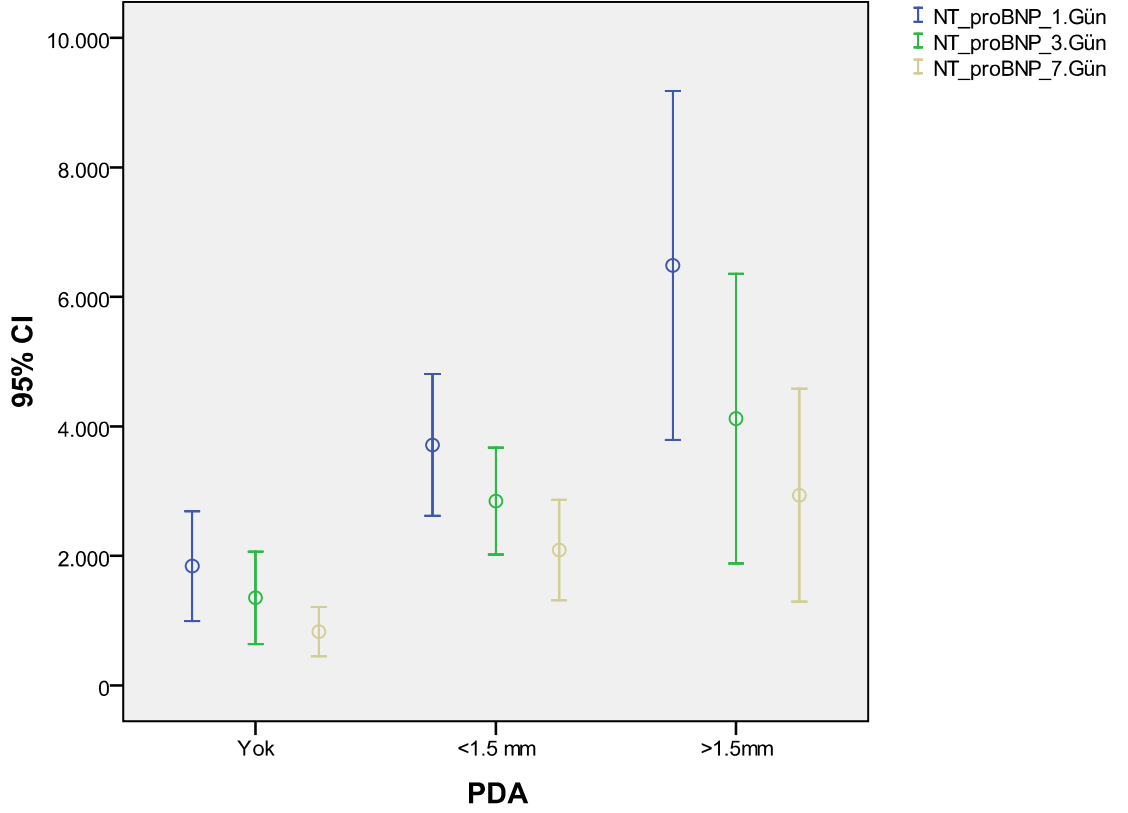
Tablo 9: Hastaların PDA çapına göre NT-proBNP düzeyleri

PDA	NT-proBNP Ortanca (%25-%75)		
	1.gün	3.gün	7.gün
Yok (n=9)	1600 (1254-1782)	1250 (736-1446)	806 (436-926)
<1.5 mm (n=8)	3831 (2296-4672)	3111 (1841-3672)	2561 (963-2846)
≥1.5 mm (n=9)	5769 (3674-8159)	3284 (2397-5192)	2435 (1583-3435)
P	0.001	0.017	0.013

Hastaların PDA çapı arttıkça her üç günde (1,3 ve7. gün) ölçülen NT-pro BNP düzeyleri de anlamlı olarak artıyordu. PDA olmayan grupta, her üç günde de NT-proBNP düzeyleri en düşük iken, anlamlı PDA olan grupta (≥ 1.5 mm) her üç ölçümde de NT-proBNP düzeyleri yüksekti. Yapılan çoklu karşılaştırma test sonuçlarına göre, bu farklılıkların sadece PDA olmayan grup ile anlamlı PDA'sı olan grup arasında istatistiksel açıdan değer taşıdığı belirlendi. (Grafik 10)

Grafik 10: PDA çapı ile NT-proBNP düzeylerinin ilişkisi

NT-proBNP (pg/ml)



Hastaların EKO parametreleri değerlendirildiğinde; PDA olmayan grupla küçük PDA'sı olan grup arasında LVESD değerleri farklı bulundu ($p=0.042$) (Tablo 10). Ayrıca, TY değerlerinde ise üçlü karşılaştırmada fark olmamasına rağmen, ikili karşılaştırmalarda PDA olmayan grupla anlamlı PDA'sı olan grup arasında anlamlı fark olduğu belirlendi ($p=0.043$).

Tablo 10: PDA çapı ile EKO parametrelerinin ilişkisi

EKO	PDA çapı			P
	Yok (n=9)	<1.5 mm (n=8)	≥1.5 mm (n=9)	
LVEDD (mm)	11.1±1.9	9.4±2.6	9.8±1.9	0.222
LVESD (mm)	6.7±1.2	5.1±1.4	5.9±0.9	0.042
IVSd (mm)	2.8±0.8	2.6±0.7	2.9±0.8	0.790
LVPWd (mm)	2.9±0.8	3±0.9	3.1±0.8	0.851
EF (%)	75.8±6.6	80.6±6.2	77.3±4.3	0.237
KF (%)	42±4.9	45.2±6.6	41.8±4.1	0.334
TY(cm/sn)	1.8±0.2	2±0.6	2.4±0.5	0.054
LA alanı (cm ²)	1±0.3	0.9±0.3	0.9±0.5	0.641
Mitral-E	0.52±0.11	0.53±0.15	0.42±0.14	0.178
Mitral-A	0.41±0.08	0.44±0.12	0.37±0.09	0.341
Mitral E/A	1.27±0.21	1.22±0.27	1.13±0.24	0.462

LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çap, LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çap, IVSd: interventriküler septum diyastol sonu çapı, LVPWd: Sol ventrikül arka duvar diyastol sonu kalınlık, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, KF: Kısalma fraksiyonu, TY: Triküspit yetersizliği, LA: Sol atriyum

