

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTEMİZDE
PATENT DUKTUS ARTERİOZUS TEDAVİSİNDE
İNTRAVENÖZ PARASETAMOL KULLANIMININ
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gökçe KAYA DİNÇEL

UZMANLIK TEZİ

EKİM- 2016

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI

YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTEMİZDE
PATENT DUKTUS ARTERİOZUS TEDAVİSİNDE
İNTRAVENÖZ PARASETAMOL KULLANIMININ
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tezi Hazırlayan: Dr. Gökçe KAYA DİNÇEL

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Mustafa DİLEK

UZMANLIK TEZİ

EKİM - 2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgileri, deneyimleri ile bana yol gösteren hocalarım başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Nimet Kabakuş olmak üzere, tezimin yapım aşamasında her adımda yardımını ve tecrübelerini esirgemeyen, yenidoğanı sevmemde büyük emeği olan sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Mustafa Dilek'e, doktorluğuyla, çalışkanlığıyla ve tecrübelerini aktarmadaki özverisiyle, sabrıyla bize her zaman örnek olacak olan sayın hocam Doç. Dr. Mustafa Erkoçoğlu'na , yoğun bakım hasta takibinde her an her saat bıkmak bilmeden sabırla bizimle hasta deneyimlerini paylaşan sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Mervan Bekdaş'a ve klinik tecrübelerini bizimle paylaşan sayın hocam Doç. Dr. Halil İbrahim Atasoy'a teşekkürü borç bilirim.

Asistanlığıma başladığımda ekolüm olan, yenidoğan sevgisini aşıl原因, mesleğini gerçekten severek yapan ve "kıdemsiz" asistanlık zamanımda baba sevgisiyle yanımızda olan, her zaman gülümseyerek ve yeni gelen arkadaşlara keşke tanısaydınız diye anlattığımız sevgili hocam Doç. Dr. Hüseyin Altunhan'a ayrıca teşekkür ederim.

Nasıl geçtiğini anlayamadığım zaman içerisinde zor anları, yorucu nöbetleri, güzel günleri geçirdiğimiz başta Dr. Merve Mısırlıoğlu olmak üzere sevgili arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Sevgili eşim ve canım ailem, her zamanki gibi bitmeyen eğitim yıllarımda yanımda oldunuz, olmaya devam ediyorsunuz, iyi ki varsınız...

Dr. Gökçe KAYA DİNÇEL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iv
SUMMARY	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prematürite	3
2.1.1. Prematürite Sorunları	4
2.1.1.1. Anemi	4
2.1.1.2. Respiratuvar Distres Sendromu	4
2.1.1.3. Apne	5
2.1.1.4. Prematüre Retinopatisi	5
2.1.1.5. Nekrotizan Enterokolit	5
2.1.1.6. İntraventriküler Periventriküler Kanama	6
2.2. Patent Duktus Arteriyozus	6
2.2.1. Patent Duktus Arteriyozusun Tarihçesi	6
2.2.2. İnsidans	6
2.2.3. Cinsiyet	7
2.2.4. Gestasyonel Yaş ve Doğum Ağırlığı	7
2.2.5. PDA Genetiği	7
2.2.6. Duktus Arteriyozusun Anatomi ve Histolojisi	7
2.2.7. Duktus Arteriyozusun Rahim İçi Dönemde Fonksiyonu	8
2.2.8. Duktus Arteriyozusu Rahim İçi Dönemde Açık Tutan Faktörler	9
2.2.9. Duktus Arteriyozusun Kapanması	10
2.2.9.1. Fonksiyonel Kapanma	10
2.2.9.2. Anatomik Kapanma	12
2.2.9.3. Prematüre Bebeklerde Duktus Arteriyozus Kapanmama Nedenleri	13
2.2.9.4. Kapanmış Duktus Arteriyozusun Yeniden Açılması	16
2.2.10. Duktus Arteriyozusun Prematürelerdeki Seyri	16
2.2.11. Patent Duktus Arteriyozusun Tanımı	17
2.2.12. PDA Prematürelerdeki Sıklığı	17
2.2.13. Prematüre Bebeklerde PDA İçin Risk Faktörleri	18
2.2.14. Prematüre Bebekte PDA'nın Dolaşım Fizyolojisine Etkileri ve Önemi	21
2.2.14.1. Patent Duktus Arteriyozus ve Soldan Sağa Şantın	
Fizyoloji	21
2.2.14.2. Patent Duktus Arteriozus'un akciğerler, pulmoner ve sistemik dolaşım üzerine etkisi	22
2.2.15. PDA Kliniği	24
2.2.15.1 PDA kliniğinde terminoloji	25
2.2.16. PDA 'da tanı yöntemleri	26
2.2.17. Biyobelirleyiciler	29
2.2.18. Near Infrared Spektroskopi (NİRS)	30
2.2.19. Perfüzyon indeksi (PI)	30

2.2.20. Trombosit sayısı	30
2.2.21. Faz kontrast manyetik rezonans görüntüleme (PCMRI)	31
2.2.22. Speckle Tracking Echocardiography	31
2.2.23. Ayırıcı Tanı	31
2.2.24. Komplikasyonlar	32
2.2.25. PDA Taraması	32
2.2.26. PDA Tedavisi	33
2.2.26.1 Konservatif tedavi	34
2.2.26.2 Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları	35
2.2.26.2.1. İndometazin	35
2.2.26.2.1.A. İndometazin dozu	36
2.2.26.2.1.B. Erken ve geç indometazin uygulaması	37
2.2.26.2.1.C. Bolus ve Devamlı İndometazin Uygulaması	37
2.2.26.2.1.D. Tekrarlayan İndometazin Uygulamaları	37
2.2.26.2.2. İbuprofen	37
2.2.26.2.2.A. İbuprofen dozu	38
2.2.26.2.3. Siklooksijenaz inhibitörlerinin kontrendikasyonları	38
2.2.26.2.4. Farmakolojik Tedavinin Yan Etkileri	39
2.2.26.2.5. Parasetamol	39
2.2.26.3. Cerrahi Yaklaşım	41
2.2.26.4. PDA Kapatılmasında Medikal ve Cerrahi Tedavinin Karşılaştırılması	41
2.2.26.5. Transkateter Yolla PDA Kapatılması	41
2.2.26.6. Deneysel aşamadaki tedavi yaklaşımları	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
4. BULGULAR	44
4.1. Demografik Bulgular	44
4.2. Hastaların Klinik Özellikleri	46
4.3. Laboratuvar Bulguları	48
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ	57
7. KAYNAKLAR	58
8. TABLOLAR DİZİNİ	70
9. ŞEKİLLER, RESİM VE GRAFİKLER DİZİNİ	71
10. SİMGELER VE KISALTMALAR	72

ÖZET

Giriş: Yenidoğan bebeklerde önemli derecede hemodinamik dengesizliğe yol açan patent duktus arteriyozus (PDA) farmakolojik veya cerrahi yöntemlerle tedavi edilebilmektedir. Farmakolojik tedaviye yanıt alınamayan vakalarda cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Tedavide siklooksijenaz inhibitörlerinden indometazin ve ibuprofen yıllardır tercih edilmekteyken, bu ilaçların kullanımının kontrendike olduğu veya oral alamayan bebeklerde son yıllarda oral veya intravenöz parasetamol kullanımı gündeme gelmiştir.

Bizim çalışmamızın amacı, hemodinamik olarak önemli PDA saptanan yenidoğan bebeklerde intravenöz parasetamolün duktus arteriyozusun kapanması üzerine etkinliğini belirlemek ve yan etkilerin kan tablosunda oluşturduğu değişiklikler açısından indometazin ve ibuprofen ile kıyaslamaktır.

Gereç ve Yöntem: Kasım 2014 ve Aralık 2015 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitemizde PDA tanısı ile yatırılıp takip edilen ve oral alamayan veya indometazin-ibuprofen kullanımı için kontrendikasyonları bulunan vakalarda iv parasetamol 4x15mg/kg/doz 3-6 gün arası kullanılmış olup bu vakalar retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Kasım 2014 ve Aralık 2015 tarihleri arasında toplam 10 PDA tanılı vakaya iv parasetamol tedavisi uygulanmıştır. Bu vakaların 1'inde üre değerinde artış, 2'sinde AST değerinde artış, 2'sinde de trombosit değerinde düşme varken tüm vakalarda tedavi sonrası değerler normal sınırlara ulaşmış, duktus arteriyozusun kapanması sonrası hemodinamik iyileşme görülmüştür.

Sonuç: PDA kapanmasına olan etkisi ve diğer bilinen tedavi ajanlarına göre hasta kan tablosunda oluşabilecek yan etki profili değerlendirildiğinde, ülkemizde kolay bulunan, ulaşılması mümkün iv parasetamolün PDA tedavisinde önemli bir seçenek olabileceği kanaatine varılmıştır.

SUMMARY

Dr. Gökçe KAYA DİNÇEL, Evaluation to efficacy of intravenous paracetamol use for the treatment of Patent ductus arteriosus in the Neonatal Intensive Care Unit. Abant Izzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics Thesis of Graduation , Bolu, 2016

Introduction: Patent ductus arteriosus (PDA) which may cause significant hemodynamic instability in newborn infants can be treated with pharmacologic or surgical methods. Surgical treatment is applied in cases which do not respond to pharmacological treatment. The most commonly used drugs for this purpose are cyclooxygenase inhibitors, mainly indomethacin and ibuprofen, while oral or intravenous paracetamol in infants has become to use in cases these drugs are contraindicated or can not take oral, in the recent years.

In our study, we aimed to determine the effectiveness intravenous paracetamol on closure of hemodynamically significant PDA and we aimed to compare it with indomethacin and ibuprofen according to its haematological side effects.

Materials and Methods: This retrospective study in conducted between November 2014 and December 2015 in Abant Izzet Baysal University Training and Research Hospital, Children's Health and Disease, Neonatal Intensive Care Unit. Intravenous paracetamol is used at 4 x 15mg/kg/dose 3-6 days in hospitalised patients diagnosed with PDA and having contraindication for indomethacin and ibuprofen.

Results: A total of 10 PDA diagnosed cases has been treated with paracetamol between November 2014 and December 2015. One patient had increased BUN level, two cases had increased ACT levels and two patients had trombocytopenia in pretreatment phase. After treatment all laboratory values were reached to normal levels and the patients hemodynamic status improved after closure of PDA.

Conclusions: Considering its effectiveness in PDA closure and its better hematological side effect profile compared to other known therapeutic agents and easily found in our country, it was concluded that paracetamol may be an important option in the treatment of PDA.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preterm doğum son yıllarda tüm dünyada neonatal mortalite ve morbidite nedenlerinin başında gelmektedir. Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerin hem doğum hem de sağ kalım oranlarının artmasıyla birlikte, bu bebeklere özgü sorunlar ve cevapsız sorular da artmıştır. Duktus arteriozusun yaşamın ilk 72 saatinden sonra hala kapanmamış olması Patent Duktus Arteriozus (PDA) olarak tanımlanır. Patent duktus arteriozus (PDA) çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde oldukça sık görülen bir sorundur (1).

Duktus arteriozusun kapanması önceden programlanmış, hazırlığı rahim içi yaşamda başlayan ve doğumdan sonra tamamlanan, karmaşık bir süreçtir (2). Fonksiyonel kapanma bebeklerin %90'ında 48, hemen tamamındaysa 72 saat içinde tamamlanır. Anatomik kapanma ise duktus arteriozustaki hücre ölümü ve buna eşlik eden fibrozis sonucu 2-3 hafta içinde duktus arteriozusun ligamentum arteriozusa dönüşmesiyle sonlanır.

Patent duktus arteriozus, soldan sağa şanta neden olarak intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit (NEK), kronik akciğer hastalığı (KAH) ve ölüm sıklığını artırabilir. Bu hastalarda duktus arteriozusun farmakolojik ya da cerrahi yolla kapatılması morbiditeyi önemli ölçüde azaltmaktadır (3). Günümüzde duktusun kapatılması için kullanılan etkin farmakolojik ajanlar bulunmaktadır.

Prostaglandin E2, nitrik oksit, intrauterin göreceli hipoksik ortam duktal açıklığı sağlar. Siklooksijenaz (COX) inhibitörleri (indometazin, ibuprofen) prostaglandin (PG) sentezini COX 1 ve 2' yi inhibe etmek yoluyla azaltarak, duktusun kasılmasını ve kapanmasını uyarırlar. PDA'da indometazin veya ibuprofen ilk seçenek tedavi yaklaşımıdır. İntravenöz indometazin ve ibuprofen uygulamaları sonrasında PDA'nın kapanma oranları benzerdir. Ancak her iki ajanın potansiyel yan etkileri mevcuttur. İndometazin intrakranial kanama (İKK) riskini azaltır**; ibuprofenin NEK ve geçici renal yetmezlik riski daha düşüktür (4). Her iki ajanın prematüre retinopatisi (ROP), sepsis, cerrahi ligasyon oranı,

hastanede kalış süresi veya mortalite açısından etkileri benzerdir (5). İndometazinin olası yan etkileri; geçici renal bozukluk, gastrointestinal (Gİ) kanama, fokal Gİ perforasyondur. İndometazin PG bağımlı renal, mezenterik ve serebral kan akımını, serebral oksijenizasyonu azaltır, trombosit adezyonunu bozar. İlk doz indometazinden sonra kreatinin klirensinde azalma ve oligüri sık görülen sorunlardır.

Kanıtlanmış ya da şüpheli sepsis, aktif kanama (özellikle intrakranial ya da gastrointestinal), trombositopeni ($<50.000/mm^3$) ve /veya koagülasyon bozukluğu, şüpheli ya da kesin nekrotizan enterokolit, renal yetmezlik, idrar çıkışı <0.6 ml/kg/saat, kreatinin >1.6 mg/dl, gastrointestinal / renal anomali, duktus bağımlı konjenital kalp hastalığı gibi kontrendikasyonlar siklooksijenaz inhibitörlerinin kullanımını kısıtlamaktadır.

Üçüncü tedavi seçeneği nonselektif COX inhibitörü parasetamoldür. İlk olarak, tedaviye rağmen kapanmayan veya COX inhibitörlerinin kontrendike olduğu bebeklerde kullanılmış, %90'nın üzerinde duktal kapanma gözlenmiştir (6, 7). Bu çalışmada, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Kasım 2014 ve Aralık 2015 tarihleri arasında PDA tanısı ile yatırılıp takip ve tedavisi yapılan bebeklerin prenatal, natal, postnatal sorunları ve demografik özellikleri geriye dönük değerlendirilerek tedavide kullanılan parasetamol etkinliğini araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Prematürite

Annenin son adet kanamasının ilk gününden doğuma kadar geçen süre normal gebelik süresidir. Gebeliğin normal süresi 40 hafta (280 gün) olup 38-42 hafta arasında değişebilmektedir. Yenidoğan bebekler doğum haftasına göre preterm, term, postterm olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır (8).

Otuz yedinci gebelik haftasından erken doğanlar preterm veya prematüre olarak, 42 haftayı tamamladıktan sonra doğan bebekler ise postterm veya postmatür olarak tanımlanırlar. Prematüreler gebelik haftalarına göre gruplara ayrılmaktadırlar: 32 hafta altında doğanlar ileri derecede preterm, 32-0/7 ile 33-6/7 hafta arasında doğanlar ılımlı preterm, 34-0/7 ile 36-6/7 hafta arasında doğanlar geç preterm olarak tanımlanmaktadır. Term bebekler ise 37-0/7 hafta ile 38-6/7 hafta arası erken term, 39-0/7 hafta ile 40-6/7 hafta arası term, 41-0/7 hafta ile 41-6/7 hafta arası geç term arası tanımlanmaktadır.

Yenidoğanlar, doğum ağırlığına göre düşük doğum ağırlıklı (DDA) (<2500 gr), çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) (<1500 gr), ileri derecede düşük doğum ağırlıklı (İDDDA) (<1000 gr) olarak tanımlanmaktadır (9).

Gelişmiş ülkelerde düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların yaklaşık %70'i prematüre, %30'u term bebeklerdir (9). Normal doğum ağırlıklı prematüre bebekler de olabilmektedir. Bu nedenle prematüre bebeğin uygun değerlendirilmesi için gestasyon yaşının ve doğum ağırlığının mutlaka birlikte değerlendirilmesi gereklidir.

Gestasyon yaşı; annenin son adet tarihi, ultrasonografi ve yeni Ballard skorumla sistemi ile tespit edilebilmektedir. Yeni Ballard sistemi, altı fiziki ve altı nörolojik kriter ile yapılan, doğruluğu ve uygulanabilirliği kabul edilmiş bir yöntemdir (10).

Son yıllarda tıbbi ve teknolojik alanlardaki gelişmeler yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin kalitesinde artmaya ve gestasyon haftası gitgide daha düşük

olan preterm bebeklerin yaşatılmasına sebep olmuştur. Yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler nedeniyle de çoğul gebelikler ve prematüre bebeklerin doğum oranında artışlar olmaktadır (11). Neonatolojideki gelişmeler, bilgi deneyim ve teknik olanakların artması ile önceleri 28 hafta olan yaşayabilirlik sınırı 24 haftaya, hatta son yıllarda 21 haftaya kadar düşmüştür (12).

2.1.1. Prematürite Sorunları

Neonatoloji alanındaki gelişmelere rağmen prematüre bebeklerin morbidite ve mortalite oranı termlere göre çok daha fazladır. Türk Neonatoloji Derneği'nin 1999 yılında yapmış olduğu araştırmada ülkemizde perinatal ölüm hızı %39 bulunmuş ve bunun nedenleri arasında ikinci sıklıkta (%26) prematürelilik yer almıştır (13). Yenidoğan servislerinde morbidite ve mortalite yönünden en riskli grup olan prematüre bebeklerin daha dikkatli incelenmesi ve gelişebilecek komplikasyonların tanınması gerekmektedir.

2.1.1.1. Anemi

Prematüre yenidoğanlarda eritrosit yaşam süresinin kısa olması, kan hacminde hızlı artış, hızlı büyüme ve sık kan örnekleri alınması nedenleriyle anemi gelişebilmektedir.

2.1.1.2. Respiratuvar Distres Sendromu (RDS)

Günümüzde yenidoğan bebeklerin en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden birisi respiratuvar distres sendromu (RDS)'dur. Doğum sonrası ilk saatlerde meydana gelen takipne, retraksiyon, inleme gibi solunum distresi bulgularıyla karakterize bir tablodur.

Respiratuvar distres sendromu patogeneğinde bronş terminal hava yollarındaki sürfaktan eksikliği sorumlu tutulmaktadır. Sürfaktan eksikliği sonucunda ekspiryum sonunda alveoller kollabe olur.

Sümfaktan eksikliği, prematürelige bağlı olarak sümfaktan sentezinde görevli enzimlerin olgunlaşmaması, sümfaktan yapan tip II pnömositlerin işlevlerinin bozulması, hipotermi, asfiksi gibi nedenlere bağlıdır. Akciğerlerdeki zedelenme nedeniyle alveole geçen plazma, sümfaktanın inaktive olmasına yol ağar (14).

RDS sıklığı gestasyon yaşı ile ters orantılıdır. 26-28 hafta olanların %50'sinde, 30-31 hafta olanların ise %20-30'unda RDS gelişir. Ağır RDS'li vakaların küçük bir kısmı doğumdan sonra beş-yedi günde pulmoner kanama, intraventriküler kanama veya pulmoner hava kaçakları (interstisyel amfizem, pnömotoraks) ile ölür.

2.1.1.3. Apne

Solunumun 20 sn.den daha uzun, ya da bradikardi (<80/dk) ve/veya siyanoz (sO₂ <%80) eşliğinde 20 sn.den daha kısa süreli durmasıdır. Prematürelere solunum merkezi immatürasyonuna bağlı prematüre apnesi olabildiği gibi, solunum merkezinin depresyonuna (hipoglisemi, menenjit, ilaç etkisi, perfüzyon bozukluğu) ya da ventilasyon bozukluğuna (pnömoni, hyalen membran hastalığı, fötal dolaşımın devam etmesi) yol açan birçok durumda da apne kolaylıkla gelişebilir (9). Apne, PDA'nın ilk bulgusu olabilmektedir.

2.1.1.4. Prematüre Retinopatisi (ROP)

Prematüre bebeklerde vizüel fonksiyonlarda bozulma ve körlükle sonuçlanabilen vasoproliferatif retinal bir hastalıktır. Retinopati sıklığı doğum ağırlığıyla ters orantılıdır, 1500 gramdan küçük prematürelere risk en yüksektir. Ağır sepsis, tekrarlayan apne, immatürite, hızlı yapılan kan değişimi veya kan transfüzyonu, İVK, BPD, RDS ve PDA retinopati riskini arttırır (15).

2.1.1.5. Nekrotizan enterokolit (NEK)

Primer olarak prematüre bebekleri etkileyen bağırsağın iskemik ve inflamatuvar nekrozudur. Görölme sıklığı < 1500 gram infantlarda %6-10 iken tüm NEK vakalarının %10'u termdir. Mortalite %10-50 arasında değişir.

Prematürite, beslenme, asfiksi, sepsis, barsak bakteriyel kolonizasyonu, NEK riskini arttırmaktadır. NEK'ten korunmak için anne sütü ile beslenme, yavaş volüm artışı ve trofik beslenme tercih edilmelidir.

2.1.1.6. İntraventriküler-Periventriküler Kanama

Beyin kan akımı dengesini bozan hipoksi, hyalen membran hastalığı, pnömotoraks, ventilatör tedavisi, ani volüm genişletici tedavi, hızlı bikarbonat veya glukoz infüzyonu, aşırı girişimler, konvülziyon, hızlı trakeal aspirasyon gibi durumlar İVK riskini artırır(16). Doğum haftasıyla ters orantılı olarak %50'si ilk 6-12 saatte, %75'i ilk 24 saatte, %90'ı ilk 72 saatte oluşur. %20-40'ı 3-5 günde ilerleme gösterir.

2.2. Patent Duktus Arteriyozus

2.2.1. Duktus arteriyozusun tarihçesi

Duktus arteriyozusun tanımı ilk defa 1. yüzyılda Galen tarafından yapılmış, ilk defa üfürüm ve kliniğinden ise bin dokuz yüzlü yıllarda Gibson tarafından bahsedilmiştir (17). Munro 1888'de yenidoğan kadavrası üzerinde cerrahi girişim denemiş (18) ve 1907'de canlı üzerinde yapılabilecek cerrahi tedaviden bahsetmiştir. İlk başarılı transkateter PDA kapatılması Portsmann tarafından 1971 yılında, yenidoğanda ise Rashkind ve Causo tarafından 1977 yılında bildirilmiştir (19).

2.2.2. İnsidans

Patent duktus arteriyozusun normal doğumlarda görülme sıklığı %0.05 (1/2000) oranında iken, tüm canlı doğan prematürelere bu oran % 0.8'e kadar yükselir (20). Konjenital kalp hastalıklarının % 9-12'sini oluşturur. Yapılan bir çalışmada deniz seviyesinden 4500-5000 metre yükseklikte PDA insidansının deniz seviyesine göre 30 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir(21).

2.2.3. Cinsiyet

Kızlarda erkeklere göre 2-3 kat daha fazla görülür (22).

2.2.4. Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı

Patent duktus arteriyozus görülme sıklığı gestasyonel yaş ile ters orantılıdır. 34-36 haftalık bebeklerde %20, 31-33 haftalık bebeklerde %45 ve 28-30 haftalık bebeklerde ise %80 civarında görülebilmektedir (23). Doğum ağırlığı <1750 g olan infantlarda %45, <1200 g olanlarda %80 olarak bilinmektedir. Dudell ve arkadaşlarının çalışmasında gestasyon haftası ve postnatal yaşa göre PDA sıklığı görülmektedir (Tablo 2.2.9.3.1).

2.3.5. PDA genetiği

Patent duktus arteriyozusun genetik kökeni kord kanından, venöz kandan, ağız içi mukozasından veya tükürükten alınan örneklerden birçok çalışmada araştırılmış, ancak bu çalışmalar özellikle sendromik bebeklerde yapılmış, sağlıklı prematürelere yapılmamıştır (24-26). Yapılan bir çalışmada, torasik aort anevrizması ve PDA ile düz kas myozin ağır zincirini kodlayan MYH11 geni arasında ilişki saptanmıştır(27). Char sendromunda (yüz dismorfizmi, el anomalileri ve PDA) nöral krest hücrelerinde bulunan; gelişim, hücre siklus kontrolü ve apoptozisten sorumlu transkripsiyon faktörünü kodlayan bir gen olan TFAP2B (Transkripsiyon faktör AP2 beta)'de mutasyon saptanmıştır (28, 29). Dagle ve arkadaşları ise, inflamatuvar ve apoptotik yollarda rolü olan TRAF 1 (tumor necrosis factor receptor-associated factor) geni ile PDA arasında bağlantı olduğunu göstermiştir (30, 31).

2.2.6. Duktus arteriyozus anatomi ve histolojisi

Embriyolojik olarak dorsal aortadan gelişen simetrik aortik arterler, asimetric bir gelişimle büyük damarlara, boyun damarlarına ve proksimal aortaya farklılaşır. Altıncı sol aortik arter ise değişime uğramadan rahim içi yaşamda “duktus arteriyozus” adıyla fonksiyonel kalır. Göç eden nöral krest hücreleri de DA oluşumuna katkıda bulunur (32). Duktus arteriyozusta intimal

tabakanın etrafında bulunan kas tabakası iç kısımda uzunlamasına; dış kısımda ise dairesel yerleşmiştir. Elastik laminada mukusla dolu yapılar izlenir. Subendotelial bölgede küçük, ince duvarlı damarlar bulunur (33, 34).

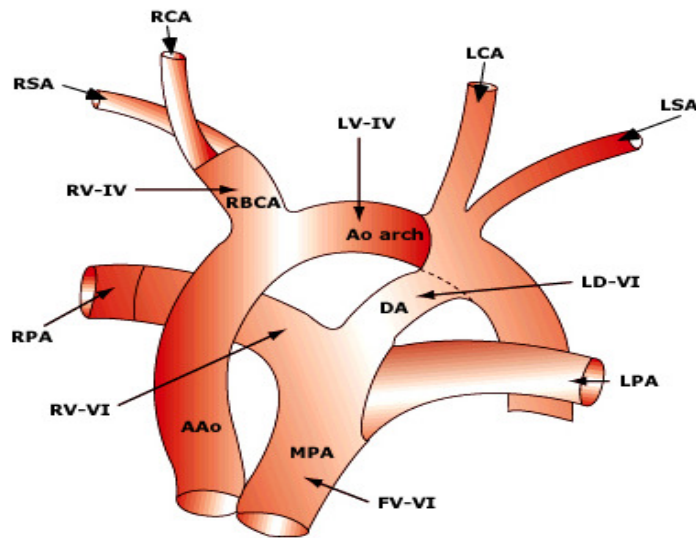
Duktus arteriyozus tübüler yapıdayken kapanma başladıktan sonra ancak patent olduğunda şekli değişir. Kapanma genellikle posteroanterior uçundan başladığından, DA patent kaldığında geniş bir aortik uç ve küçük bir pulmoner bağlantı yeri izlenir ve bu da PDA 'ya tipik olarak konik bir şekil verir (2).

Patent duktus arteriyozus sistemik ve pulmoner arteriyel dolaşım arasında fetal hayatta normalde bulunması gereken DA adlı yapının postnatal dönemde devam etmesi durumudur (22).

2.2.7. Duktus arteriyozusun rahim içi dönemde fonksiyonu

Rahim içi yaşamda duktus arteriyozus normal bir oluşumdur. Gebeliğin altıncı haftasından itibaren sağ ventrikül yükünün çoğunu taşıyabilecek kadar gelişmiştir. Bu dönemde pulmoner damar direnci (PDD) yüksek olduğundan, sağ ventrikülden çıkan kan, akciğerlere gitmeden DA yoluyla inen aortaya iletilir (35) (Şekil 2.2.7.1).

Şekil 2.2.7.1: Patent Duktus Arteriyozus



Bu dönemde DA'nın esas görevi ventriküllerin toplam iş yükünün azaltılmasıdır ve DA göreceli olarak pasif bir oluşumdur.

2.2.8. Duktus arteriyozusu rahim içi yaşamda açık tutan faktörler

Prostaglandinler: DA tarafından rahim içi yaşamda salgılanan prostaglandin E1 (PGE1) PG E2 ve I2 vazodilatör etki gösterirler. Gebe hayvanlara verilen PG sentez inhibitörleri ile DA'un konstrikte olduğunun ve bu konstriksiyonun PGE1 infüzyonu ile geri döndüğünün gösterilmiş olması, rahim içi yaşamda PG'lerin DA açıklığını aktif olarak sağladıklarının kanıtıdır (2). Endojen PGI2 üretimi PGE2 'nin yaklaşık on katı olmasına rağmen, PGE2 'nin DA'daki vazodilatör etkisi üç kat daha fazladır. Fetusta plasentadan salınan PG'ler de eklenecek olursa, hem PG üretiminin daha fazla, hem de akciğere giden kanın azlığına bağlı olarak katabolizmalarının daha yavaş olması sonucunda PG düzeyleri yüksektir. Prostaglandinler etkilerini prostanoid reseptörleri üzerinden gösterirler. Rahim içi yaşamda bu reseptörlerden en önemlisi DA düz kas hücrelerinde yoğun olarak eksprese edilen EP4'tür. Rahim içi yaşamda DA'nın erken kapanması (kendiliğinden ya da annenin non-steroidal anti-inflamatuar ajan kullanmasına bağlı) sağ kap yetmezliğiyle sonlanır.

Nitrik Oksit (NO): Rahim içi dönemde PGE2 ve NO birbiriyle ters ilişkili olarak artıp-azalan NO duktus arteriyozusta vazodilatör etki yapar. Prostaglandinler inhibe olduğunda NO sentez 3 aktive olur; PG'ler aktive olduğunda ise gen daha yavaş çalışarak NO düzeyleri düşer. Böylelikle DA'daki vazodilatör etki dengelenmiş olur.

Göreceli hipoksik ortam: Rahim içi yaşamda DA'nın maruz kaldığı paO2 18-28 mm Hg'dır. Bu düşük PaO2 düzeyleri de da DA'nın açık kalmasında etkendir.

2.2.9. Duktus arteriyozusun kapanması

Doğumdan sonra pulmoner damar direnci düşmesi, akciğer kanlanmasının artması sonucu artık kanın akciğerden uzaklaştırılması değil; akciğere gönderilmesi gereklidir. Bu nedenle DA'a gerek kalmaz ve kapanması gerekir.

Duktus arteriyozusun kapanması, hazırlığı rahim içi yaşamda başlayan ve doğumdan sonra tamamlanan süreçtir (2). Doğumdan sonra kandaki oksijen saturasyonu artmasıyla DA'da oluşan konstriksiyonun şiddeti de artar. Dolaşımdaki oksijen düzeyindeki ani artış lokal PG metabolizmasını etkiler ve PG üretimi azalır. Plasantadan salınan PG'ler ortadan kalkar. Akciğer kanlanması artar, PG'lerin metabolizması hızlanır ve kandaki düzeyleri düşer. Düşen PGE2 düzeylerinin DA kapanmasındaki ana etken olduğunun en güzel kanıtı, DA bağımlı ağır konjenital kalp hastalıklarında bile DA'un birkaç gün içinde kapanmasıdır. Bradikinin ilk nefesle birlikte akciğerden salınır.