4.5.3 Gruplandırma 3

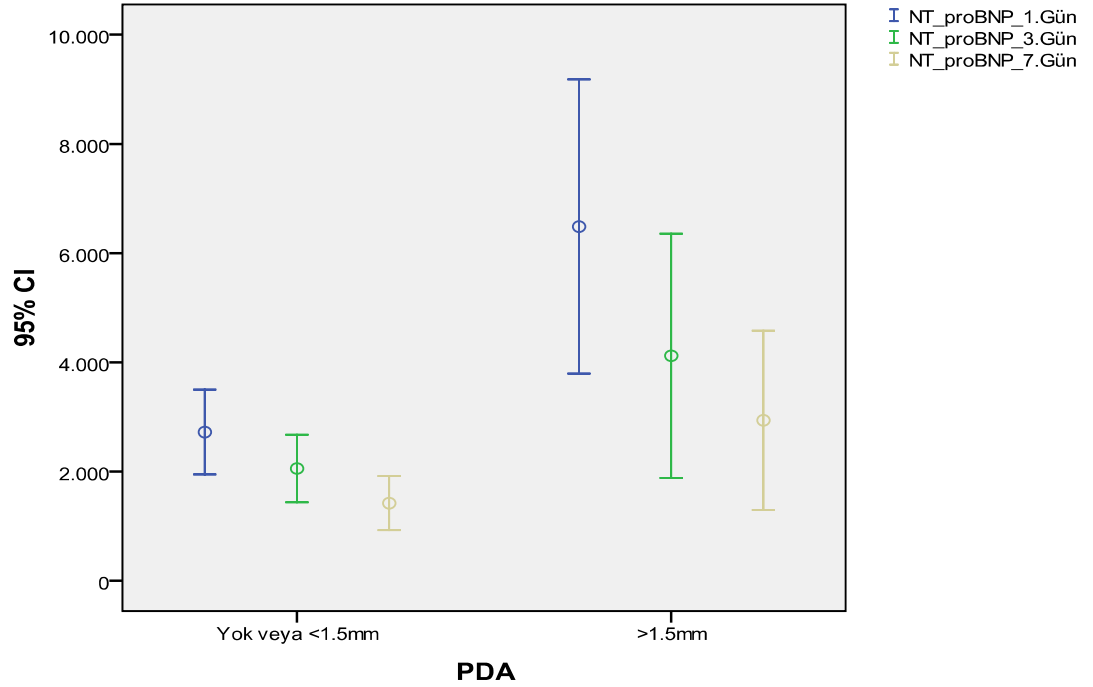
Hastalar PDA'sı olmayan veya küçük PDA'sı olanlar (<1.5 mm) ile anlamlı PDA'sı olanlar (≥1.5mm) diye iki alt gruba ayrılarak incelendi. Hastaların 17'si (% 65.4) ilk grupta, diğer 9 hasta (%34.6) ise anlamlı PDA grubunda incelendi. Anlamlı PDA grubunda her üç günde de NT-proBNP düzeylerinin diğerlerine göre yüksek olduğu belirlendi (Tablo 11, Grafik 11).

Tablo 11: PDA olmayan veya küçük PDA'sı (<1.5mm) olanlar ile anlamlı PDA'sı olan bebeklerin NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması

PDA	NT-proBNP Ortanca (%25-%75)		
	1.gün	3.gün	7.gün
Yok veya <1.5 mm (n=17)	2022 (1567-4456)	1522 (1072-3375)	869 (793-2561)
≥1.5 mm (n=9)	5769 (3674-8159)	3284 (2397-5192)	2435 (1583-3435)
P	0.001	0.017	0.019

Grafik 11: PDA olmayan veya küçük PDA'sı (<1.5mm) olanlar ile anlamlı PDA'sı olan bebeklerde NT-proBNP düzeyleri

NT-proBNP (pg/ml)



Hastaların EKO parametreleri değerlendirildiğinde; anlamlı PDA'sı olan grupta TY değerlerinin diğer gruba göre daha yüksek olduğu belirlendi. Diğer parametrelerde anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12: PDA olmayan veya küçük PDA'sı (<1.5mm) olanlar ile anlamlı PDA'sı olan bebeklerin EKO parametrelerinin karşılaştırılması

EKO parametreleri	PDA çapı		P
	Yok veya <1.5 mm (n=17)	≥1.5 mm (n=9)	
LVEDD (mm)	10.3±2.3	9.8±1.9	0.581
LVESD (mm)	5.9±1.5	5.9±0.9	0.924
IVSd (mm)	2.7±0.8	2.9±0.8	0.572
LVPWd (mm)	2.9±0.8	3.1±0.8	0.616
EF (%)	78±6.7	77.3±4.3	0.772
KF (%)	43.5±5.8	41.7±4.1	0.430
TY(cm/sn)	1.9±0.4	2.3±0.5	0.030
LA alanı(cm ²)	1.0±0.3	0.9±0.5	0.537
Mitral-E	0.53±0.13	0.42±0.14	0.061
Mitral-A	0.43±0.09	0.37±0.09	0.164
Mitral E/A	1.24±0.23	1.13±0.24	0.237

LVEDD:Sol ventrikül diyastol sonu çap, LVESD:Sol ventrikül sistol sonu çap, IVSd:interventriküler septum diyastol sonu çapı, LVPWd:Sol ventrikül arka duvar diyastol sonu kalınlık, EF:Ejeksiyon fraksiyonu, KF:Kısalma fraksiyonu, TY:Triküspit yetersizliği, LA:Sol atriyum

TARTIŞMA

DA, pulmoner arter ile dorsal aorta arasındaki köprüdür. Doğum sonrası duktusun kapanması ile pulmoner sistem ile sistemik dolaşım birbirinden ayrılır. Bu kapanma genellikle ilk gün, en geç de üç gün içerisinde olması beklenir. Eğer kapanma olmaz ise PDA oluşur ve aortadan pulmoner artere doğru şant gelişir.⁷

Kalp yetersizliğinde, ventrikül hacim ve/veya basınç fazlalığına bağlı ventriküler duvar gerilimine ikincil olarak BNP salgılanır. NT-proBNP'nin de benzer şekilde sol ventrikül disfonksiyonunda klinik tablonun şiddeti ile doğru orantılı olarak düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir. NT-proBNP ölçümü çocuklarda kalp yetersizliğinin erken tanısı, tedavisi, izlemi ve prognozu konusunda hızlı, ucuz ve kolay ulaşılabilen bir yöntem olarak görülmektedir.¹⁹¹ Ayrıca, yarılanma ömrünün BNP'ye göre daha uzun olması ve ventriküler fonksiyon bozukluğunda daha fazla salınması nedeniyle tercih edilmektedir. Bu çalışmada da prematüre bebeklerde PDA'nın değerlendirilmesinde NT-proBNP düzeyleri ile EKO parametreleri karşılaştırılmıştır.

NT-proBNP doğumdan sonraki ilk saatler içinde artmaya başlar. Ancak ilk gün sağlıklı çocuklarda da yüksek iken, ikinci günden sonra düşmeye başlar ve 3-4. günde sabitlenir. Bizim çalışmamızda da bunu destekler biçimde ilk gün ölçülen NT-proBNP düzeyleri diğer günlerden daha yüksek olarak saptandı. Sağlıklı yenidoğandaki bu ilk gün ile sonraki günler arasındaki NT-proBNP farkı, doğumda mevcut olan PDA'ya bağlı sol ventriküler basınç artışının PDA'nın fizyolojik olarak kapanmasıyla normale dönmesi olarak açıklanmaktadır.¹⁹² Sağlıklı çocuklarda yenidoğan dönemi dışında normal, BNP düzeyleri birbirine benzerdir.¹⁹⁰

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda BNP düzeylerinin kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiş ve bu sonuç da cinsiyet hormonlarına bağlanmıştır.¹⁹³ Çalışmamızda cinsiyet dağılımı eşitti ve her üç günde ölçülen NT-proBNP düzeyleri ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Benzer şekilde, Afif El-Khuffash ve arkadaşlarının 80 yenidoğan üzerinde yaptığı bir çalışmada da NT-proBNP düzeylerinin cinsiyetler arasında eşit dağıldığı belirtilmiştir.¹⁹⁴ Bu da cinsiyetler arası farklılığın NT-proBNP seviyelerini etkilemediği veya yenidoğan döneminden çok erişkin dönemde hormonların etkisi ile farklılığın oluşabileceğini düşündürmektedir.