Term bebekte DA'nın kapanması iki basamakta gerçekleşir:

2.2.9.1. Fonksiyonel kapanma

Duktusun fonksiyonel olarak ilk kasılması genişleten ve daraltan kuvvetler arasındaki dengeye bağlıdır. Normalde duktus arteriozusun fetal hayatta tonusu yüksektir. Kapanma term bebeklerde yaşamın 12- 29. saatleri arasında (ortalama 15 saat) gerçekleşir. Zamanında doğmuş bebeklerin yaklaşık yarısında DA'nın konstriksiyonu ile fonksiyonel hemodinamik kapanma yaşamın ilk 24 saati içinde olur. Fonksiyonel kapanma bebeklerin %90'ında 48, hemen tamamındaysa 72 saat içinde tamamlanır.

Fonksiyonel kapanmada, PaO₂'deki yükselmeye, PG'lerin düzeyindeki düşme sinerjistik etkileşir. Dolaşımdaki PG'lerin düzeylerinin düşmesine bağlı olarak, PG'lerin sağladığı vazodilatör etki ortadan kalkar (36). Duktus kası, kendi içinde (intramural) üretilen ve plasantadan salınarak dolaşıma verilen PG E2 ve prostasiklin (PG I₂)' den etkilenir (37). Prostaglandin E2 bu konuda

PG'lerden en önemli olanıdır ve duktal kapanmayı birçok reseptör üzerine (EP2, EP3, EP4) etki ederek gösterir (38). Doğum ile birlikte PG seviyesinde ciddi azalma başlar. Göbek kordonunun kesilmesi ile yoğun PG sentezi yapan plasenta devre dışı kalır. Böylece PG üretimini oldukça azalır.

Ayrıca, DA düz kas hücrelerindeki oksijene duyarlı mekanizmalar, oksijen basıncı (paO₂)'ndaki artışı algılar. Oksijendeki artışla uyarılan hücre içi mekanizmalar, hücre zarında depolarizasyona, kalsiyumun hücre içine girişine ve kontraksiyona neden olur. Gelişimsel olarak kontrol edilen potasyum (K⁺) kanalları, kalsiyum (Ca⁺⁺) kanallarının açılmasını kolaylaştırır. Oksijen aynı zamanda güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1'in de salınımını indükler.

Kalsiyum ve endotelin-1 fetal duktus arteriyozusun basal tonusunu sağlamada majör rol oynar (39, 40). Endotelin-1 de G-proteinleri yoluyla hücre içi Ca⁺⁺ düzeylerini yükseltir.

Duktus arteriyozus, pulmoner vasküler direncin düşmesi nedeniyle duktus lümeninde kan basıncının düşmesi ve salınan kimi vazokonstriktif ajanlar da (asetilkolin, bradikinin, endojen katekolaminler,vb) bu işlemi hızlandırır (41).

Duktus arteriyozus ayrıca vazodilatatör etkili nitrik oksit (NO) salgılar. Hem invivo hem de invitro çalışmalarda gösterilmiştir ki NO sentetaz enziminin inhibitörleri yenidoğan duktusunu kapatmaktadır (42-44).

Fetüste endojen kortizolün artmasının, duktusun PG E₂'ye duyarlılığını azalttığı rapor edilmiştir(45). Postnatal dönemde glukokortikoid verilmesinin de PDA sıklığını azalttığı gösterilmiş olsa da glukokortikoidlerin çok fazla yan etkisinin olması nedeniyle PDA tedavisi için tercih edilmemektedir(46).

Sonuçta doğumdan sonra duktus arteriyozusun media tabakası içerisindeki düz kas hücrelerinin ciddi kontraksiyonu sonucu fonksiyonel kapanma gerçekleşir. Duktus sirkumferansiyel olarak kısalır ve daralır.

2.2.9.2. Anatomik Kapanma

Fonksiyonel kapanmayı 2-3 hafta içerisinde gerçekleşen anatomik kapanma (remodelling) izler. Esasen duktus arteriyozusun vazomotor regülasyonu ve kalıcı kapanışına yol açan olaylar dizisi başlangıçtaki kapanmanın kuvvetiyle ilişkilidir. Duktus arteriyozusun yapısal kapanması önceden programlanmış bir yeniden şekillenme (remodelling) olayıdır (47). Bu yeniden şekillenmenin hazırlığı rahim içi yaşamda başlar; birçok humoral ve mekanik uyarıyı içerir. İntimal dokuda fibröz proliferasyonla gerçekleşir. Doğumdan hemen sonra kandaki paO₂'nin artması, DA dokusundaki medial düz kasın kasılmasına neden olur. Kasılmayla DA'nın boyu kısalır ve kalınlaşır. Bu kasılma, vaza vazorumları tıkar ve duktal dokuda hipoksiyle sonuçlanır. Duktustaki kan akımı azalır. Dakikalar içinde tıkanan duktusta aktive olmuş trombositler birikir ve yapışır.

DA'nın yapısal kapanmasında dört mekanizma rol oynar(48):

- İç yastıkçıkların gelişimi
- Daralan lümeninde türbülant akıma bağlı olarak gelişen mekanik değişiklikler
- Daralan DA dokusunda vaza vazorum'ların sıkışmasına bağlı gelişen intramural hipoksi
- Trombositlerin damar duvarıyla etkileşimi

Vazokonstriksiyon sonrasında DA'nın iç muskuler tabakasında hipoksi ve iskemi olur. Bu durum, düz kas hücrelerinden hipoksiyle indüklenen vasküler endotelial büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor, VEGF) salınımını indükler. VEGF ekspresyonu gebeliğin son dönemlerine doğru artar. VEGF, başka büyüme faktörlerinin de salınımını artırır ve intima altındaki tabakalarda proliferasyon başlar. Kas dokusu giderek fibrotik doku ile yer değiştirir. DA dokusundaki vazokonstriksiyonun yarattığı hipoksi, intimayı belirgin olarak etkiler. Duktusun oksijenlenmesi için belirli bir kalınlıktan sonra vazo vazorum'lara gereksinim vardır. Fibrozis için hipoksik ortam ve vaza

vazorum'ların kalıcı olarak tıkanması önemlidir. Bu durumun yarattığı hipoksi ve iskemi inflamatuvar kaskadın ve nekrotik sürecin uygun gelişmesi açısından kritiktir. Giderek daralan ve içindeki akımın düzeni bozulan DA dokusunun iç kısmına trombositler ve yer yer lokal olarak da monosit/makrofajlar yapışmaya başlar(48).

Özetle, doğumu sonrası fizyolojik kapanmanın gerçekleşmesiyle, medial tabakada oluşan hipoksi ile inflamatuvar mediatörler duktus duvarında dejenerasyon ve fibrozisi tetikleyerek kalıcı olacak bir yapılanmayı başlatır. Anatomik kapanma en geç 2-3 hafta içerisinde gerçekleşir. Sonuçta oluşan yapıya "ligamentum arteriyozum" adı verilir (49).

İlk 3 ay içerisinde kendiliğinden kapanma olursa fizyolojik PDA'dan bahsedilir. İlk 3 ay içinde kapanmayan DA'ların daha ileride spontan kapanma oranı % 0.6 hasta yılı olarak bulunmuştur. Duktus arteriyozus doğumdan sonraki ilk 8 haftada %88 kendiliğinden kapanır.

2.2.9.3 Prematüre bebeklerde duktus arteriyozus kapanmama nedenleri

Patent DA'nın patofizyolojisi fetüsün gelişimsel programıyla ilişkilidir. Gerek PG'lerin gerekse PG sentetaz inhibitörlerinin ve PaO₂ düzeylerinin DA dokusundaki etkinliği gebelik haftasına göre değişkenlik gösterir. Preterm DA dokusu hem konstriktör hem de dilatör etkilere term DA dokusuna oranla daha duyarlıdır. Duyarlılıktaki bu değişkenlikten, terme doğru yaklaştıkça yükselen endojen kortizol düzeylerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Prematürelerde DA'nın açık kalmasından sorumlu olduğu düşünülen etkenler şunlardır (2):

Duktus arteriozus ince duvarlıdır ve damar duvarının beslenme ve oksijenlenmesi için vazo vazorum'lara gereksinim yoktur. Doku, gerekli besinler ve oksijeni direkt lümeninden alabilir. Bu durumda DA'nın kapanması için gerekli olan hipoksik ortam prematürelerde sağlanamaz ve DA fonksiyonel olarak kapanmış bile olsa, tekrar açılabilir.

Duktusun musküler düz kas hücrelerinin oksijenle artan Ca^{++} duyarlılığı göreceli azdır. Duktus arteriozusun yapısındaki K^+ ve Ca^{++} kanallarının immatüritesi O_2 'ye bağlı duktal konstrikasyonun etkisini azaltır.

Duktus arteriozusun dokusundaki PG'lere; özellikle de PGE₂'ye duyarlılık erken gebelik haftalarında daha fazladır. Gebelik süreci ilerledikçe, doğum sonrası dolaşıma hazırlık yapılarak DA dokusu O_2 'ye daha duyarlı, PG'lere ise daha az duyarlı hale gelir.

Akciğerdeki immatüriteye bağlı olarak PG metabolizması yavaştır. Term bebekte doğum sonrası dolaşımdaki PG düzeyleri hızla düşerken, prematürede bu düşüş yavaş olur.

Nitrik Oksit ve Endotelin-1'e artmış duyarlılık mevcuttur.

Genetik faktörler: İlerleyen gebelik haftalarıyla birlikte, O_2 'ye bağlı konstrikasyonu düzenleyen (Ca^{++} ve K^+ kanalları ve endotelin sinyal yolları), kontraktıl proteinlerin maturasyonunu sağlayan, PG ve NO sinyal yollarını kontrol eden genlerin ekspresyonu artar. Prematürelere bu yollar yetersizdir. Bu durum, PG sentaz inhibitörlerine yanıtı ve DA'nın kendiliğinden kapanıp kapanmamasını da etkiler.

Her ne kadar DA'nın kapanmaması prematürelikle ilişkili olsa da, her prematüre bebekte DA açık kalmaz. Bu durum, genetik faktörlerin DA kapanmasındaki etkisini gösterir. Bu konudaki hedef genetik etkiler, DA düz kas hücresi, düz kas hücresi kontraktilitesi, PG sentezi ve PG reseptörleri ya da hücre içi sinyalleri etkileyen genlerdeki polimorfizmlerden kaynaklanabilir (47).

Prematüre bebeklerdeki ince duvarlı duktus arteriozusun, oksijen ve besinlerin sağlanması için intramural vazo vazorumaya bağımlı değildir ve luminal akımın ancak tam olarak kesilmesi yeterli derecede hipoksi oluşturabilir. Yani duktal hipoksinin oluşabilmesi için term yenidoğanlara göre prematürelere daha fazla kontraksiyon gereklidir. Fakat duktal kontraksiyon birçok prematüre bebekte yeterince derin hipoksi geliştirmemekte, yeterli remodeling

olamamaktadır. Bu nedenle de kapanmış duktus prematürite ile orantılı şekilde tekrar açılmaya yatkındır (47). Ekokardiyografi ile duktusun kapanmış olmasının tespit edilmesine rağmen, 26 gestasyon haftasının altında doğan prematürede tekrar açılma sıklığı %23, 26-27 gebelik haftası arasında doğarlarda %9 olarak saptanmıştır (24).

Arteriyel oksijen saturasyonunda düşme veya kanda bulunan PG miktarında artma PDA kapanmasının geciktirebilmektedir. Prematüre bebeklerde sık görülen RDS varlığı da duktusun kapanmasını geciktirir. Solunum sıkıntısı olan 30 hafta ve altı prematürelere PDA'nın kapanmama olasılığı oldukça yüksektir (50) (Tablo 2.2.9.3.1).

Tablo 2.2.9.3.1: Postnatal Yaş ile PDA Sıklığı (%)

Gestasyon Haftası	0-24 saat		24-48 saat		48-72 saat		72-96 saat	
	Sağlıklı	RDS	Sağlıklı	RDS	Sağlıklı	RDS	Sağlıklı	RDS
40	55	-	0	-	0	-	0	-
38-40	85	-	50	-	5	-	0	-
34-37	96	-	42	-	12	-	4	-
30-33	87	87	31	56	13	25	0	11
29	80	88	40	84	20	77	7	65

2.2.9.4: Kapanmış duktus arteriyozusun yeniden açılması

Zamanında doğmuş bebeklerde DA'nın kontraksiyonu sonrasında gelişen histolojik değişiklikler, yeniden açılmayı engeller. Ancak, prematürelere DA kendiliğinden ya da farmakolojik tedaviyle (indometazin gibi) kapandıktan sonra, tekrar açılabilir. Yetmiş yedi prematürede yapılan bir çalışmada, PDA nedeniyle indometazin tedavisi almış bebeklerin dörtte birinde DA'nın yeniden açıldığı gösterilmiştir (51). Yeniden açılma riski gebelik haftasıyla ters orantılı olup, risk <27 hafta bebeklerde %37 iken, 27-33 haftalık bebeklerde %11'dir. Ancak, bu çalışmada yeniden açılma oranlarının ekokardiyografi ile değil, klinik bulgularla izlendiği akılda tutulmalıdır (51).

2.2.10: Duktus arteriyozusun prematüreleredeki seyri

Erken gebelik haftası ve düşük doğum ağırlığının PDA üzerindeki etkisi, kendiliğinden kapanma ve tedaviye yanıt oranlarında da karşımıza çıkar. Doğum ağırlığı > 1000 gr bebeklerin neredeyse tamamında (%94) PDA taburculuk dönemine kadar kendiliğinden kapanır. Kendiliğinden kapanma oranları doğum ağırlığı <1000 gr olanlarda %34, < 27 hafta bebeklerde ise %40'lardadır (47).

Fransa'da, PDA'yı konservatif izleme protokolü uygulayan bir klinikte yapılan çalışmada, 24- 27 haftalık 103 bebekte ekokardiyografi ile PDA'nın doğal seyri izlenmiş; bebeklerin %73'ünde PDA'nın ortalama 6 günde (4- 165 gün) kendiliğinden kapandığı; yalnızca bir bebekte PDA'nın cerrahi olarak kapatılması gerektiği gösterilmiştir. Bebeklerin %9'unda kendiliğinden kapanma ilk 72 saatte; diğerlerinde ise daha sonra gerçekleşmiştir. Bir başka çalışmada, ekokardiyografik olarak hemodinamik anlamlı ve anlamlı olmayan PDA'ların kendiliğinden kapanma sıklığı açısından fark bulunmamıştır (52). Narayanan'ın çalışmasında kendiliğinden kapanma 24-27 haftalık doğmuş 143 bebeğin %27'sinde 4. günde gerçekleşmiştir(53). Duktus arteriyozusun kendiliğinden kapanma oranları Tablo 2.2.10.1'de verilmektedir (47).

Tablo 2.2.10.1: Duktus Arteriozusun Kendiliğinden Kapanma Oranları

Gebelik Haftası	4. günde kapanma(%)	7. günde kapanma(%)	Taburculukta kapanma(%)
Term	100	100	100
≥ 30 hafta	90	98	98
27-28 hafta	22	36	-
25-26 hafta	20	32	-
24 hafta	8	13	-
Doğum ağırlığı			
1000-1500 gram	35	67	94
<1000 gram	21	34	-

2.2.11 Patent duktus arteriozusun tanımı

Duktus arteriozusun yaşamın ilk 72 saatinden sonra hala kapanmamış olmasıdır.

2.2.12 PDA prematürelerdeki sıklığı

Patent DA sıklığı, gebelik haftası ve doğum ağırlığıyla ters orantılıdır. Term bebeklerde PDA'nın insidansı 100,000 canlı doğumda 57 iken, ÇDDA bebeklerdeki genel oran pratik olarak üçte birdir (54). PDA sıklığı; <28 hafta prematürelerde: %60- 70, >32 hafta prematürelerde: %20, <1000 gr bebeklerde: %40-55, <1500 gr bebeklerde: %30 olarak belirtilmektedir. Duktus arteriozus < 28 hafta prematürelere %10–15'inde 1-3 gün içinde, %30'unda ise 7. günde kapanır. 2015'de yayınlanmış bir çalışmada, Amerika Birleşik Devletleri de 2003- 2009 yılları arasında doğan 182 bin <32 hafta prematüre bebek incelenmiş; PDA sıklığı < 28 haftalık bebeklerde %27, 29-32 haftalıklarda %11 olarak bulunmuştur. 2003'de PDA tanısı alan <32 hafta prematürelere oranı %14 iken, 2009'da bu oran %21'e yükselmiştir (55). Bu artış, hem < 28 haftalık bebekler hem de 29-32 haftalık bebekler grubunda yaşanmıştır ve teknolojik gelişmelerle açıklanamayacak kadar yüksektir (55).

2.2.13. Prematüre bebeklerde PDA için risk faktörleri

Patent DA için bilinen en önemli iki risk faktörü erken gebelik haftası ve düşük doğum ağırlığıdır. Perinatal asfiksi ve yüksek rakımda doğma da PDA ile ilişkilendirilmiştir. Prematürelere PDA riskini arttırdığı bilinen ya da düşünülen diğer faktörler şunlardır:

Bebeğin klinik durumu: Otuz haftadan küçük doğup, RDS nedeniyle tedavi alan bebeklerde yaşamın 4. gününde PDA sıklığı %65'dir

Antenatal kortikosteroidlere maruz kalmama: Glukokortikoidler DA dokusunda özellikle O₂'ye duyarlılığının gelişmesinde rol oynar. İmmatür fetal kuzulara doğum öncesi kortizol verildiğinde, doğum sonrası DA dokusunun, O₂ ve PG'lere term kuzularınıninkine benzer şekilde yanıt verdiği gösterilmiştir. İnsanlarda da antenatal kortikosteroidlere maruz kalmamış ve/veya RDS nedeniyle surfaktan almış bebeklerde kendiliğinden kapanma daha azdır (45). Antenatal glukokortikoidlere maruz kalmamış prematüre bebekler PDA açısından riskli kabul edilirler.

Koryoamnionit: Koryoamnionitle PDA ilişkisini irdeleyen, 17,000'den fazla bebeği kapsayan 23 çalışmanın meta-analizinde, koryoamnionitin PDA riskini 1.43 kat arttırdığı gösterilmiştir. Subgrup analizi yapıldığında, klinik koryoamnionit PDA ile ilişkili bulunmazken, histolojik koryoamnionit ve hem klinik hem de histolojik bulgularla tanımlanan koryoamnionitin PDA ile önemli ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Antenatal steroid kullanımı, koryoamnionitli bebeklerde PDA riskini azaltmaktadır (56). Koryoamnionit varlığı, siklooksijenaz inhibitörleri ile PDA tedavisine verilen yanıtı da azaltır (57).

Fototerapi (FT): ÇDDA bebeklerde FT, genellikle PDA'nın belirti vermeye başladığı, yaşamın ilk haftalarında gerekli olmaktadır. Bazı kliniklerde ÇDDA bebeklere profilaktik FT de uygulanmaktadır. 1980'lerden itibaren FT alan bebeklerde PDA sıklığının daha fazla olduğuna dair yayınlarda PDA tanısı yalnızca üfürüm varlığıyla koyulmuştur (58). PDA'yı engellemek için ÇDDA bebekler FT alırken, göğüs kafesine alüminyum folyo gibi "kalkan" görevi yapan

koruyucuların yerleştirilmesi konusunda da çalışmalar vardır (59). Ancak, daha güncel, PDA tanısının ekokardiyografi ile koyulduğu çalışmalarda, göğüs “kalkanı” kullanılan ve kullanılmayan <29 hafta bebeklerde PDA sıklığı ve PDA’nın büyüklüğü açısından bir fark bulunamamıştır (18). Sürmeli-Onay’ın çalışmasında ise, FT ne PDA sıklığını ne de PDA’nın seyri etkilememiştir. Ayrıca, FT öncesi ve sonrası serum PG E2 düzeyleri değişmediği saptanmıştır (60). Bu konuyla ilgili 2015 Cochrane meta-analizi, FT sırasında göğüs korumasının, PDA gelişimini engellemede etkinlik ya da yararının, eldeki çalışmaların yetersizliği nedeniyle belirlenemeyeceğini belirtmektedir (61).

Doğum sonrası sıvı yönetimi: Bell ve arkadaşlarının 1980 yılında yaptığı çalışmada, doğum ağırlığı 751- 2000 g arasında değişen 170 prematüre bebek “düşük” ve “yüksek” sıvı alımı gruplarına göre gruplandırılmıştır. Üçüncü günden başlayarak, “düşük” sıvı grubuna yetecek kadar sıvı, “yüksek” sıvı grubuna ise, en az 20 ml/ kg/gün (ortalama 47 ml/kg/gün) fazla sıvı verilmiştir. PDA ile uyumlu üfürüm yüksek miktarda sıvı verilen grupta %41; düşük miktarda sıvı verilen grupta % 10.5 oranında duyulmuştur. Eğer ÇDDA bebeklere çok fazla sıvı verilirse, immatür böbreğin bu aşırı sıvıyla baş edemeyeceği ve sıvı retansiyonuna bağlı olarak PGE2 düzeylerinin yükseleceği speküle edilmiştir (62). İnulin dilüsyon teknikleri kullanılarak ekstraselüler sıvı (ESS) ölçümleri yapıldığında, Stonestreet ve ark. yüksek miktarda sıvı yüklenmesinin, (ort. 160/kg/gün) yaşamın 2-8. günleri arasında ESS hacminde değişikliğe neden olmadığını; düşük miktarda sıvı verilen (ort. 120/kg/gün) grupta ise ESS hacminde bir daralma olduğunu göstermişlerdir (63). Yeni çalışmalar 170 ml/kg’dan fazla sıvı verilmesinin PDA açısından riskli olduğunu belirtmektedir (64).

Sonuçta, PDA’yı engellemek için bebeğe verilen sıvı miktarının ayarlanması konusunda her bebekte sıvı kısıtlaması önerilemez. Hastanın yaşamsal bulgularının, idrar çıkışının ve biyokimya sonuçlarına göre uygun sıvı yönetimi yapılmalı ve total günlük aldığı miktarın 170 ml/kg’ı aşılmamalıdır.

Sepsis: Sepsis hem PDA'nın kapanmasını geciktirme, hem farmakolojik tedaviye yanıtı azaltma, hem de kapanmış PDA'nın tekrar açılmasına neden olma etkileri vardır.

İntrauterin büyüme geriliği: Rakza ve ark. ortalama gebelik haftaları 29 olan 31 AGA ve 17 SGA bebeğe yaşamın 6, 24 ve 48. saatlerinde Doppler ekokardiyografik inceleme yapmışlardır. Yaşamın 6. saatinde doğum ağırlığı gebelik yaşına uygun (AGA) prematürelde PDA sıklığı %15 iken, doğum ağırlığı gebelik yaşına göre düşük (SGA)'larda bu oran %60'dır. 48. saatte ise, hemodinamik anlamlı PDA (HAPDA) sıklığı AGA'larda %40, SGA'larda %65 olarak bulmuşlardır. Plasental yetmezliğe bağlı gelişen artmış pulmoner kan akımı ve duktal çalma belirleyicileri SGA bebeklerde daha erken ortaya çıkmaktadır (65). Bu da, SGA prematürelere PDA açısından daha riskli olduğunu ve ekokardiyografik değerlendirmelerin erken yapılması gerektiği sonucunu doğurmaktadır.

Genetik faktörler: Son yıllarda yapılan çalışmalar, DA dokusunda 4000'den fazla genin eksprese edildiğini göstermiştir. Özellikle iyon kanallarını kontrol eden genler DA'nın daralma ya da genişlemesinde rol alırlar. İkiz çalışmalarında, tek başına genetik faktörlerin PDA gelişiminde % 12.6 oranında rol oynadığı gösterilmiştir (66). Patent DA patogenezinde rol oynayabileceği düşünülen aday genler: Transforming growth factor -beta, IFN γ (+874) T alleli (koruyucu)' ve diğerleridir (47).

İlaçlar: Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kullanılan birçok ilaç PG sentezini etkileyerek DA'nın açık kalmasında etkili olabilir (67). Bunlardan en sık kullanılanı furosemiddir. Nitrik oksit ise, DA dokusunda direkt vazodilatör etki gösterir. Nitrogliserin ve nitroprussid NO donörü olarak DA'da vazodilatör etki yapabilir. Pulmoner HT tedavisinde kullanılan NO'nun, potansiyel olarak PDA riskini artırma riski olsa da, klinikte NO tedavisi alan yenidoğanlarda artmış PDA sıklığı bildirilmemektedir. Yine pulmoner HT tedavisinde kullanılan bir fosfodiesteraz inhibitörü olan sildenafil de DA'da belirgin vazodilatör etki gösterir. Heparin ve gentamisin gibi ilaçların da DA dokusunda vazodilatör etki

gösterdiği bilinmekle birlikte; henüz bu ilaçların PDA ile ilişkisi konusunda yayınlanmış klinik çalışma yoktur (67). Prematüre bebeklerde patent duktus arteriozus gelişimi için risk faktörleri Tablo 3'te görülmektedir (47):

Tablo 2.2.13.1: Prematüre Bebeklerde PDA Gelişimi İçin Risk Faktörleri

- Erken gebelik haftası
- Düşük doğum ağırlığı
- Antenatal steroidlere maruz kalmama
- Koryoamnionit
- Yüksek miktarda intravenöz sıvı
- (>170 ml/kg)
- Sepsis
- İntrauterin büyüme geriliği
- Genetik faktörler
- İlaçlar
- Perinatal asfiksi
- Respiratuvar Distres Sendromu

2.2.14 Prematüre bebekte PDA'nın dolaşım fiziyojisine etkileri ve önemi

Prematüre bebeklerde PDA'nın prematüreliliğin sürecinde gelişen masum bir durum mu, ciddi hedef organ komplikasyonlarına neden olan ve acilen saptanıp tedavi edilmesi gereken bir tetikleyici mi olduğuna karar vermek gerekir. Bu durumda karar verebilmek için PDA'nın prematüredeki patofiziyojisini incelemek gerekir.

2.2.14.1 Patent Duktus Arteriozus ve soldan sağa şantın fiziyoji

Rahim içi dönemde PDD yüksek, sistemik damar direnci ise düşük olduğu için DA'daki akım yönü sağdan sola doğrudur. Doğumdan sonra, akciğerin havalanması ile PDD düşer, sistemik damar direnci ise yükselir. Sistemik arteriyel KB, PA basıncından daha yüksek hale gelince DA'daki akımın yönünü soldan sağa olarak değiştirir. Prematürelere ise respiratuvar

distres sendromu (RDS) varlığında PDD yüksektir, surfaktan tedavisi sonrasında PDD düşer ve DA'da soldan sağa şant oluşur.

PDA boyutu küçükse, DA'nın çapındaki darlık nedeniyle akıma yüksek direnç olur. Bu nedenle sistemik ve pulmoner dolaşım arasındaki basınç farkı yüksek olsa da, soldan-sağa şantın miktarı az olacaktır. PDA boyutları büyük ise, her iki sistemdeki basınç eşitlenme eğiliminde olur. Bunun sonucu olarak şanttaki kanın miktarı sistemik ve pulmoner basınçlar arasındaki ilişkiyle belirlenir. Bu nedenle PDA'daki şant "bağımlı" bir şanttır (47).

Doğumdan sonra sistemik vasküler dirençte anlamlı değişiklik olmayacağı için, PDA'daki akımın esas belirteci PDD'deki değişikliklerdir (32, 35).

Nükleer tıp çalışmaları ile PDA yoluyla akciğerlere giden kanın, sistemik kan akımının üç katına ulaşabileceği gösterilmiştir (68).

Patent DA'daki şant soldan sağa doğrudur. Akımın büyüklüğünü belirleyen ve birbiriyle ilişkili olan 3 faktör şunlardır:

- 1) Duktus arteriozusun çapı ve uzunluğu: Akıma verilen direnci belirler
- 2) Aorta ile PA arasındaki basınç farkı
- 3) Sistemik ve pulmoner damar direnci

2.2.14.2. Patent Duktus Arteriozus'un akciğerler, pulmoner ve sistemik dolaşım üzerine etkisi

Duktustan sistemik dolaşım yerine akciğerlere kanın gitmesi (duktal çalma) böbrekler, bağırsaklar ve beyin gibi uç organlarda hipoperfüzyona neden olabilir. Bu da BPD, intraventriküler kanama ve NEK gibi sorunlara yol açabilir (69).

Pulmoner damar gelişimi üzerine olan etki: PDA küçükse akciğerler ve pulmoner dolaşım üzerinde etkisi çok azdır veya yoktur. PDA büyükse akciğer ve sistemik dolaşımdaki basınçlar eşitlenir. Küçük pulmoner arterlerdeki akım

ve basınç yüksek olduğu için, doğum sonrasında medial tabakadaki düz kas hücreleri gerektiği kadar hızlı regrese olamaz ve PDD daha yavaş düşer; hatta normal düzeylere inemez (32, 35).

Pulmoner Ödem: Orta büyüklükteki bir PDA varlığında bile pulmoner venöz basınçtaki artışa bağlı olarak hem arteriyel hem de venöz uçta kapiller permeabilite artması sonucu pulmoner ödem gelişebilir. Pulmoner ödem sonucunda akciğer kompliansı azalır ve mekanik ventilatör ve oksijen gereksiniminde artış olur (34, 35).

Pulmoner Kanama (PK): Otuz haftadan küçük doğmuş 126 bebekte yapılan bir çalışmada, PK'sı olan bebeklerle olmayanlar karşılaştırılmış; PK'sı olanlarda PDA ortalama çapının daha büyük (2 vs 0.5 mm) ve pulmoner kan akımının daha fazla (326 vs 237 mL/kg/dakika) olduğu gösterilmiştir (70).

Bronkopulmoner Displazi: PDA'daki sürekli soldan-sağa şant, akciğer interstisiyumunda sıvı infiltrasyonuna neden olur, bu da pulmoner mekanikleri ve alveol gelişimini bozar, MV'da kalma süresini uzatır. Preklinik çalışmalarda PDA'nın farmakolojik olarak kapatılmasının, yeni BPD'nin ana bulgusu olan alveolarizasyonda gecikmeyi düzelttiği gösterilmiştir. 865 ÇDDA bebeği inceleyen bir seride, birinci haftada PDA tanısı almış bebeklerde, 36. haftada BPD gelişme riskinin 4.5 kat arttığı gösterilmiştir (71). Son yapılan çalışmalarda profilaktik PDA ligasyonu ile PDA semptomatik olduğunda yapılan ligasyonun etkilerini karşılaştıran tek randomize kontrollü çalışmadan çıkan sonuç, erken profilaktik PDA ligasyonunun BPD gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğudur (72).