Daha önce yapılan yenidoğan çalışmalarında NT-proBNP ile doğum ağırlığı farkı araştırılmamıştır. Ancak, 51 bebek üzerinde yapılan bir çalışmada 1000 gr'ın altındaki bebeklerin BNP düzeylerinin 1500 gr ve üzerindeki bebeklere göre daha yüksek olduğunu rapor edilmiştir.¹⁹⁵ Bizim çalışmamızda kilo ile NT-proBNP düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı. Ancak, PDA olmayan, küçük ve anlamlı PDA'sı olan gruplar arasında kilolar açısından da fark yoktu ve sadece iki hastanın ağırlığı 1000 gr altında olduğu için çok düşük doğum ağırlıkları ile ilgili bir karşılaştırma yapılamadı.

Erken doğan bebekler üzerinde yapılan çalışmalarda gebelik ve doğum haftasının NT-proBNP düzeyleri üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı gösterilmiştir.¹⁹⁶ Yine literatürde Graca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da 19 hastanın BNP düzeylerine bakılmış ve gebelik yaşı ile BNP düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır.¹⁸⁷ Buna karşın, Farombi-Oghuvbu ve arkadaşları gebelik yaşı ve birinci gündeki NT-proBNP düzeyi arasında zayıf da olsa negatif bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir.¹⁹⁷ Çalışma grubuna alınan 26 hastanın ortalama doğum haftası 31.2 ± 2.5 idi. Gebelik haftaları ile NT-proBNP düzeyleri arasında genel literatüre benzer şekilde anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Kalp hastalığı olan 1 ay-3 yaş arası 142 çocukta NT pro-BNP düzeyinin kalp hastalığı olmayan çocuklara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.¹⁹⁸ Eerola ve arkadaşları¹⁹⁹ yaptıkları çalışmada, volüm ve basınç yüklenmesi olan atriyal septal defekt ve PDA'lı hastalarda NT-proBNP düzeylerinin yüksek olduğunu göstermişlerdir. Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda BNP düzeylerinin arttığı bilinmektedir.²⁰⁰ Genellikle sol ventrikül doluş basıncı ve ardyük artışı sonrası primer olarak ventrikülde sentezlenen BNP'nin sadece sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunda değil, değişik derecelerde sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğunda da arttığı saptanmıştır. Ancak bizim hastalarımızda her üç günde de yapılan EKO ölçümlerinde herhangi bir sistolik fonksiyon bozukluğu saptanmadı. Diğer yandan benzer şekilde diyastolik fonksiyon bozukluğunda da BNP düzeylerinin arttığı gösterilmiştir.²⁰⁰ Hatta, Lang ve arkadaşları sistolik fonksiyonları korunmuş izole diyastolik disfonksiyonu veya sol ventrikül hipertrofisi olanlarda BNP'nin önemli derecede arttığını bildirmişlerdir.^{201,202} BNP artışındaki bu farklılıklar muhtemelen değişik derecelerde artan sol ventrikül diyastol sonu basıncına bağlı olarak sol ventrikül duvar stresinin artışına bağlıdır. Bizim çalışmamızda da sol ventrikül diyastolik

fonsiyonları değerlendirilmiş ve birinci ve üçüncü gün ölçülen Mitral-E oranları ile NT-proBNP düzeyleri arasında negatif yönlü bir ilişki saptanmıştır. Ancak, Mitral-E ile kilo arasında pozitif yönlü bir ilişki olduğundan, düşük ağırlıklı bebeklerde Mitral-E değerlerinin de düşük olması nedeniyle böyle bir ilişki saptanmış olabileceği düşünüldü. Bu nedenle Mitral-E değerlerindeki değişikliğin NT-proBNP düzeylerinden çok ağırlık ile bağıntılı olabileceği düşünüldü. Öte yandan, çalışmamızda yedinci gün bakılan mitral E/A oranları ile NT-proBNP düzeyleri arasında pozitif yönlü ilişki saptandı. Mitral E/A oranlarının artışı restriktif bir bozukluğa işaret etmektedir. Krishnaswamy ve arkadaşları ise BNP düzeyinin diyastolik fonksiyon bozukluklarının tipine bağlı olarak arttığını belirtmişlerdir.²⁰⁰ En fazla artışında restriktif tipte meydana geldiğini söylemişlerdir. Ancak, bizim hastalarımızın hem prematür olması hem de kontrol grubunun olmaması ve sadece NT-proBNP düzeylerinin en düşük olduğu yedinci günde böyle bir ilişkinin saptanması nedeniyle bu verinin diyastolik fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi olamayacağı düşünüldü.

PDA'da klasik olarak sol ventrikül ve LA çaplarının arttığı bilinmektedir. Ancak, bizim çalışmamızda bunun aksine LA alanı ile NT-proBNP ölçümleri arasında negatif yönlü bir ilişki olduğu görüldü. Bu ilişki de 1. ve 3. gün ölçülen NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel anlam içermekteydi. NT-proBNP düzeyleri düşük olan bebeklerin LA alanlarının da küçük olduğu belirlendi. Bu sonuçların beklenenin tam aksi yönde olması hastaların LA alanları ile ağırlıkları arasında doğrusal bir ilişki saptanması ile açıklanabilir. Daha çok PDA beklenen küçük bebeklerde ağırlık azaldıkça buna bağlı olarak LA alanında azalma meydana gelmektedir. Bu da ters ilişkiyi açıklamaktadır.

TY ölçümleri sağ ventrikül ve dolaylı olarak pulmoner arter basıncını gösteren önemli bir EKO bulgusudur. Çalışmamızda PDA'sı olan bebeklerin TY oranlarının da fazla olduğu belirlendi. Literatürde bu yönde bir bulguya rastlanmadı. Bu sonuç belki de PDA'sı olan bebeklerin daha prematür olması ve pulmoner vasküler dirençlerinin daha yüksek olması ile açıklanabilir. Ancak, bu konuda daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

PDA'nın çapı ile BNP arasında önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir.²⁰³ Oghuvbu ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada PDA çapı arttıkça NT-proBNP düzeylerinde de artma olduğunu göstermişlerdir.²⁰⁴ Holmström ve arkadaşları²⁰⁵ da benzer şekilde PDA tanımlanan ve şant miktarı fazla 55 prematüre bebekte

BNP ve NT-proANP düzeylerinde artış olduğunu belirtmişlerdi. Bizim çalışmamızda da literatüre paralel olarak hastaların PDA çapı arttıkça her üç günde (1,3 ve7. gün) ölçülen NT-proBNP düzeyleri de anlamlı olarak artıyordu. PDA olmayan grupta, her üç günde de NT-proBNP düzeyleri düşük iken, anlamlı PDA olan grupta (≥ 1.5 mm) her üç ölçümde de NT-proBNP düzeyleri diğer gruplara göre daha yüksekti. Bu farklılıkların sadece PDA olmayan grup ile anlamlı PDA'sı olan grup arasında istatistiksel açıdan değer taşıdığı belirlendi. Hastalar PDA'sı olmayan veya küçük PDA'sı olanlar (< 1.5 mm) ile anlamlı PDA'sı olanlar (≥ 1.5 mm) şeklinde iki alt gruba ayrılarak incelendiğinde; anlamlı PDA grubunda her üç günde de NT-proBNP düzeylerinin diğerlerine göre yüksek olduğu belirlendi. PDA çapı ve anlamlı PDA ile NT-proBNP düzeylerinin kuvvetli ilişkisi ileride, prematürelere için cut-off değerleri oluşturulduktan sonra, bu peptid düzeylerinin EKO yapılamayan yerlerde veya EKO'ya destek olabileceğini öngörmektedir. Ayrıca, NT-proBNP düzeylerinin PDA'lı hastaların izleminde de kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, NT-proBNP düzeylerinin PDA çapı arttıkça artması ve özellikle hemodinamik anlamlı PDA grubunda yüksek olması NT-proBNP düzeylerinin anlamlı PDA'ların ayırımında kullanılabileceğini düşündürmektedir, ancak daha geniş hasta serileri ile yapılacak çalışmalarla bu bulguların desteklenmesi gerekmektedir.