Sistemik ve Serebral Dolaşım Üzerine Etki: Miyokard immatüritesi ve vasküler sistemin soldan-sağa şant sonucunda artan hacim yüküne yeterli kompensatuvar yanıt verememesi sonucunda ortaya çıkar. Pulmoner kan akımı sistemik akımın yaklaşık %50'sinden fazla olduğunda, hemodinamik bir paradoks gelişir. Sol ventrikül atım hacmi artarken, sistemik kan akımında artış olmaması kalp yetmezliği ile sonuçlanır. Kalpteki bu yüklenme sonucu nöro-hümorale sistemler uyarılır. Hem sempatik sinir sistemi hem de renin-angiotensin

sistemi aktive olur. Diastolik geri akım beyin perfüzyonunu düşürür. En sonunda abdominal aortada kan akımı azalır; karaciğer, barsaklar ve böbreklere giden akımı düşer ve karaciğer, böbrek yetmezliği, NEK riskinde artış meydana gelir (54).

PDA-NEK ilişkisi: Tüm ince barsak ve sağ kolonun kanlanmasını sağlayan superior mezenterik arter (SMA) kan akımında sağlıklı, term bir bebekte beslenme sonrasında artış olur. Bu artışın amacı, bağırsağın emilim ve sindirim sırasındaki artmış metabolik gereksinimlerini karşılayabilmektir. Prematürelde mezenterik rezerv az olduğu için mezenterik kan akımı, postprandial dönemde maksimum düzeye ulaşır. Bu da PDA'daki duktal çalma ve SMA'daki kan akımını da azaltarak, bağırsaklarda iskemi riskini artırır. Bu da, beslenme intoleransından, NEK'e varabilen değişik klinikler olarak karşımıza çıkabilir (35, 73).

Akut böbrek yetmezliği: Duktal çalma nedeniyle gelişir.

Mortalite: Orta büyüklükte veya geniş PDA'sı olan prematürelde mortalitenin PDA'sı olmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (35, 74).

2.2.15 PDA kliniği

Prematüre bebeklerde kompensasyon mekanizmaları yeteri kadar gelişmediği için PDA klinik bulguları daha büyük bebeklerde göre farklılıklar gösterir.

Patent duktus arteriosus'un belirtileri genellikle RDS'nin iyileşme dönemi başladığında, pulmoner damar direncinin düşmesiyle ortaya çıkar. En erken belirtiler sıklıkla solunum desteğinde artış ve alveolar ödem sonrasında gelişen paCO₂ düzeylerinde yükselmedir (35).

Üfürüm: Soldan-sağa şantın miktarı arttıkça şiddeti ve süresi artan üfürüm duyulur. İlk olarak 24- 72 saatleri arasında duyulur. İkinci kalp sesinin sonunda, diyastole kadar da uzayabilen, sistolik, yüksek frekanslı bir üfürümdür.

Genellikle sol sternal kenar boyunca, 2-3. interkostal aralıkta duyulur. Daha büyük çocuklarda tariflenen klasik devamlı üfürüm prematürelde sık görülmez. Eğer şant çok büyükse diyastol sırasında ventriküllerin hızlı dolumuna bağlı olarak, apekte 3. kalp sesi duyulabilir. Geniş ve non-restriktif PDA'larda ise bazen üfürüm duyulmayabilir. Büyüklerde üfürümün azalması veya kesintiye uğraması ise Eisenmenger sendromu lehine yorumlanmalı ve hasta çok yakın takip altına alınmalıdır.

Apikal vuruda sola doğru yer değiştirme

Hiperaktif prekordiyum

Solunum desteğinde artış

Nabız basıncında genişleme

Periferik nabızlarda güçlenme: Duktustaki akım arttıkça, en iyi palmar ve ön kol nabızlarında hissedilir.

Sol ventrikül yetmezliği bulguları: Şant çok büyükse ortaya çıkar. Taşikardi, takipne, akciğerde raller, ilerleyen vakalarda apne ve ağır bradikardi izlenir

Hepatomegali: Sol kalp yetmezliğine bağlı olarak geç ortaya çıkan bir bulgudur.

Sistolik-diyastolik hipotansiyon

Metabolik asidoz

Diastolik kan basıncı 'nın <20 mm Hg olmasıApikal vuruda sola doğru yer değiştirme

İlk gün daha düşük kan basıncı değerlerinin geniş PDA gelişimiyle ilgili olduğu belirlenmiştir (75). Klinik bulgular arasında üfürümün varlığı PDA'yı gösterme açısından özgüllüğü en yüksek fakat duyarlılığı düşük kriterdir. Skelton ve ark. kapanmış duktusu olan bebeklerin %11'inde, küçük PDA'sı olanların ise %24'ünde üfürüm duyulduğunu belirtmektedir (76).

2.2.15.1 PDA kliniğinde terminoloji

Klinik belirgin PDA: Mümkünse ekokardiyografiyle kanıtlanmış, PDA ile uyumlu üfürüm, prekordiyal vuruda / periferik nabızlarda belirginleşme gibi

fizik muayene bulguları vardır. Klinik belirgin PDA tanısı, klinik şüphe ve belirtilerden en az birinin varlığıyla koyulur (76).

Semptomatik PDA: PDA bebeğin klinik durumunda bozulmaya yol açmıştır. Hipotansiyon gibi belirtiler ortaya çıktığında PDA semptomatik hale gelmiş ve pulmoner hiperperfüzyon ve/veya sistemik hipoperfüzyon gelişmiştir. Semptomatik PDA'da MV'de kalma süresinde uzama, solunumsal sıkıntısında artma ve MV ayarlarında kötüleşme, inatçı apne atakları, pulmoner kanama, hipotansiyon izlenir (70).

Hemodinamik açıdan anlamlı PDA (HAPDA): Hemodinamik açıdan anlamlı PDA tanısı, ekokardiyografik değerlendirmeyle PDA'daki yüksek hacimli akım gösterilmesiyle koyulur. Hemodinamik açıdan anlamlı PDA'yı tanılamamanın amacı, büyük PDA'ların 28 haftadan küçük bebeklerde pulmoner kanama, İVK, ölüm ya da ciddi morbiditeyle ilişkilendiren yayınlar olması ve klinisyenlerin bu komplikasyonları önlemek için PDA'yı kapatmayı düşünmeleridir (35, 70). Hemodinamik açıdan anlamlı bir PDA'nın klinik bulguları aşağıdaki faktörlerin etkileşimine bağlıdır (54):

Duktus arteriyozustaki şantın miktarı: PDA'nın izlendiği prematüre grubu sıklıkla RDS nedeniyle tedavi almış ya da halen almakta olan bebekler olduğu için şantın miktarını pulmoner damar direnci belirler.

Pulmoner ve sistemik dolaşımın bu şantı kompanse etmek için vereceği hemodinamik yanıt

İmmatür miyokardın PDA'yı kompanse etme yeteneği

2.2.16 PDA 'da tanı yöntemleri

Duktusun kendiliğinden kapanabilmesi, PDA'yı kapatma tedavisine her bebeğin yanıtının farklı olması gerek tıbbi gerekse cerrahi tedavinin yaratabileceği riskler durumu daha da karmaşık hale getirir (35).

Akciğer grafisi: Sol atrium ve sol ventrikülde büyüme, daha ileri olgularda kardiyomegali, pulmoner konjesyona bağlı olarak akciğer sahalarında flulaşma izlenir.

Elektrokardiyografi: Patent DA'nın ilk dönemlerinde yararlı değildir. Eğer orta büyüklükte bir şant haftalar boyu devam ederse, kalbin sol tarafında yüklenmeye bağlı sol ventrikül hipertrofisi ve sol atrial genişlemeye ait bulgular izlenebilir.

Ekokardiyografi ve Doppler çalışmaları: Patent DA şüphesi olan bir bebeğe EKO yapılarak, yapısal konjenital kalp hastalıkları dışlanmalıdır. Ekokardiyografi, PDA tanısında klinik bulgulardan daha duyarlı ve özgüldür. İlk 24 saat içinde duktusların 1/3'ünde spontan kapanma görülür ve tedaviye ihtiyaç olmaz. Bu nedenle ekokardiyografik değerlendirme ilk 24-48 saat sonrasında yapılmalıdır (77). Skelton ve ark. çalışmasında, ekokardiyografi ile hemodinamik anlamlı PDA tanısı, klinik bulgulardan yaklaşık 1,8 gün önce koyulabilir (76). Hatta yaşamın altıncı saatinde bile DA'daki akımın soldan sağa döndüğünü ve akımın arttığını gösteren çalışmalar vardır (58).

Ekokardiyografi ile belirlenen duktus çapına göre PDA üç gruba ayrılır (78).

Ekokardiyografi, duktal şantın büyüklüğünü ve bu durumun bebek için klinik önemini gösteren altın standarttır. Pulmoner arter, DA ve inen aortaya Doppler çalışması yapılır. Renkli doppler çalışmalarıyla şant hakkında daha ayrıntılı fikir sahibi olunabilir. Pulsed Doppler ile şanttaki akımın yönü ve hızına ek olarak duktus paternindeki farklılıklar da gösterilebilir. Sol kalpte yüklenme bulguları saptanabilir (47).

Hemodinamik anlamlı PDA'yı değerlendirmede kullanılan farklı ekokardiyografik parametreler ve yorumları Tablo 4'de hemodinamik anlamlı PDA'yı değerlendirmede kullanılan farklı ekokardiyografik parametreler ve yorumları görülmektedir (69):

Tablo 2.2.16.1: Hemodinamik Anlamlı PDA'yı Değerlendirmede Kullanılan Ekokardiyografik Parametreler

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

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

2.2.17 Biyobelirleyiciler

1980'li yılların sonlarına doğru PDA varlığına natriüretik peptid düzeylerinin artışının eşlik ettiği belirlenmiştir. Biyobelirleyiciler prematüre PDA'sında kullanılan biyobelirleyiciler şunlardır (79):

- a. *Troponin-T*: Miyokardiyal zedelenmeyi gösterir.
- b. *Atrial natriüretik peptid (ANP)*: Atrial miyositlerden salgılanır.
- c. *Beyin natriüretik peptid (BNP)*: Ventriküllerden basınç ve hacimce yüklenmeye yanıt olarak 108 amino asitlik pro-BNP şeklinde salınır. Prematürelere, özellikle kompleks kardiyak anomaliden şüphe edilmiyorsa ve EKO yapılamıyorsa, hemodinamik olarak anlamlı şanti olan PDA tanısı için BNP ölçümü de kullanılabilir (80). Klinik kullanımda biyobelirleyiciler arasında en pratiğidir. Ekokardiyografi bulgularıyla iyi korelasyon gösterir; daha büyük duktuslarda daha yüksek BNP düzeyleri saptanır, PDA kapandığında da düzeyleri düşer (47).
- d. *Amino-terminal pro-B-tip natriüretik peptid (NT-proBNP)*: Yarı ömrü BNP'ye oranla daha uzundur.
- e. *Nötrofil jelatinaz-ilişkili Lipokalin (NGAL)*: Lipokalin ailesinden, akut böbrek yetmezliği tanısında kullanılan biyobelirleyicidir. PDA sonucunda böbrek kan akımı azalır ve NGAL düzeyi yükselebilir (81).
- f. *Kalp Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (Heart Fatty Acid Binding Protein, H-FABP)*: İskemi sırasında hücre içi lipid metabolizmasındaki değişiklikleri yansıtır.

Yaşamın 2.-4. ve 6.-8. günlerinde ise her üç biyobelirleyici hemodinamik anlamlı PDA'sı olan hastalarda daha yüksektir. Tablo 5'te belirtildiği gibi, BNP ve N-terminal pro-BNP en sık çalışılan belirleyiciler olup, hemodinamik anlamlı PDA'sı olan prematürelere plazma ve idrarda düzeyleri yükselir ve tedavi sonrası normal değerlere geriler (82).

Tablo 2.2.17.1: PDA Tanısında Kullanılan Biyobelirleyiciler

Biyobelirleyici	Örnek yeri
Atrial natriüretik peptid	Kan ve idrar
Beyin natriüretik peptid	Kan ve idrar
Amino-terminal pro-B-type natriüretik peptid	Kan ve idrar
Endotelin-1 ve C-terminal pro-endotelin-1	Kan ve idrar
Nötrofil jelatinaz-ilişkili lipokalin	İdrar
Kalp yağ asidi bağlayıcı protein	İdrar
Kardiyak troponin T	Kan

2.2.18 Near Infrared Spektroskopi (NIRS)

PDA'daki kan basıncında düşmenin beyin kan akımı üzerindeki etkilerini değerlendirmede kullanılabilir. Dezavantajı yalnızca tek bir organ hakkında fikir vermesi ve uzun monitörizasyon süresidir (47).

2.2.19 Perfüzyon indeksi (PI)

Organ perfüzyonunu değerlendirmede kullanılır. Periferel perfüzyon, atım hacmi ve kalp debisi ve SVK'daki akım değişiklikleriyle orantılıdır. Özellikle yaşamın 37. saatinden sonra perfüzyon indeksindeki bu artış hemodinamik anlamlı PDA olgularında daha anlamlıdır.

2.2.20 Trombosit sayısı

Yaşamın 1-3. günlerinde trombosit sayısı 150,000 olan prematürelde PDA riskinin x 1,2, 100,000 olanlarda ise 1,5 kat arttığı gösterilmiştir. Trombosit sayısının duktusun kapanmasını doğrudan etkilemekten çok, bebeğin genel

yapısal durumunu gösterdiği ve bu nedenle PDA ile indirekt bir ilişkisi olduğu düşünülmektedir (83).

2.2.21 Faz kontrast manyetik rezonans görüntüleme (Phase contrast magnetic resonance imaging, PCMRI)

DA'daki ve torasik arter ve venlerdeki akım hacmini görüntülemeye kullanılabilir (84).

2.2.22 Speckle tracking echocardiography

Prematüre bebeklerde, PDA sonucunda gelişen hacim yüklenmesine bağlı kalpteki etkileri gösterir. Bu yöntemle, PDA'sı olan prematürelere, yaşamın 3. gününde atım hacminin %33 arttığı gösterilmiştir. Özellikle PDA çapının >1.5 mm olduğu vakalarda bu etki belirgindir ve eğer PDA kapanmazsa artarak devam eder (83).

2.2.23 Ayırıcı Tanı

Patent duktus arteriyozusun ayırıcı tanısında devamlı üfürüme neden olan diğer durumlar bulunmaktadır (85).

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

2.2.24 Komplasyonlar(86)

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

2.2.25 PDA Taraması

Geniş PDA'lar bile aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yaşamın ilk haftasında klinik bulgu vermeyebileceğinden, bebekte klinik bulgu ve/veya üfürüm olması şartı aranmadan, ekokardiyografi ile yaşamın ilk günlerinde PDA taraması önerilmektedir (87).

Prematüre bebeklerde PDA'nın ekokardiyografik tarama önerisi (47):

28 hafta altı ve/veya 1000 gramın altında bebeklerde ilk 72 saatte ekokardiyografik inceleme önerilir.

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

28 hafta ve/veya 1000 gr üstünde olan ventilatördeki bebeklerde klinik ve respiratuvar bulgular duktal şantı düşündüğünde ekokardiyografik inceleme önerilir.

2.2.26 PDA Tedavisi

Doğum sonrası patolojik bir yapı haline dönüşen PDA'nın tedavisi, bebeğin içinde bulunduğu hemodinamik duruma ve ek kardiyovasküler patolojilere göre belirlenir. Ciddi şant yok ise ve bebekler asemptomatik iseler sadece izlem yeterlidir. Çünkü bu PDA'ların önemli bir kısmı 3 ay içerisinde spontan kapanır. Ancak PDA büyük ise veya önemli komplikasyonlara neden oluyorsa acil tedavi endikasyonu oluşur. Önemli şanta neden olan PDA'larda erken tedavi uygulanmazsa ilk 6 ayda pulmoner vasküler direnç yükselir ve birinci yılın sonunda sistemik düzeye erişerek Eisenmenger patofizyolojisine neden olabilir.

Hemodinamik anlamlı PDA tedavisinde konservatif yaklaşımdan cerrahi tedaviye kadar seçenek varken, günümüzde konservatif tedaviye doğru eğilim artmaya başlamıştır. Bunun nedenleri:

- i. >1000 g bebeklerin %67'sinde PDA'nın kendiliğinden 7 günde ve > %94 taburculuktan önce kapanması ,
- ii. <1000 g bebeklerde %40 oranında kendiliğinden kapanma olması,
- iii. Erken agresif tedaviye bağlı komplikasyonlar (oligüri, GIS kanama, NEK ve bağırsak perforasyonu) olması,
- iv. Erken agresif tedavi ile BPD, NEK ve nörogelişimsel morbiditelerde azalma olmaması rol oynamaktadır (61).

Günümüzde prematüre bebeklerde PDA tedavisi 3 farklı yaklaşımı içerir:

- Konservatif tedavi
- Siklooksijenaz (COX) inhibitörleri
- Cerrahi tedavi

2.2.26.1 Konservatif tedavi

Genel destek tedavi;

Yeterli oksijenizasyon (sol ventrikül yükünü azaltır)

Artmış pozitif ekspiratuar sonu basıncı (PEEP>5 mbar) (gaz değişimini düzeltir, sol-sağ şantı azaltır, sistemik kan akımını arttırır) ve kısa inspirasyon zamanı (0.35 sn)

Hematokrit düzeyini %35-40 arasında tutmak (47).

Diüretik tedavisi;

- Pulmoner ödem ve ventilatör desteğinin arttığı durumlarda tiazid diüretikleri kullanılabilir.
- Loop diüretikleri, renal PGE2 sentezini stimüle ederek, DA'nın idamesine neden olur. Retrospektif bir çalışmada 32 haftanın altındaki bebeklerde furosemid kullanımı ile serum kreatinin ve hiponatremi düzeylerinin arttığı, idrar çıkışının ise etkilenmediği bildirilmiştir (88).

Sıvı kısıtlaması;

Pulmoner ödemi ve ciddi respiratuvar distressi olan hemodinamik anlamlı PDA'lı hastalarda sıvı miktarı 110-130 ml/kg/g olacak şekilde kısıtlı tutulmalıdır. Prematürelde >170 ml/kg/g sıvı verilmesinin PDA insidansını arttırdığı gösterilmiştir (89). Sıvı yüklenmesi PDA'yı şu mekanizmalarla olumsuz etkiler:

- Sağdan sola şantı arttırır
- Sol ventrikül önyükünü arttırır
- Pulmoner ödeme neden olur
- Oksijen ve ventilatör gereksinimini arttırır.

Beslenme;

Son çalışmalarda semptomatik PDA ve tedavi esnasında beslemenin herhangi olumsuz bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (90).

2.2.26.2 Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları

Prostaglandin E2 duktal açıklığı sağlar. COX inhibitörleri (indometazin, ibuprofen) COX 1 ve 2' yi inhibe ederek PG sentezini azaltarak, duktusun konstrüksiyonu ve kapanmasını uyarırlar (86). Yapılan bir araştırmada prematüre bebeklerde PDA'nın farmakolojik veya cerrahi yolla kapatılması arasında 1 yıllık sonuçlarda önemli bir fark olmadığı ortaya konulmuştur (91). Bu nedenle PDA kapatma tedavisinde öncelik farmakolojik tedavidir.

Siklooksijenazların COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki izoformu bulunmaktadır. Her iki izotip DA üzerine etkilidir. Tedavide kullanılan indometazin ve ibuprofenin kimyasal yapıları, dolayısıyla COX 1 ve 2 izoformlarına olan etkileri farklıdır.

2.2.26.2.1 İndometazin

İndometazin, PDA tedavisinde etkinliği kanıtlanmış, nonselektif COX inhibitörüdür. İndometazinin COX 1'e göre etkinliği daha fazladır. Bu nedenle vazokonstrüksiyon sonrası meydana gelen yan etkileri daha fazladır. Yapılan çok merkezli bir çalışmada, hemodinamik anlamlı PDA tanılı bebeklerde indometazin ve plasebo tedavisi karşılaştırılmış; ilk 48 saat içinde indometazin grubunda %79, kontrol grubunda %28 oranında fonksiyonel olarak PDA'nın kapandığı gözlenmiştir (92). İndometazinin; geçici renal bozukluk, gastrointestinal sistem kanaması, fokal gastrointestinal perforasyon gibi yan etkileri bulunmaktadır.

İndometazinin, nekrotizan enterokolit, BPD, enteral beslenme intoleransı gibi PDA'ya bağlı komplikasyonları önlemede etkili olduğu belirlenmiştir (46). İndometazin PG bağımlı renal, mezenterik ve serebral kan akımını, serebral oksijenizasyonu azaltır, trombosit adezyonunu bozar. Bunun sonucunda, ilk doz

indometazin sonrasında kreatinin klirensinde azalma ve oligüri meydana gelir ve bunlar ilacın kesilmesiyle düzelen geri dönüşümlü sorunlardır. İndometazin ile postnatal steroidin beraber uygulanma sonrasında gastrointestinal perforasyon ve NEK insidansında artış olduğu belirlenmiştir (5, 93).

İndometazinin yapılan Cochrane meta analizde serebral vazokonstriktif etkisi nedeniyle profilaktik uygulamasından vazgeçilmesine rağmen, periventriküler lökomalazi (PVL) insidansını bilinenin aksine azalttığı rapor edilmiştir (94). Profilaktik indometazin uygulamasının, 4,5-8 yaşlardaki uzun dönem prognoz üzerine olumlu etki edebileceğine dair kanıtlar mevcuttur (4).

2.2.26.2.1.A İndometazin dozu

İndometazinin yarılanma ömrü postnatal yaşla azalır. İndometazin uygulama doz şeması tablo 8’de gösterilmiştir (47).

Tablo 2.2.26.2.1.A.1: İndometazin Uygulama Doz Şeması

İlaç	Doz (mg/kg)	Veriliş yolu	PDA kapanma oranı	Yan etkiler	Yeniden açılma oranı(%)
İndometazin	<48 saat	IV, en az 30 dakika	%70-80	Renal: Oligüri, kreatinin klirensinde azalma GI: Kanama, NEK perforasyon, Elektrolit bozukluğu	%20-35
	1.doz: 0.2 mg/kg				
	2.doz: 0.1 mg/kg, 12 saat sonra 3. doz: 24 saat sonra: 0.1 mg/kg				
	>48 saat				
	0.2 mg/kg 12-24 saat ara ile				

2.2.26.2.1.B Erken ve geç indometazin uygulaması

İlk 3 gün içerisindeki erken tedavinin, 7-10. günlerdeki geç tedaviye göre pulmoner morbiditeyi, cerrahi ligasyon ihtiyacını ve NEK sıklığını azalttığı bildirilmiştir (95).

2.2.26.2.1. C Bolus ve devamlı indometazin uygulaması

İndometazinin 36 saat devamlı infüzyonunun bolus enjeksiyon gibi serebral, renal, mezenterik arterlerin resistansını arttırmadığı veya akımlarını azaltmadığı gösterilmiştir (96). Bu nedenle renal yan etkilerinin azaltılması açısından indometazinin devamlı infüzyonunun, aralıklı bolus infüzyonlarına tercih edilmesi önerilir (97).

2.2.26.2.1.D Tekrarlayan indometazin uygulamaları

Prematürelerin üçte birinde indometazin uygulaması ile duktal kapanma görülmemektedir. Yapılan retrospektif bir çalışmada, duktal kapanma oranı ikinci kür indometazin ile %42, üçüncü kür ile %43'dir. Üç kür ile kümülatif kapanma oranının %90'a ulaştığı rapor edilmiştir. Aynı çalışmada üç kürü alan prematürelere PVL insidansında artış da dikkat çekmektedir (98). Sonuç olarak ikinci kür indometazin tedavisinden sonra duktal kapanma olmayan vakaların cerrahi ligasyonu düşünülmelidir.

2.2.26.2.2 İbuprofen

Cochrane meta analizinde, ibuprofenin PDA'yı kapatmada en az indometazin kadar etkin olduğu rapor edilmiştir (47). İbuprofen kullanımının NEK gelişme riskini azalttığı, renal yan etkilerin daha az olduğu, mekanik ventilatör süresinin daha kısa olduğu, Pulmoner kanama insidansının indometazin ile benzer olduğu bildirilmiştir (99, 100).

Karşılaştırmalı ve çift kör çalışmalarda ibuprofen ve indometazinin etkinliğinin benzer oranlarda olduğu, bununla beraber ibuprofenin COX 1'e olan

etkisinin, dolayısıyla da vazokonstrüksiyona bağlı yan etkilerinin daha az olduğu saptanmıştır (19).

İbuprofenin indometazine göre albümine bağlanması ve pulmoner hipertansiyon gibi istenmeyen etkileri de mevcuttur(101).

Ülkemizde intravenöz ibuprofen preparatı bulunmamakla birlikte PDA'nın farmakolojik tedavisinde enteral ibuprofen kullanımının %95,5 başarı sağladığı bildirilmiştir (49).

2.2.26.2.2.A İbuprofen dozu

Gelişmiş ülkelerde ibuprofen iv olarak uygulanır. Ancak iv ibuprofen preparatının pahalı olması nedeniyle gelişmekte olan ülkelerin çoğunda PDA kapatılmasında oral ibuprofen tercih edilmektedir.İbuprofen uygulama dozu tablo 9'da gösterilmiştir (47).

Tablo 2.2.26.2.2.A.1: İbuprofen Uygulama Doz Şeması

İlaç	Doz (mg/kg)	Veriliş yolu	PDA kapanma oranı	Yan etkiler	Yeniden açılma oranı(%)
İbuprofen	Yükleme: 10 mg/kg	IV veya oral	%70-80	Oligüri, kreatinin klirensinde azalma, Yüksek serum bilirubin düzeyleri, Kanama	%30
	5 mg/kg 24 saat ara ile 2 ardışık doz				

2.2.26.2.3 Siklooksijenaz inhibitörlerinin kontrendikasyonları (47)

- Kanıtlanmış ya da şüpheli sepsis
- Aktif kanama (özellikle intrakranial ya da gastrointestinal)
- Trombositopeni ($<50.000/mm^3$) ve /veya koagülasyon bozukluğu
- Şüpheli ya da kesin nekrotizan enterokolit
- Renal yetmezlik
- İdrar çıkışı: $<0,6$ ml/kg/saat
- Kreatinin: $>1,6$ mg/dl
- Duktus bağımlı konjenital kalp hastalığı (pulmoner atrezi, Fallot tetralojisi, şiddetli aort koarktasyonu)
- Gastrointestinal / renal anomali

2.2.26.2.4 Farmakolojik tedavinin yan etkileri

İbuprofen ve indometazin albümine bağlanmada bilirubin ile yarıştıkları için kernikterus riskini arttırmırlar. Bu risk özellikle ibuprofende daha belirgindir. Retrospektif bir çalışmada ortalama pik bilirubin düzeylerinin ve FT süresinin ibuprofen ile tedavi edilen hastalarda indometazin ile tedavi edilenlere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir (102). Hem indometazin hem de ibuprofenin trombosit fonksiyonlarını bozabildikleri de bilinmektedir (103). Her iki ilacın NEK, BPD ve nöromotor gelişim üzerindeki etkileri arasında belirgin fark saptanmamıştır (104, 105).

2.2.26.2.5 Parasetamol

Parasetamol, bir non selektif COX inhibitörüdür. Prostaglandin sentezinde peroksidazı inhibe eder. İlk olarak, tedaviye rağmen kapanmayan veya COX inhibitörlerinin kontrendike olduğu bebeklerde kullanılmış, %90'nın üzerinde duktal kapanma gözlenmiştir (6, 7).

Yapılan iki gözlemsel çalışmada 60 mg/kg/gün, 2-7 gün IV parasetamol ile %100 duktal kapanma oranı bildirilmiştir (7, 106). Ülkemizde oral parasetamol ve oral ibuprofenin karşılaştırıldığı bir çalışmada duktal kapanma, yeniden açılma (reopening), cerrahi ligasyon oranlarının her iki ajan için benzer olduğu, yan etkileri açısından fark olmadığı rapor edilmiştir (107).

Gastrointestinal kanama, intestinal perforasyon, trombositopeni, akut böbrek yetmezliği, NEK, hiperbilirubinemi gibi COX inhibitörlerinin kullanımının kontrendike olduğu veya oral alamayan PDA vakalarında oral/iv parasetamol daha güvenli bir alternatif olabilir.

Yapılan bir çalışmada 26-32 hafta arası 5 preterm bebekte postnatal 3-35. Günler arasında, ibuprofen direnci veya kontrendikasyonlar nedeniyle ibuprofen kullanılmayan hemodinamik anlamlı PDA vakalarında oral parasetamol kullanılmış, başarılı sonuç vermiş ve herhangi yan etki gözlenmemiştir (106). Oncel ve arkadaşları (108) kontrendikasyon nedeniyle ibuprofen kullanılmayan hemodinamik anlamlı PDA vakalarında kullanılan parasetamol tedavisinin etkinliğinin %87,5 olduğunu bildirmişlerdir. Yurttutan ve arkadaşlarının (109) yapmış olduğu çalışmada da 6 preterm bebekten 5'inin PDA tedavisinde ilk basamak tedavi olarak parasetamol kullanımı yararlı olmuştur.

Oncel ve arkadaşları (7), beslenme kontrendikasyonu ve intoleransı nedeniyle oral alamayan hemodinamik anlamlı PDA'lı 10 preterm bebekte iv parasetamolü kullanmış ve duktal kapanmada %100 başarı elde etmişlerdir.

Sancak ve arkadaşlarının (110) yaptığı çalışmada PDA tanılı 10 preterm bebekten 7'sinin iv parasetamolle tedavisinin başarılı olduğu, oral alan grupta %75, iv alan grupta %60 oranda ikinci kür ihtiyacının olduğu bildirilmiştir.

Yakın zamanda 90 hemodinamik anlamlı PDA tanılı 90 preterm bebekte yapılan, oral parasetamol ve oral ibuprofenin etkinliğinin karşılaştırıldığı randomize prospektif çalışmada, oral parasetamolün oral ibuprofen kadar etkin olduğu saptanmıştır (111).

2.2.26.3 Cerrahi yaklaşım

Medikal tedaviye yanıtızsızlık veya medikal tedavinin kontrendike olduğu durumlarda cerrahi tedavi tercih edilebilir. Prematüre bebeklerde hemodinamik anlamlı PDA'da cerrahi tedavinin PDA kapatma başarısı %98-100'dür (112). Semptomatik PDA'nın cerrahi olarak düzeltilmesi sonucu akciğer kompliansı ve hemodinamiği düzeltir, MV'de kalma süresi kısılır. Cerrahi ligasyon profilaktik olarak uygulandığında, NEK'i önleyebilir fakat mortalite, ağır İKK, BPD ve ROP sıklığını azaltmaz (113).

Cerrahi ligasyonda ciddi hipotansiyon (%25), tek taraflı vokal kord paralizisi ve skolyoz gibi komplikasyonlar meydana gelebilir (114, 115). Cerrahi uygulanan hastalarda postop dönemde olabilecek hemodinamik instabilite olası beyin hasarını arttırabileceği için acil postoperatif bakımı, sürekli kardiyovasküler monitörizasyonu ve perfüzyonu içermeli, kan basıncına dikkat edilmeli gerekirse inotrop ve volüm yüklemesinden kaçınılmamalıdır.

PDA medikal tedavi ile kapatılamamışsa, küçük bile olsa, infektif endokardit riski nedeniyle tercihen ilk 1 yaş içinde, en geç okul çağından önce ligasyon yapılmalıdır. Ancak artık çoğu vaka PDA'ya transkateter metodlar ile cihaz konularak kapatılabilmektedir (103).