SONUÇLAR

Çalışmamıza 26 erken doğan bebek alındı. Bunların 9'unda PDA saptanmadı, 8'inde PDA çapı $<1,5$ mm, 9'unda PDA çapı $\geq 1,5$ mm olarak ölçüldü. 26 Hastanın 13'ü kız 13'ü erkeklerden oluşmaktaydı. Tüm hastalardan 1,3 ve 7. günlerinde NT-proBNP düzeyleri çalışıldı. Her hastaya 1,3 ve 7. günlerinde EKO uygulandı.

- 1- Çalışmaya alınan hastaların NT pro-BNP düzeyleri ile cinsiyet, gebelik haftası ve doğum kiloları arasında ilişki saptanmamıştır.
- 2- İlk gün bakılan EKO parametreleri ve NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde, TY ile NT-proBNP ölçümleri arasında pozitif yönlü, mitral E ve LA alanı ile NT-proBNP ölçümleri arasında ise negatif yönlü bir ilişki olduğu görüldü.
- 3- Üçüncü gün bakılan EKO parametrelerinde de mitral-E ve LA alanı ile NT-proBNP ölçümleri arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğu görüldü
- 4- Yedinci gün bakılan EKO parametreleri ve NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında mitral E/A ile NT-proBNP düzeyleri arasında negatif yönlü bir ilişki görüldü.
- 5- Duktus çapı arttıkça hastaların TY değerlerinin artmış olduğu görüldü.
- 6- Anlamli PDA'sı olan grupta TY değerlerinin PDA'sı olmayan veya küçük PDA'sı olan gruba göre daha yüksek olduğu belirlendi.
- 7- Hastaların PDA çapı arttıkça her üç günde de ölçülen NT-pro BNP düzeylerinde anlamli artış olduğu görüldü.
- 8- NT-proBNP düzeylerinin PDA çapı arttıkça artması ve özellikle hemodinamik anlamli PDA grubunda yüksek olması EKO yapılamayan merkezlerde NT-proBNP düzeylerinin anlamli PDA'ların ayırımında ve izleminde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Michael FF, Yeager SB, Weinding SN. The Newborn Infant. Cardiac Diseases in Avery's Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn, 6th edition, ed: MacDonald M.G, Mullett M.D, Seshia M.M.K Lipinncott Williams & Wilkins, Philedelphia; 2005:688-690.
- 2- Fanaroff A. Avroy. The Cardiovascular System. Principles of Neonatal Cardiovascular Hemodynamics in Neonatal Perinatal Medicine 7th edition, ed:Kenneth G. Zahka, Mosby; 2002:1138-1140.
- 3- Chiruvolu A, Jaleel MA. Pathophysiology of patent ductus arteriosus in premature neonates. Early Human Development 2009; 85:143-6.
- 4- McCurnin D, Seidner S, Chang LY, Waleh N, Ikegami M, Petershack J, Yoder B, Giavedoni L, Albertine KH, Dahl MJ, Wang ZM, Clyman RI. Ibuprofen-induced Patent ductus arteriosus closure: physiologic, histologic, and biochemical effects on the premature lung. Pediatrics 2008; 121:945-56.
- 5- Czernik C et al. B-type Natriuretic Peptide to predict Ductus Intervention in infants < 28 Weeks. Pediatr Res 2008; 64:286-90.
- 6- Hammerman C, Shchors I, Schimmel MS, Bromiker R, Kaplan M, Nir A. N-terminal-Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Premature Patent Ductus Arteriosus: A Physiologic Biomarker, But Is It a Clinical Tool?. Pediatr Cardiol 2010;3:62-5.
- 7- Benson LN, Cowan KN. The arterial duct: its persistence and its patency. In Paediatric Cardiology second edition, ed: Anderson RH, Baker EJ, Macartney FJ, Rigby ML, Shinebourne EA, Tynan M. Churchill Livingstone, London;2002:1405-1459.
- 8- 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.
- 9- Drayton MR, Skidmore R. Ductus arteriosus blood flow during first 48 hours of life. Arch Dis Child 1987; 62:1030-4.
- 10- Heymann MA, Rudolph AM. Control of the ductus arteriosus. Physiol Rev 1975; 55:62-78.

- 11- 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.
- 12- Coceani F. Ductus arteriosus: Involvement of the sarcolemmal cytochrome P450 in O₂ constriction. *Can J Physiol Pharmacol* 1989; 67:1448-50.
- 13- 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.
- 14- Coceani F: Control of the ductus arteriosus: a new function for cytochrome P450, endothelin and nitric oxide. *Biochem Pharmacol* 1994; 48:1315-18.
- 15- 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.
- 16- Crichton CA, Smith GC, Smith GL. Alpha-Toxin-permeabilised rabbit fetal ductus arteriosus is more sensitive to Ca²⁺ than aorta or main pulmonary artery. *Cardiovasc Res* 1997;33:223–9.
- 17- Thorburn GD. The placenta, PGE₂ and parturition. *Advances in perinatal medicine*. ed: Sakamoto SYT. Amsterdam; 1992:63–73.
- 18- 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.
- 19- Fox JJ. Role of nitric oxide and cGMP system in regulation of ductus arteriosus tone in ovine fetus. *Am J Physiol* 1996; 271:2638–45 .
- 20- Clyman RI 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.
- 21- Momma K, Toyono M. The role of nitric oxide in dilating the fetal ductus arteriosus in rats. *Pediatr Res* 1999;46:311–5.
- 22- Clyman RI. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. *Biol Neonate* 2006;89:330–5.
- 23- Clyman RI. Effects of antenatal glucocorticoid administration on ductus arteriosus of preterm lambs. *Am J Physiol* 1981;241:415–20.

- 24- 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.
- 25- Clyman RI. The Patent Ductus Arteriosus in the Premature Infant in *Avery's Disease of the Newborn*, 8th edition, ed: Taeusch W, Ballard R, Gleason C. Elsevier Saunders, Philadelphia; 2005:816-823.
- 26- Silver MM, Freedom RM, Silver MD, Olley PM. The morphology of the human newborn ductus arteriosus: a reappraisal of its structure and closure with special reference to prostaglandin E1 therapy. *Hum Pathol* 1981;12:1123–36.
- 27- Zhu L, Dagher E, Johnson DJ, Bedell-Hogan D, Keeley FW, et al. A developmentally regulated program restricting insolubilization of elastin and formation of laminae in the fetal lamb ductus arteriosus. *Lab Invest* 1993;68:321–31.
- 28- Clyman RI, Seidner SR, Kajino H, Roman C, Koch CJ, et al. VEGF regulates remodeling during permanent anatomic closure of the ductus arteriosus. *Am J Physiol* 2002;282:199–206.
- 29- Seidner SR 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.
- 30- Gittenberger-de-Groot AC, Strengers JLM, Mentink M, Poelmann RE, Patterson DF. Histologic studies on normal and persistent ductus arteriosus in the dog. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:394-404.
- 31- Hermes-DeSantis ER, Clyman RI. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. *J Perinatol* 2006;26:14-18.
- 32- Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates. *Indian J Pediatr* 2008;75:277-80.
- 33- Cassady G, Crouse DT, Kirklin JW, Strange MJ, Joiner CH, 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.
- 34- Ikegami M, Jacobs H, Jobe A. Surfactant function in respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1983;102:443–7.

- 35- Cotton RB, Stahlman MT, Bender HW, Graham TP, Catterton WZ, et al. Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. *J Pediatr* 1978;93:647–51.
- 36- Brown ER. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia in infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1979;95:865–6.
- 37- Mullins CE, Pagotto L. Patent ductus arteriosus. In *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*, ed: Garson AJ, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1998:1181-1197.
- 38- Mitchel S, Korones S, Berendes H. Congenital Heart Disease in 56,109 births: incidence and naturel history. *Circulation* 1971;43:323-332.
- 39- Siassi B, Blanco C, Cabal LA, Coran AG. Incidence and clinical features of patent ductus arteriosus in low-birthweight infants: a prospective analysis of 150 consecutively born infants. *Pediatrics* 1976;57:347-351.
- 40- Nora JJ, Nora AH. Update on counselling the family with first degree relative with a congenital heart defect. *Am J Med Genet* 1988;29:137-142.
- 41- Nora JJ. Multifactorial inheritance hypothesis for the etiology of congenital heart disease: the genetic-environmental interaction. *Circulation* 1968; 38:604-617.
- 42- Kalis NN et al. Factors influencing successful closure with indomethacin of the patent ductus arteriosus in premature infants. *Cardiovasc J S Afr* 2001;12:268-72.
- 43- Hammerman C et al. Indomethacin tocolysis increase postnatal patent ductus arteriosus severity. *Pediatrics* 1998;102:56.
- 44- Satoda M et al. Char syndrome, an inherited disorder with patent ductus arteriosus, maps to chromosome 6p12-p21. *Circulation* 1999; 99:3036-42.
- 45- Mani A et al. Finding genetic contributions to sporadic disease: a recessive locus at 12q24 commonly contributes to patent ductus arteriosus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:15054-9.
- 46- Mani A et al. Syndromic patent ductus arteriosus:evidence for haploinsufficient TFAP2B mutations and identification of a linked sleep disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:2975-9.
- 47- Issekutz KA, Graham JM Jr, Prasad C, Smith IM, Blake KD. An epidemiological analysis of CHARGE syndrome: preliminary results from a Canadian study. *Am J Med Genet A* 2005;133:309-17.

- 48- Zhu L et al. Mutations in myosin heavy chain 11 cause a syndrome associating thoracic aort aneurysm/aortic dissection and patent ductus arteriosus. *Nat Genet.* 2006 38:343-9.
- 49- Zhu L, Bonnet D, BouSSION M, Védie B, Sidi D, Jeunemaitre X. Investigation of MYH11 gene in sporadic patients with an isolated persistently patent arterial duct. *Cardiol Young* 2007;17:666-672.
- 50- Khau Van Kien P, Wolf JE, Mathieu F, Zhu L, Salve N, Lalande A, Bonnet C, Lesca G, Plauchu H, Dellinger A, Nivelon-Chevallier A, Brunotte F, Jeunemaitre X. Familial thoracic aortic aneurysm/ dissection with patent ductus arteriosus: genetic arguments for a particular pathophysiological entity. *Eur J Hum Genet* 2004;12:173-180.
- 51- Khau Van Kein P, Mathieu F, Zhu L, Lalande A, Betard C, Lathrop M, Brunotte F Wolf J, Jeunemaitre X. Mapping of Familial Thoracic Aortic Aneurysm/Dissection With Patent Ductus Arteriosus to 16p12.2-p13.13. *Circulation* 2005;112:200-206.
- 52- Zhu W, Yong L, Yan L, Dao J, Li S. Maternal and offspring MTHFR gene C677T polymorphism as predictors of congenital atrial septal defect and patent ductus arteriosus. *Mol Hum Reprod* 2006;12:51-54.
- 53- Dagle JM et al. Determination of genetic predisposition to patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics* 2009;123:1116-23.
- 54- Zhang B et al. NF-KappaB2 mutation targets TRAF1 to induce lymphomagenesis. *Blood* 2007;110:743-51.
- 55- Oyoshi MK et al. TRAF1 regulates recruitment of lymphocytes and, to a lesser extent, neutrophils, myeloid dendritic cells and monocytes to the lung airways following lipopolysaccharide inhalatio. *Immunology* 2007; 120:303-14.
- 56- Schneider DJ et al. Patent ductus arteriosus. *Circulation* 2006;114:1873-82.
- 57- Heyman MA. Patent ductus arteriosus Moss Heart Disease in Infants, Children and Adolescents. 4th edition.ed: Adams FH, Emmanouilides GC, Riemenschneider TA , Baltimore; 1989:209
- 58- Rudolph AM, Scarpelli EM, Golinko RJ et all. Hemodynamic basis for clinical manifestation s of patent ductus arteriozus. *Am Heart J* 1964; 68:447-58.

- 59- Jan SL et al. Prediction of ductus arteriosus closure by neonatal screening echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2004;20:349-56.
- 60- Smallhorne JF, Huhta JC , Anderson RH, Macartney FJ. Suprasternal cross-sectioneal echocardiography is assessment of patent ductus arteriosus. *Br Heart J* 1982;48:321-30.
- 61- Snider A, Serwer G, Ritter S. Echocardiographic Evaluation of the Postoperative Patient. *Echocardiography in Pediatric Heart Disease*. 2nd edition. Ed: Snider A, Serwer G, Ritter S. St. Louis, MO, USA: Mosby; 1997:452-459.
- 62- Snider AR. Two-dimensional and Doppler echocardiographic evaluation of heart disease in the neonate and fetus. *Clinics in Perinatology*, Philadelphia, London 1988;15:523-65.
- 63- O'Rourke DJ et al. Patent ductus arteriosus evaluation by serial echocardiography in preterm infants. *Acta Paediatrica*. 2008; 97(5):574-78.
- 64- Skelton R, Evans N, Smythe J. A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *J Pediatr Child Health* 1994;30:406-11.
- 65- Alagarsamy S et al. Comparison of clinical criteria with echocardiographic findings in diagnosing PDA in preterm infants. *J Perinat Med* 2005;33:161-4.
- 66- Evans N. Echocardiography on neonatal intensive care units in Australia and New Zealand. *J Paediatr Child Health* 2000;36:169-71.
- 67- Krichenko A, Benson L, Burrows P, Moes C, McLaughlin P, Freedom R. Angiographic classification of the isolated, persistently patent ductus arteriosus and implications for percutaneous catheter occlusion. *Am J Cardiol* 1989;63:877-879.
- 68- Bernstein D. The Cardiovascular System, Patent Ductus Arteriosus in *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th edition, ed: Behrman R.E, Saunders, Philadelphia; 2004:1510-1512.
- 69- Shaver JA, Leonard JJ, Leon DF. Examination of the Heart, Part IV, Auscultation of the Heart. Dallas, American Heart Association;1990:55
- 70- Ellison RC et al. Evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 1983;71:364-72.