2.2.26.4 PDA kapatılmasında medikal ve cerrahi tedavinin karşılaştırılması

PDA kapatılmasındaki etkili iki seçenek COX inhibitörleri ve cerrahi ligasyondur. Yapılan bir çalışmada cerrahi ligasyon ve medikal tedavi uygulanan semptomatik PDA'lı hastaların klinik sonuçları karşılaştırılmış, her iki tedavi arasında mortalite, BPD, kanama, NEK, sepsis, renal yetmezlik ve İKK açısından fark olmadığı bildirilmiştir (116).

2.2.26.5 Transkateter yolla PDA kapatılması

Genel anestezi ve torakotomi gerektirmesi, hastanede uzun kalış süresi, skar dokusu oluşumu, nervus rekürrens paralizisi, psikolojik travma gibi bir çok dezavantajları nedeniyle cerrahi tedavinin yerini son zamanlarda transkateter

yolla PDA kapatılması yaygınlaşmaya başlamıştır (117). Transkateter yol ile PDA'nın kapatılması, küçük bebeklerde ekstremitte iskemisi ve kateterin malpozisyonu gibi komplikasyonlara neden olabileceği için term bebeklerde önerilir (3).

2.2.26.6 Deneysel aşamadaki tedavi yaklaşımları

EP reseptör antagonistleri:

Fetal ve preterm PDA'sı yüksek PGE2 düzeyleri ile idame edilir. PGE2, prostanooid reseptörlerine bağlanırken, EP4 reseptörleri vasküler düz kas hücrelerinde eksprese olur ve prostaglandin aracılı vazodilatasyonda rol oynar. PDA tedavisinde selektif bir EP4 reseptör antagonisti geliştirilmesine yönelik hayvan çalışmaları bulunmaktadır (118).

VEGF Agonistleri:

VEGF preterm ve term bebeklerde normalde DA yapısında bulunur. Hayvan çalışmalarında VEGF bağımlı olarak duktusun kalıcı kapanmasında rol oynayan neointimal kalınlaşma, vaso vasorumların artması tanımlanmıştır. Ayrıca gebeliğin sonlarına doğru VEGF ekspresyonu artmakta, term bebekte duktusun spontan kapanması gerçekleşmektedir (119). Bu nedenle gelecekte VEGF agonistleri PDA'nın potansiyel terapötik yaklaşımlarından biri olabilir.

Kombine tedaviler:

Nonselektif NO sentaz inhibitörü (l-NMMA) ve indometazin birlikte kullanımının duktal konstrüksiyonu arttırdığı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (120). Dirençli PDA'sı olan bebeklerde indometazin ve steroid kombinasyonlarının kullanımı da deneysel çalışmalar olarak devam etmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, AİBÜ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Kasım 2014 ve Aralık 2015 tarihleri arasında yatırılarak izlenen Patent Duktus Arteriozus tanılı hastalarda intravenöz parasetamol uygulanma sıklığı ve etkinliğinin geriye dönük olarak incelendiği bir çalışmadır.

Kasım 2014 ve Aralık 2015 tarihleri arasında, kliniğimizde ibuprofen ve indometazin kullanımı kontrendike olan ve/veya oral alımı sağlanamayan bebeklerde kullanılmış olan intravenöz parasetamol tedavisi uygulanmış olan vakalar çalışmaya kabul edildi. Parasetamol tedavisi kontrendike olan veya majör konjenital anomalileri olan bebekler çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma, hasta dosyaları taranarak retrospektif olarak yapılmıştır. Değerlendirme için gebelik yaşı, bebeklerin doğum haftası, doğum kilosu, cinsiyeti, APGAR skoru, mekanik ventilatör destek ihtiyacı, parasetamol tedavi aldığı gün süresi ve dozu, tedavi öncesi ve sonrası EKO görüntülemeleri, tedavi öncesi ve sonrası karaciğer, böbrek fonksiyon testleri, trombosit ve nötrofil sayıları değerlendirilmiştir.

Çalışmaya alınan tüm hastaların gebelik yaşı, antenatal USG raporu ve/veya annenin son adet tarihi ile belirlenmiştir.

İstatistiksel analizler için SPSS versiyon 21.0 (IBM SPSS) programı kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılmak istenen bağımlı değişkenler Paired Simpled T test ve nonparametrik olarak Wilcoxon test kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bu bulgularla PDA tedavisinde parasetamol tedavisinin kan parametrelerine etkisi belirlenmeye çalışılmıştır.

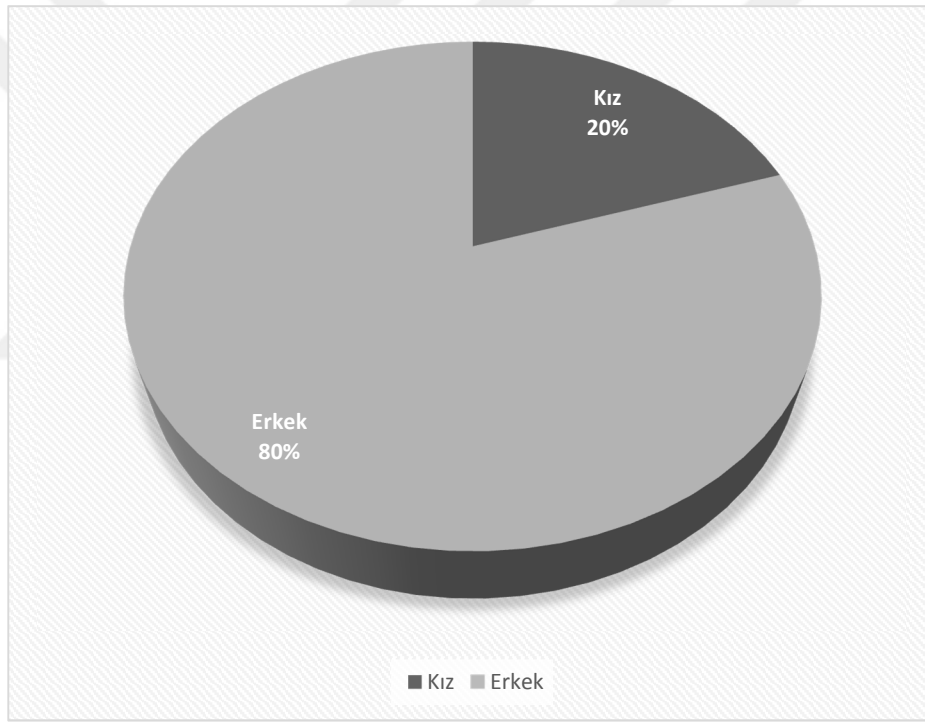
4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Kasım 2014 ve Aralık 2015 tarihleri arasında 234 hasta Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniğimiz 'de takip edilmiş olup, bunlar içinde 12 vaka PDA tedavisi için iv parasetamol tedavisi almış, 2 vaka konjenital malformasyon nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Kalan 10 vaka değerlendirilmeye alınmıştır.

Vakalardan 2'sinin (%20) kız, 8'inin (80) erkek olduğu görülmüştür.

Şekil 4.1.1: Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı



Çalışmaya alınan vakaların doğum ağırlığı 615-2950 gram (ortalama 1512 gram) arasındadır. Vakaların doğum haftaları 24-38 hafta arasında değişmektedir (ortalama 30 hafta). Anne yaşları 19-40 yaş arasında (ortalama: 27yaş 7ay) değişmektedir. Hastaların demografik özellikleri tablo 4.1.1'de gösterilmektedir.

Tablo 4.1.1: Hastaların Demografik Özelliklerine Göre Dağılımı

Bebek Adı	Anne Yaşı	Doğum Haftası	Doğum Ağırlığı(Gram)
Bebek 1	40	30	1600
Bebek 2	30	28	770
Bebek 3	27	38	2950
Bebek 4	26	32	1785
Bebek 5	39	29	1600
Bebek 6	26	24	615
Bebek 7	23	24	700
Bebek 8	19	35	2090
Bebek 9	23	30	1555
Bebek 10	24	30	1460

Hastaların sadece 1 tanesi term (%10), kalan 9 tanesi (%90) pretermdir. Olguların 1 tanesi (%10) normal doğum ağırlığında, 5 tanesi (%50) DDA, 1 tanesi (%10) ÇDDA, 4 tanesi (%40) ADDA bebeklerdir. 10 bebeğin 2 tanesinin (%20) 1. ve 5. Dakika APGAR skoru 7'nin altındadır, bu bebekler asfiktik olarak değerlendirilmiştir (Tablo 4.1.2).

Tablo 4.1.2. Vakaların APGAR Skorlamasına Göre Sınıflandırılması

Bebek Adı	APGAR 1. Dakika	APGAR 5. Dakika
Bebek 1	5	7
Bebek 2	7	5
Bebek 3	8	9
Bebek 4	6	7
Bebek 5	6	7
Bebek 6	3	5
Bebek 7	3	5
Bebek 8	7	8
Bebek 9	6	8
Bebek 10	4	6

4.2 Klinik Bulgular

Hastaların hepsi, PDA nedeniyle parasetamol tedavisi aldığı dönemde solunum desteği almaktaydı.

Tablo 4.2.1: Hastaların Mekanik Ventilatör İhtiyaç Sıklığı

Bebek Adı	Entübe Kaldığı Gün Sayısı	NCPAP/NIPPV Modunda Kaldığı Gün Sayısı
Bebek 1	3	7
Bebek 2	5	32
Bebek 3	12	3
Bebek 4	5	13
Bebek 5	13	4
Bebek 6	50	5
Bebek 7	73	0
Bebek 8	2	5
Bebek 9	10	19
Bebek 10	11	4

Çalışmaya alınan hastaların hepsi PDA tedavisi başladığında invaziv veya noninvaziv mekanik ventilatör desteği almaktaydı.

Hastalardan, solunum destek ihtiyacında artma, diyastolik hipotansiyon, yeni ortaya çıkan üfürüm, hepatomegali, nabız basıncında genişleme gibi klinik bulgular ortaya çıkanların bir kısmına (çocuk kardiyoloji uzmanının aktif olarak çalıştığı dönemde), PDA şüphesiyle yapılan EKO ile duktus çapları ölçülmüştür. İv parasetamol tedavisi sonrası 5 vakanın EKO görüntülemesi yapılmış, hepsinin PDA boyutlarında azalma gözlenmiş, kalan 5 vakada da klinik olarak düzelme gözlenmiştir (Tablo 4.1.2.2).

Tablo 4.2.2: Parasetamol Tedavisi Öncesi ve Sonrası EKO Bulguları

Bebek Adı	Öncesi EKO (mm)	Sonrası EKO (mm)
Bebek 6	>2 mm	0 mm
Bebek 7	>2 mm	1.6 mm
Bebek 8	3.8 mm	3 mm
Bebek 9	4 mm	1.4 mm
Bebek 10	3 mm	1.3 mm

Hastaların hepsine parasetamol 4x15mg/kg/doz şeklinde tedavi uygulanmıştır. Tedavi süreleri, tedaviye yanıtı göre 3-6 gün arasında değişmiştir. 8 hasta (%80) 3gün tedavi almıştır. Hastalardan 1'i(%10) klinik bulguları devam ettiği için 5gün iv parasetamol tedavisi almıştır. Diğer 1 tanesi (%10) de 6 gün iv parasetamol tedavisi almıştır.

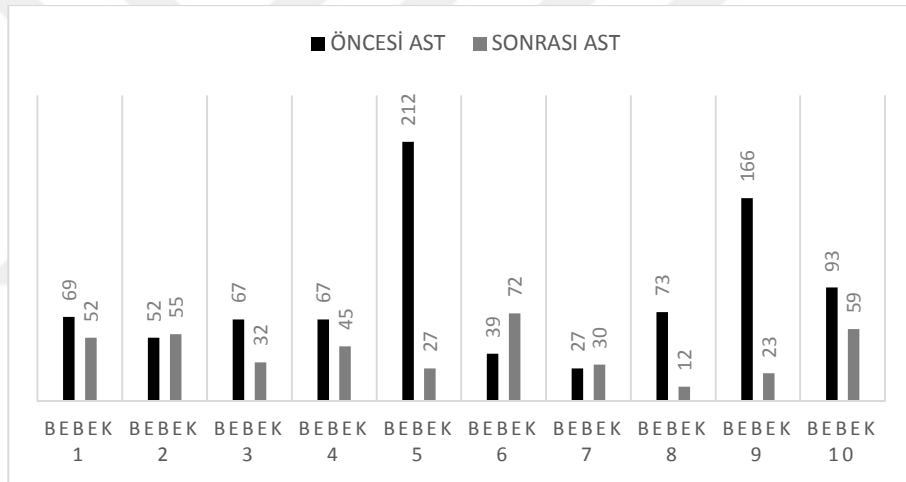
Tablo 4.2.3: Parasetamol Uygulama Günleri ve Süreleri

Bebek Adı	Parasetamol Aldığı Günler (Postnatal)	Parasetamol Aldığı Gün Sayısı
Bebek 1	10,11,12	3
Bebek 2	3,4,5	3
Bebek 3	3,4,5	3
Bebek 4	3,4,5	3
Bebek 5	3,4,5	3
Bebek 6	5,6,7	3
Bebek 7	7,8,9	3
Bebek 8	3,4,5,6,7,8	6
Bebek 9	7,8,9	3
Bebek 10	5,6,7,8,9	5

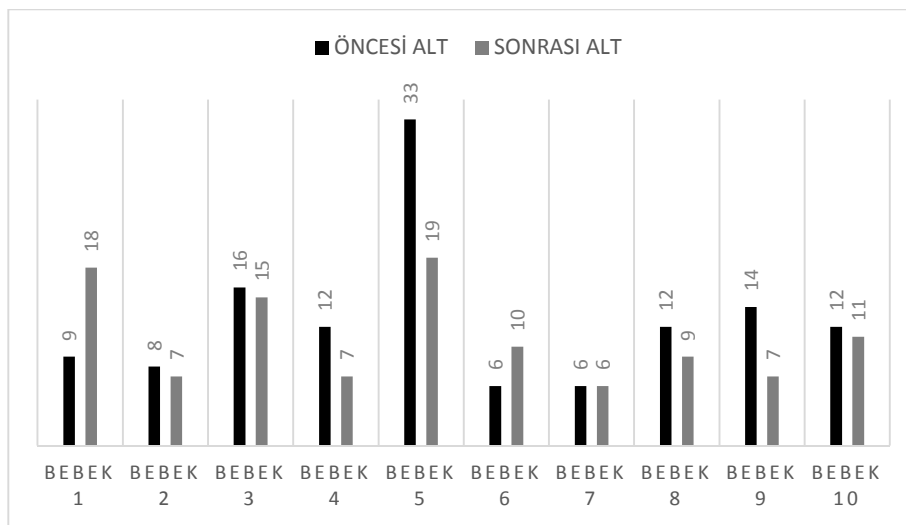
4.3. Laboratuvar Bulguları

Çalışmaya katılan 10 hastadan tedavi öncesi AST yüksekliği olan 7 hastanın (%70) hiçbirisinde iv parasetamol sonrası AST değerlerinde artış olmamış, 7 hastanın hepsinde AST değerlerinde düşme gözlenmiştir. 1 hastada (%10) tedavi öncesi nütropeni mevcut iken tedavi sonrası nötrofil değeri normale gelmiştir. Hastalardan hiçbirinin tedavi öncesi ALT yüksekliği mevcut değilken, tedavi sonrası ALT değerlerinde artış olan hiçbir hasta olmamıştır. Iv parasetamol tedavisi sonrası karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma olmaması diğer çalışma sonuçlarıyla benzerdir.