- 71- Ömeroğlu RE. Yenidoğanda duktus arteriosus açıklığı, Neonatoloji, ed: Dağoğlu T., Ovalı F., Nobel Tıp Kitabevi; 2000:405-408.
- 72- Park MK. Left-to-Right Shunt Lesions. Pediatric Cardiology for Practitioners. 4th edition. St. Louis, MO, USA: Mosby; 2002:141-144
- 73- Gonzalez A. et al. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. J Pediatr 1996;128:470-8.
- 74- Korhonen P et al. Frequency and risk factors in bronchopulmonary dysplasia in a cohort of very low birth weight infants. Early Hum Dev 1999;54:245-58.
- 75- Milner ME, De la Monte SM, Moore GW, Hutchins GM. Risk factors for developing and dying from necrotizing enterocolitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1986;5:359-64.
- 76- Limperopoulos C et al. Cerebellar hemorrhage in the preterm infant:ultrasonographic findings and risk factors. Pediatrics 2005;116:717-24.
- 77- Malviya M, Ohlsson A, Shah S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev, 2003:CD003951.
- 78- Hoellering AB, Cooke L. The Management of patent ductus arteriosus in Australia and New Zealand. J Paediatr Child Health 2009;45:204-9.
- 79- Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. Semin Neoantol 2001;6:63-73.
- 80- Laughon MM et al. Patency of the ductus arteriosus in the premature infant: is it pathologic? Should it be treated? Curr.Opin Pediat 2004;16:146-51.
- 81- Clyman RI. Recommendation for the postnatal use of indomethacin:an analysis of four separate treatment strategies.J.Pediatr 1996;128:601-97.
- 82- Clyman RI et al. Effects of antenatal glucocorticoid administration on ductus arteriosus in preterm lambs. Am.J.Physiol 1981;241;415-20.
- 83- Nelson RJ, Thibeault DW, Emmanouilides GC, Lippman M. Improving the results of ligation of patent ductus arteriosus in small preterm infants. J Thorac Cardiovasc Surg 1976;71:169-78.

- 84- Merritt AT, Harris P, Roghmann K, et al. Early closure of the patent ductus arteriosus in very low-birth-weight infants: a controlled trial. *J Pediatr* 1981;99:281-6.
- 85- Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, Pitlik PT, Kirkpatrick SE. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant *N Engl Jmed* 1976;295:526-529.
- 86- Moser M et al. Enhanced apoptotic cell death of renal epithelial cells in mice lacking transcription factor AP-2beta. *Genes Dev* 1997;11:1938-48.
- 87- Ohlsson A et al. The effect of indometazin on cerebral blood velocities in very-low birth weight neonates with patent ductus arteriosus. *Dev.Pharmacol. Ther* 1993;20:100-6.
- 88- Herrer C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indometazin for the treatment of patent duktus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18:CD003480.
- 89- Weiss H, Cooper B, Brook M, Schlueter M, Clyman R. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. *J Pediatr* 1995;127:466-471.
- 90- Danilowicz D, Rudolph AM, Hoffman JI. Delayed closure of the ductus arteriosus in premature infants. *Pediatrics* 1966;37:74-78.
- 91- Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K, Langhendries JP. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000; 343:674-81.
- 92- Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane database of systematic rev* 2007;18:CD003480.
- 93- Sekar KC, Corff KE. Treatment of patent ductus arteriosus: indomethacin or ibuprofen? *J Perinatol* 2008;28:60-62.
- 94- Ohlsson A et al. The effect of indometazin on cerebral blood velocities in very-low birth weight neonates with patent duktus arteriosus. *Dev Pharmacol Ther* 1993;20:100-6.
- 95- Seyberth HW, Rascher W, Hackenthal R, Wille L. Effect of prolonged indomethacin therapy on renal function and selected vasoactive hormones

- in very low birth weight infants with symptomatic ductus arteriosus. *J Pediatr* 1983;103:979-84.
- 96- Meyers RL, Alpan G, Lin E, Clyman RI. Patent ductus arteriosus, indomethacin, and intestinal distension: effects on intestinal blood flow and oxygen consumption. *Pediatr Res* 1991;29:569-74.
- 97- Su BH et al. Comparison of ibuprofen and indomethacin for early-targeted treatment of patent ductus arteriosus in extremely premature infants: a randomized controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93:94-9.
- 98- Çil E. Yenidoğan ve prematürelde patent duktus arteriosus ve tedavisi. Derleme. *Güncel Pediatri* 200;4:69-71
- 99- Ohlsson A, Bottu J, Govan J, Ryan ML, Fong K, Myhr T. The effect of indomethacin on cerebral blood flow velocities in very low birth weight neonates with patent ductus arteriosus. *Dev Pharmacol Ther* 1993;20:100-6.
- 100- Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;19:CD003481.
- 101- Ahlfors CE. Effect of ibuprofen on bilirubin-albumin binding. *J Pediatr* 2004;144:386-388.
- 102- Chemtob S et al. Prostanoids determine the range of cerebral blood flow autoregulation of newborn piglets. *Stroke* 1990;21:777-84.
- 103- Tometzki A, Chan K, De Giovanni J, Houston A, Martin R, Redel D, Redington A, Rigby M, Wright J, Wilson N. Total UK multi-centre experience with a novel arterial occlusion device (Duct Occlud pfm). *Heart* 1996;76:520-4.
- 104- Ali Khan MA, al Yousef S, Mullins CE, Sawyer W. Experience with 205 procedures of transcatheter closure of ductus arteriosus in 182 patients, with special reference to residual shunts and long-term follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:1721-7.
- 105- Koch A, Hofbeck M, Buheitel G, Gerling S, Rauch R, Singer H. Advances in interventional occlusion of persistent ductus arteriosus: comparison of results using different occlusion devices. *Z Kardiol* 2001; 90:120-6.

- 106- Palder SB, Schwartz MZ, Tyson KR, Marr CC. Management of patent ductus arteriosus: a comparison of operative v pharmacologic treatment. *J Pediatr Surg* 1987;22:1171-74.
- 107- Kabra NS et al. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the trial of indometazin prophylaxis in preterms. *J Pediatr* 2007;150:229-34.
- 108- Doyle LW. Outcome at 5 years of age of children 23 to 27 weeks gestation: refining the prognosis. *Pediatrics* 2001;108:134-41.
- 109- Chorne N et al. Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. *Pediatr* 2007;119:1165-74.
- 110- Hsiao CC, Wung JT, Tsao LY, Chang WC. Early or Late Surgical Ligation of Medical Refractory Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants. *J Formos Med Assoc* 2009;108:72-7.
- 111- Niinikoski H, Alanen M, Parvinen T, Aantaa R, Ekblad H, Kero P. Surgical closure of patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Surg Int* 2001;17:338-41.
- 112- Lee LC, Tillett A, Tulloh R, Yates R, Kelsall W. Outcome following patent ductus arteriosus ligation in premature infants: a retrospective cohort analysis. *BMC Pediatr* 2006;6:15-21.
- 113- Brooks JM et al. Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? The Western Australia experience of conservative management. *Arch Dis Child* 2005;90:235-9.
- 114- Laborde F, Folliguet T, Etienne P, Carbognani D, Batisse A, Petrie J. Video-thoracoscopic surgical interruption of patent ductus arteriosus. Routine experience in 332 pediatric cases. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1997; 11:1052-55.
- 115- Espino-Vela J, Cardenas N, Cruz R. Patent ductus arteriosus with special reference to patients with pulmonary hypertension. *Circulation* 1968;38:45-60.
- 116- Pass R, Hijazi Z, Hsu D, Lewis V, Hellenbrand W. Multicenter USA Amplatzer patent ductus arteriosus occlusion device trial: initial and one-year results. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:513-19.

- 117- Tometzki AJ, Arnold R, Peart I, Sreeram N, Abdulhamed J, Goodman M, Patel R, Kitchiner D, Bu'Lock F, Walsh K. Transcatheter occlusion of the patent ductus arteriosus with Cook detachable coils. *Heart* 1996;76:531-35.
- 118- Mavroudis C, Backer CL, Gevitz M. Forty-six years of patent ductus arteriosus division at Children's Memorial Hospital of Chicago: standards for comparison. *Ann Surg* 1994;220:402-10.
- 119- Wieczorek, SJ, Wu, AH, Christenson, R, et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation. *Am Heart J* 2002;144:834-9.
- 120- Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Eng J Med* 1998;339:321-8
- 121- Christian H. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *European Journal Heart Failure* 2004;6:257-60.
- 122- Takemura G, Fujifara H, Horike K et al. Ventricular expression of atrial natriuretic polypeptide and its relations with the hemodynamics and histology in dilated human hearts. *Circulation* 1989;80:1137-47.
- 123- Stein BC, Levine RI. Natriuretic peptides: Physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998 ; 135:914-23.
- 124- Talwar S, Downie PF, Ng LL, Squire IB. Towards a blood test for heart failure: The potential use of circulating natriuretic peptides. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:15-20.
- 125- Curry FR. Atrial natriuretic peptide: an essential physiological regulator of transvascular fluid, protein transport, and plasma volume. *J Clin Invest* 2005;115:1458-61
- 126- De Lean A, Racz K. Specific receptor-mediated inhibition by synthetic atrial natriuretic factor of hormone stimulated steroidogenesis in cultured bovine adrenal cells. *Endocrinology* 1984;115:1636-8.
- 127- San A, Selçuk NY. Atrial Natriüretik Peptid. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1993;1:1-6.
- 128- Mendel R, Plefler I, Ortola F. Plasma atrial natriuretic peptide (ANP) is elevated in rats with myocardial infarction and failure independent of sodium intact. *Kidney Int* 1987;31:2709-11.

- 129- Ackermann M. Atrial natriuretic peptide localization in the Human Heart. *JAMA* 1986;256:1048.
- 130- Miller W, Edwards B, Zimmerman R. Dissociation between atrial natriuretic factor and renal sodium excretion in response to tachycardia in the dog. *Kidney Int* 1987;31:280-281.
- 131- Lerman A et al. Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left-ventricular dysfunction. *Lancet* 1993; 341:1105-9.
- 132- Elsner, D, Muntze, A, Kromer, EP, Riegger, GA. Effectiveness of endopeptidase inhibition (candoxtril) in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992;70:494-8.
- 133- Wilkins, MR, Unwin, RJ, Kenny, AJ. Endopeptidase-24.11 and its inhibitors: Potential therapeutic agents for edematous disorders and hypertension. *Kidney Int* 1993;43:273-85
- 134- Motwani, JG, McAlpine, H, Kennedy, N, Struthers, AD. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-converting-enzyme inhibition after myocardial infarction. *Lancet* 1993;341:1109-13
- 135- Sudoh T et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332:78-81.
- 136- Ralph L. da Graca et al. Longitudinal changes of brain-type natriuretic peptide in preterm neonates. *Pediatrics* 2006;117:2183-89.
- 137- Hama N, Itoh H, Shirakami G. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1558-64.
- 138- Yoshimura M, Yasue H, Okumura K. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993;87:464-9.
- 139- Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K. Brain natriuretic peptide as a novel hormone in humans. *J Clin Invest* 1991;87:1402-12.
- 140- Tsurada T et al. Brain natriuretic peptide is produced in cardiac fibroblasts and induced matrix metalloproteinases. *Circ Res* 2002;91;1127-34.
- 141- Nagagawa O et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of BNP as an 'emergency' cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest* 1995;96:1280-7.

- 142- Sudoh T et al. Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor for human brain natriuretic peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;159:1427-34.
- 143- Maach T. The broad homeostatic role of natriuretic peptides. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50:198-207
- 144- Sutovsky I et al. Brain natriuretic peptide reflects the severity of ventricular arrhythmia. *J Arrhythmial* 2001;17:479-82.
- 145- Clerico A, Del Ry S, Giannessi D. Measurement of cardiac natriuretic hormones (atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and related peptides) in clinical practice: the need for a new generation of immunoassay methods. *Clin Chem* 2000;46:1529-34
- 146- Yeo KT et al. Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay. *Clin Chim Acta* 2003;338:107–15.
- 147- Tjeerdsma G et al. Rapid bedside measurement of brain natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2002;86:143-49
- 148- Cataliotti A et al. Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with end-stage renal disease: role of brain natriuretic peptide as a biomarker for ventricular remodeling. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1111-19
- 149- Sanjeev S, Pettersen m, Lua J, Thomas R, Shankaran S, L'Ecuyer T. Role of plasma B-type natriuretic peptide in screening for hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm neonates. *J Perinatol* 2005 Nov;25:709-13.
- 150- Shapiro BP, Chen HH, Burnett JC, Redfield MM. Use of Plasma Brain Natriuretic Peptide Concentration to Aid in the Diagnosis of Heart Failure. *Mayo Clin Proc* 2003;78:481-86.
- 151- Anwaruddin S et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:91-7.
- 152- Richards M, Nicholls MG, Espiner EA. Comparison of B-type natriuretic peptides for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:52-60.

- 153- Mueller C et al. B-type natriuretic peptide for acute dyspnea in patients with kidney disease: Insights from a randomized comparison. *Kidney Int* 2005;67:278-84.
- 154- Takami Y et al. Diagnostic and prognostic value of plasma brain natriuretic peptide in non-dialysis-dependent CRF. *Am J Kidney Dis* 2004 ;44:420-8.
- 155- McCullough PA et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 2003;41:571-9.
- 156- Wang TJ et al. Heritability and genetic linkage of plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2003;108:13-6.
- 157- Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinski J, Pedersen F. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003;89:745-51.
- 158- Redfield MM et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:976-82.
- 159- Das SR et al. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation* 2005;112:2163-8.
- 160- Mehra MR et al. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1590-5.
- 161- McCord J et al. Relationship between obesity and B-type natriuretic peptide levels. *Arch Int Med* 2004;164:2247-52.
- 162- Wang TJ et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Eng J Med* 2004;350:655-64
- 163- Horwich TB, Hamilton MA, Fonarow GC. B-type natriuretic Peptide levels in obese patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:85-90.
- 164- Schwachtgen L, Herrmann M, Georg T, Schwarz P, Marx N, Lindinger A. Reference values of NT-proBNP serum concentrations in the umbilical cord blood and in healthy neonates and children. *Z Kardiol* 2005;94:399–404.

- 165- Rauh M, Koch A. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in a control population of infants and children. *Clinical Chem.* 2003;49:1563–4.
- 166- Bar-Oz B, Lev-Sagie A, Arad I, Salpeter L, Nir A. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in mothers just before delivery, in cord blood, and in newborns. *Clinical Chem* 2005;51:926–7.
- 167- Schwachtgen L, Herrmann M, Georg T et al. Reference values of NT-ProBNP serum concentrations in the umbilical cord blood and in healthy neonates and children. *Z Kardiol* 2005;94:399–404.
- 168- Hunt PJ et al. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:287-96.
- 169- Yasue H et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994;90:195-203.
- 170- Bolger AP et al. Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2002; 106:92-9.
- 171- McCullough PA et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002;106:416-422.
- 172- Lubien E et al. Utility of B-Natriuretic Peptide in Detecting Diastolic Dysfunction. Comparison with doppler velocity recordings *Circulation.* 2002;105:595-601.
- 173- Lee TH, Boucher CA. Clinical practice. Noninvasive tests in patients with stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2001;344:1840-5.
- 174- Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1979; 300:1350-8.
- 175- Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:2545- 7.

- 176- Duygu H, Turk U, Zoghi M, Nalbantgil S. The importance of plasma B-type natriuretic peptide levels in cardiovascular diseases. *Anadolu Kardiyol Derg* 2005;5:305-11.
- 177- Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: diagnostic and prognostic in congestive heart failure: what's next?. *Circulation* 2002;105:2328-31.
- 178- De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316-22.
- 179- Wang TJ et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004;109:594-600.
- 180- Kistorp C et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA* 2005;293:1609-16.
- 181- Krishnaswamy P et al. Utility of B-type natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001;111:274-9.
- 182- Porcel JM, Vives M, Cao G et al. Measurement of pro-brain natriuretic peptide in pleural fluid for the diagnosis of pleural effusions due to heart failure. *Am J Med* 2004;116:417-20.
- 183- Maisel AS et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-69
- 184- Richards AM, Doughty R, Nicholls MG et al. Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. Australian-New Zealand Heart Failure Group. *Circulation* 1999;99:786-92.
- 185- McCullough PA, Nowak RM, McCord J et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) multinational study. *Circulation* 2002;106:416-22.
- 186- Kunii Y, Kamada , Ohtsuki S et al. Plasma brain natriuretic peptide and the evaluation of volume overload in infants and children with congenital heart disease. *Acta Med. Okayama* 2003;57:191-197.
- 187- Ralph L. da Graca et al. Longitudinal changes of brain-type natriuretic peptide in preterm neonates. *Pediatrics* 2006;117:2183-89.

- 188- Ozhan H, Albayrak S, Uzun H, Ordu S, Kaya A, Yazıcı M. Correlation of plasma B-Type natriuretic peptide with shunt severity in patients with atrial or ventricular septal defect. *Pediatr Cardiol* 2007;28:272-5.
- 189- Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999;230:132-42.
- 190- Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-83.
- 191- Hasçelik Ş. Çocukluk Çağı Kalp Yetmezliği Olgularında NT-proBNP Ölçümü. Uzmanlık Tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2004
- 192- Mir TS, Marohn S, Laer S, Eiselt M, Grollmus O, Weil J. Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics* 2002;110:76.
- 193- Clerico A. Et al. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:371-7.
- 194- EL-Khuffash A, Davis PD, Walsh K, Molloy EJ. Cardiac troponin T and N-terminal-pro-B type natriuretic peptide reflect myocardial function in preterm infants. *Journal of Perinatology* 2008;2887:482–486.
- 195- Masanori T. Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in premature infants. *Acta Neonat. Japonica* 2000;36:470-6.
- 196- Nuntnarumit P, Khositseth A, and Thanomsingh P. Nterminal probrain natriuretic peptide and patent ductus arteriosus in preterm infants. *Journal of Perinatology* 2009;29:137–42.
- 197- Farombi-Oghuvbu I, Matthews T, Mayne PD, Guerin H, Corcoran JD. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a measure of significant patent ductus arteriosus. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Ed* 2008;93:257–260.
- 198- Lercher AH, Geiger R, Mair J, Url C, Tulzer G, Lechner E, et al. Utility of Nterminal-B-type natriuretic peptide to differentiate cardiac diseases from noncardiac diseases in young pediatric patients. *Clin Chem* 2006;52:1415-9.

- 199- Eerola A, Jokinen E, Pihkala JI. Serum levels of natriuretic peptides in children with various types of loading conditions. *Scand Cardiovasc J* 2009;43:187-93.
- 200- Krishnaswamy P et al. Utility of B-Natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001;111:274 –79.
- 201- Lang CC, Prasad N, McAlpine HM et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with isolated diastolic dysfunction. *Am Heart J* 1994;127:1635–36.
- 202- Andersson B, Hall C. N-Terminalproatrial natriuretic peptide and prognosis in patients with heart failure and preserved systolic function. *J Cardiac Fail* 2000;6:208-13.
- 203- Flynn PA, Da Graca RL, Auld PAM, Nesin M, Kleinman CS. The use of a bedside assay for plasma Btype natriuretic peptide as a biomarker in the management of patent ductus arteriosus in premature neonates. *Journal of Pediatrics* 2005;147:38–42.
- 204- Oghuvbu F et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a measure of significant patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:257-60.
- 205- Holmstrom H, Hall C, Thaolow E. Plasma levels of natriuretic peptides and hemodynamic assessment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Acta Paediatr* 2001;90:363-5.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ANP: Atrial natriüretik peptid
Ao: Aort
ASD: Atrial septal defekt
BMI:Vücut kitle indeksi
BNP: Beyin natriüretik peptid
BPD:Bronkopulmoner displazi
cAMP:Siklik adenozin monofosfat
cGMP :Siklik guanozin monofosfat
CO₂:Karbondioksit
CNP:C tipi natriüretik peptid
DA: Duktus arteriozus
DNP:Dendroaspis natriüretik peptid
ECLIA:Elektrokemiluminesans immunoanaliz
EF:Ejeksiyon fraksiyonu
EKG: Elektrokardiyogram
EKO: Ekokardiyografi
ET-1:Endotelin-1
FDA: The Food and Drug Administration
GFR: Glomeruler filtrasyon hızı
IVSd: İnterventriküler septum diyastol sonu çapı
KF:Kısalma fraksiyonu
KKY: Konjestif kalp yetersizliği
KOA: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LA:Sol atrium
LV: Sol ventrikül
LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı
LVEDP :Sol ventrikül diyastol sonu basıncı
LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çapı
LVPWd: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı
NEK:Nekrotizan enterokolit
ng:Nanogram
NO: Nitrik oksit

NOS: Nitrik oksit sentetaz
NP: Natriüretik peptid
NT-proBNP: N-terminal pro-beyin natriüretik peptid
PaO₂: Parsiyel Oksijen Basıncı
PDA: Patent duktus arteriozus
PEEP: Pozitif ekspiryum sonu basınç
pg: Pikogram
PG:Prostoglandin
Pmol:Pikomol
r:Korelasyon katsayısı
RAAS: Renin anjiotensin aldosteron sistemi
RDS:Respiratuar distres sendromu
TY:Triküspit yetersizliği
VATS:Video-destekli torakotomi
VSD: Ventriküler septal defekt

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1 (Lateral anjiyogram temelinde yapılan Krichenko Sınıflaması)	17
Şekil 2 (PDA üfürümü)	18
Şekil 3 (BNP'nin sentez ve sekresyonu)	29

TABLULAR DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1: (PDA'lı bebeklerde önerilen indometazin dozu)	23
Tablo 2: (Hastaların 1, 3 ve 7. gün EKO parametreleri)	40
Tablo 3: (Hastaların NT-proBNP düzeyleri (pg/ml) ve PDA çapları)	41
Tablo 4: (Hastaların ilk gün EKO parametreleri ile NT-proBNP düzeylerinin ilişkisi)	47
Tablo 5: (Hastaların üçüncü gün EKO parametreleri ile NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki)	49
Tablo 6: (Hastaların üçüncü gün EKO parametreleri ile NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki)	51
Tablo 7: (PDA' sı olan ve olmayan hastalarda NT-proBNP düzeyleri)	52
Tablo 8:(PDA'sı olan ve olmayan hastaların EKO parametrelerinin karşılaştırılması)	53
Tablo 9: (Hastaların PDA çapına göre NT-proBNP düzeyleri)	54
Tablo 10:(PDA çapı ile EKO parametrelerinin ilişkisi)	56
Tablo 11: (PDA olmayan veya küçük PDA'sı (<1.5mm) olanlar ile anlamlı PDA'sı olanların NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması)	57
Tablo 12: (PDA olmayan veya küçük PDA'sı (<1.5mm) olanlar ile anlamlı PDA'sı olan bebeklerin EKO parametrelerinin karşılatırılması)	58