Grafik 4.1.3.1: Tedavi Öncesi ve Sonrası AST Değerleri



Grafik 4.1.3.2: Tedavi Öncesi ve Sonrası ALT Değerleri



Tablo 4.1.3.1: Tedavi Öncesi ve Sonrası AST, ALT, Üre, Kreatinin Değerlerinin Karşılaştırılması

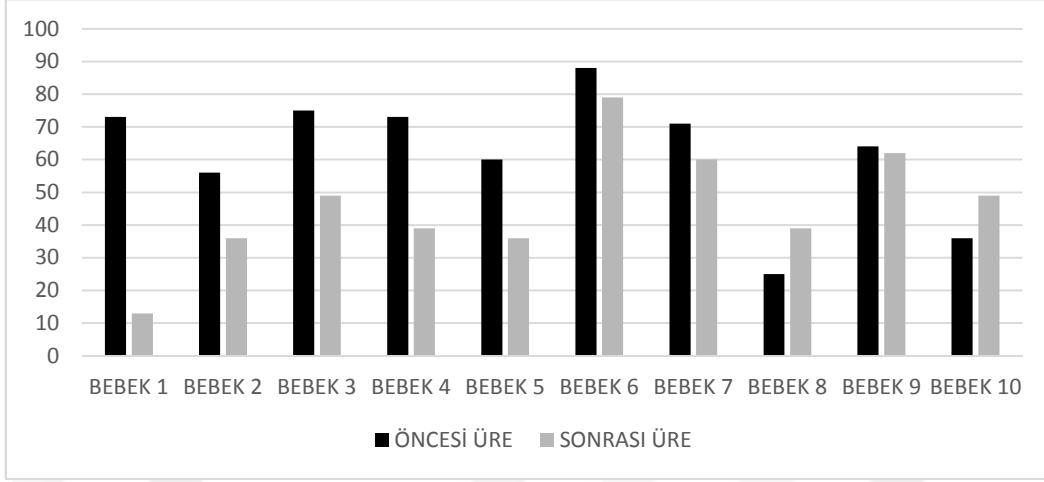
	Öncesi-Sonrası AST	Öncesi-Sonrası ALT	Öncesi-Sonrası Üre	Öncesi-Sonrası Kreatini
P skoru	0,047	0,259	0,059	0,262

Hastaların 9'unun (%90) parasetamol tedavisi öncesi üre yüksekliği mevcuttu. Bunlardan 8'inin (%80) parasetamol tedavisi sonrası üre değerlerinde düşme olduğu gözlenmiştir. 2 hastanın (%20) ise tedavi sonrası üre değerlerinde artış saptanmış ancak bu vakaların tedavi öncesi ve sonrası kreatinin değerlerinde düşme izlenmiştir.

Tablo 4.1.3.2: Tedavi Öncesi ve Sonrası Üre, Kreatinin Değerleri

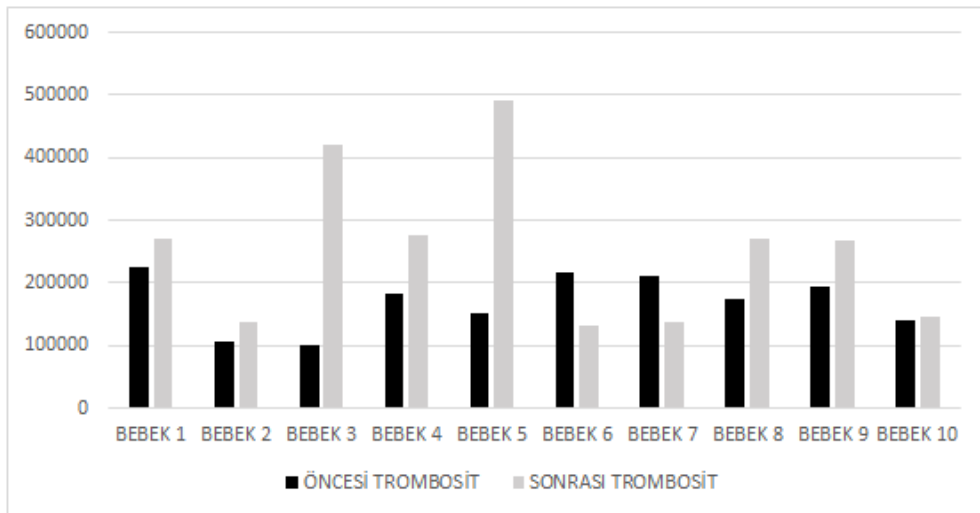
BEBEK ADI	Öncesi Üre	Sonrası Üre	Öncesi Kreatinin	Sonrası Kreatinin
Bebek 1	73	13	0.7	0.37
Bebek 2	56	36	0.8	0.4
Bebek 3	75	49	0.79	0.45
Bebek 4	73	39	0.67	0.37
Bebek 5	60	36	0.82	0.5
Bebek 6	88	79	0.9	1.00
Bebek 7	71	60	0.54	0.53
Bebek 8	25	39	0.9	0.4
Bebek 9	64	62	0.56	0.37
Bebek 10	36	49	0.51	0.36

Grafik 4.1.3.3: Tedavi Öncesi ve Sonrası Üre Değerleri

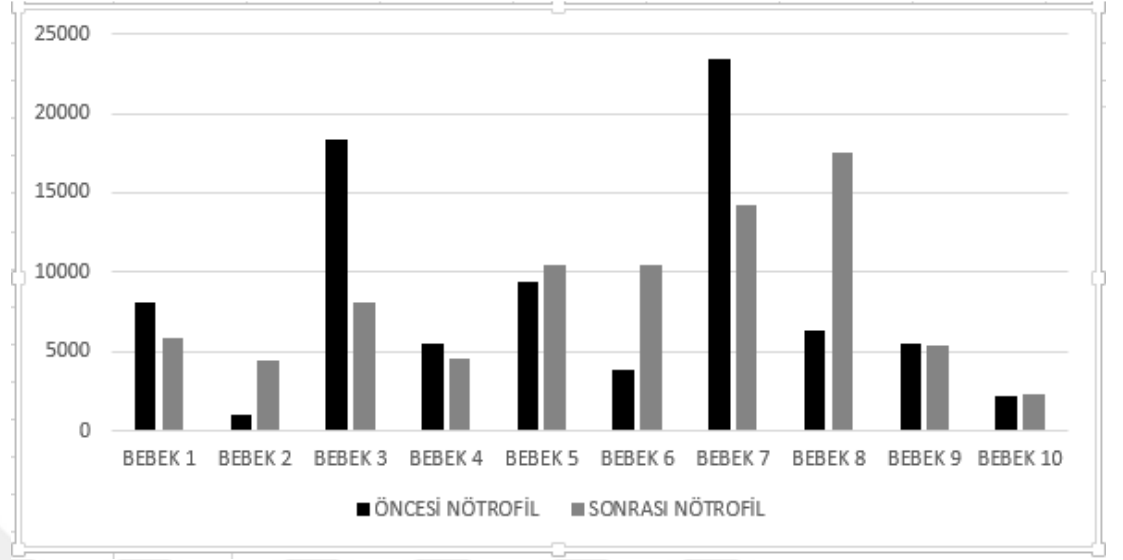


Hastaların 3'ü (%30) tedavi öncesi trombositopeni mevcut iken, tedavi sonrası hiçbir hastada trombosit değerlerinde tedavi başlangıcına göre düşme gözlenmemiş, aksine bu trombositopenili vakaların hepsinde trombosit sayılarında artış gözlenmiştir. Nötrofil değeri tedavi öncesi düşük olan 1 hasta (%10) tedavi sonrası normal değerine gelmiştir.

Grafik 4.1.3.4: Tedavi Öncesi ve Sonrası Trombosit Değerleri



Grafik 4.1.3.5: Tedavi Öncesi ve Sonrası Nötrofil Değerleri



2016 yılında yayınlanan preterm bebeklerde PDA tedavisinde parasetamol kullanımıyla ilgili çalışmaların derlendiği Cochrane meta-analizinde hasta sayıları, ilacın uygulama doz ve şekli bizim çalışmamızla benzer olarak saptanmıştır (Tablo 4.1.3.4)

Tablo 4.1.3.3: PDA Tedavisinde Parasetamol Kullanımı Çalışma Örnekleri

Yazar ve Yayın Tarihi	Hasta Sayısı	Doğum Ağırlığı(gr)	Doğum Haftası	Postnatal Yaş	Uygulama Şekli	Doz Mg/kg/gün	Zamanlama
Alan 2013	3	840 (810–1240)	26 (26–33)	9 (8–19)	iv	60	COX inh sonrası
El-Khuffash 2014	21	790 (530–1200)	25 (24–28)	25 (3–56)	9 iv 12 po	60	16 COX inh sonrası 5 ilk tedavi
Hammerman 2011	5	935 (720–1210)	26 (26–29)	10 (3–17)	po	60	2 COX inh sonrası 3 ilk tedavi
Jasani 2013	6	1107 (1040–1234)	29 (28–31)	5.5 (3–10)	po	60	4 COX inh sonrası 2 ilk tedavi
Kessel 2014	7	991 (789–1322)	28 (26–30)	6 (2–27)	po	60	2 COX inh sonrası 2 ilk tedavi
Nadir 2014	7	853 (656–951)	26 (24–27)	5 (2–22)	po	60	3 COX inh sonrası 4 ilk tedavi
Oncel 2013	8	995 (630–2970)	28 (23–36)	9.5 (5–27)	po	60	6 COX inh sonrası 2 ilk tedavi
Oncel 2013	10	775 (590–990)	27 (24–29)	6 (2–15)	iv	60	İlk tedavi
Ozdemir 2013	7	820 (620–1615)	820 (620–1615)	35 (20–47)	po	60	COX inh sonrası
Roofthoof 2013	10	700 (365–950)	25 (23–26)	22 (13–30)	9 iv 1 po	60	6 COX inh sonrası 4 ilk tedavi
Sinha 2013	10	995 (800–1380)	29 (27–33)	5 (4–7)	po	45	İlk tedavi
Tekgunduz 2014	13	950 (470–1390)	29 (24–31)	3 (2–9)	iv	30-60	İlk tedavi
Terrin 2014	8	700 (530–930)	26 (23–29)	2 (2–5)	iv	30-60	İlk tedavi
Yurttutan 2013	6	1260 (920–1600)	28 (26–32)	4 (3–7)	po	60	İlk tedavi
AİBÜ YDYBÜ	10	1512 (615-2950)	30 (24-38)	5 (3-12)	iv	60	İlk tedavi

5. TARTIŞMA

Patent duktus arteriyozus, intrauterin dönemde hayatın devamlılığı için gerekli olan duktus arteriyozusun doğum sonrası kapanması gerekmektedir, hayatın ilk dakikalarından itibaren başlayan hızlı değişim gelişim süreci içinde kapanamayıp açık kalması ve buna bağlı olarak vücuttaki olumsuz hemodinamik değişikliklerin gözlemlendiği patolojik bir durumdur. Doğal, fizyolojik yollarla kapanması beklenen duktus arteriyozusun açık kaldığı bu durum, prematüre bebeklerin sorunu olmakla birlikte zaman zaman erken term bebeklerde de görülebilmektedir. Bilinen tedavileri arasında cerrahi ve medikal olarak da NSAİ ilaçlar klinik kullanıma girmiştir.

Nitrik oksit sentetaz inhibitörlerinin de duktus kapanmasına yardımcı olacağı yapılan hayvan deneyleriyle gösterilmiştir. Nonselektif NO sentaz inhibitörü (l-NMMA) ve indometazin birlikte kullanımının duktal konstrüksiyonu arttırdığı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (120). Ancak henüz kullanıma girmemiştir. PDA kapatılmasındaki etkili iki seçenek COX inhibitörleri ve cerrahi ligasyondur.

Yapılan bir çalışmada cerrahi ligasyon ve medikal tedavi uygulanan semptomatik PDA'lı hastaların klinik sonuçları karşılaştırılmış, her iki tedavi arasında mortalite, BPD, kanama, NEK, sepsis, renal yetmezlik ve İKK açısından fark olmadığı bildirilmiştir (116). Bizim hastalarımızdan cerrahi tedaviye ihtiyaç duyan olmamıştır.

PDA tedavisinde yaygın kullanımda olan oral ve iv indometazin, geçici renal bozukluk, gastrointestinal sistem kanaması, fokal gastrointestinal perforasyon gibi yan etkileri nedeniyle oral, iv ve rektal formları olan ibuprofenle sıkça karşılaştırılmıştır. 2014 yılında, yenidoğanlarda PDA tedavisinde rektal ibuprofen kullanımı gündeme gelmiştir (121). Ancak ülkemizde standart bir preparat bulunmamaktadır. Bu nedenle bu preparatı kullanamamıştır.

Hem indometazinin hem de ibuprofenin trombosit fonksiyonlarını üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir (103). Her iki ilacın NEK, BPD ve nöromotor gelişim üzerindeki etkileri arasında belirgin fark saptanmamıştır (104). Bu nedenlerle trombosit değerleri düşük vakalarımızda indometazin ve ibuprofen tercih edilememiştir. Trombosit değerleri düşük olan vakalarımızda parasetamol tedavisi uygulandıktan sonra trombosit değerlerinde düşmenin aksine normal değerlerine yaklaştığı izlenmiştir. Buda PDA tedavisinde parasetamolün önemli bir seçenek olduğunu göstermektedir.

İndometazin PG bağımlı renal, mezenterik ve serebral kan akımını, serebral oksijenizasyonu azaltır, ibuprofenin renal perfüzyonu azaltıcı yan etkisi indometazinden daha azdır (47). Hastamızın 8 inde hafif üre yüksekliği izlendirken tedavi sonrası bu değerlerin normal sınırlara geldiği görülmüştür.

Yapılan son Cochrane derlemesinde PDA tedavisinde ibuprofen kullanımının yan etkilerinin indometazinden daha az olduğu ve etkinliklerinin ise benzer olduğu belirtilmiştir (122). İki tane randomize kontrollü çalışmada asetaminofen oral ibuprofenle karşılaştırılmış ve Cochrane derlemesinde ikisi arasında etkinlik açısından fark olmadığı belirtilmiştir (123). Bu da bizim PDA tedavisinde bu preparatı kullanabileceğimizin medikal kanıtını oluşturmaktadır.

Oral ibuprofen ve iv indometazini karşılaştıran bir çalışmada, PDA kapanma ve yan etki açısından her iki ilacın benzer olduğu gösterilmiştir (124). Oral alamayan vakalarda tercih edilecek bir medikal parenteral tedavi seçeneğine ihtiyaç vardır. Oral tedavi alabilen vakalarda ise rutin olarak kliniğimizde indometazin tercih edilmektedir.

Oral tedavi alamayacak bebeklerde PDA tedavisinde seçenek iv indometazin(Indocid PDA 1mg/ml) ve iv ibuprofen(Pedea 5mg/ml)dir. Fakat Türkiye’de bu ilaçlar ecza depolarında bulunmamaktadır. Yurt dışından getirilmesi gerekmektedir. I.v. ibuprofen ise ülkemizde yurtdışı menşei olarak yazışmalarla getirilip kullanılabilir. Maliyeti yüksek olup (1 kutu Pedea: 1.378 TL karşılığıdır), yazışmalar vakit alabilmektedir. Iv ibuprofenin

tedariği ve kullanımındaki zorluklar nedeniyle ülkemizde bir çok hastanede antipiretik olarak bulundurulmuş ve sık kullanılan parasetamolün PDA tedavisindeki avantajlarını göz önüne getirmiştir (Parasetamol 10mg/ml 100ml flakon fiyatı: 5.37 TL).

Bizim vakalarımızda da PDA tedavisinde, oral beslenmesi olmayan ve oral indometazin kullanamayan vakalarda son yıllarda gündeme gelen cochrane metaanalizinde ve diğer meta analizlerin neticesinde etkinliği bildirilen, diğer tedavi seçeneklerine göre ucuz ve kolay ulaşılabilen iv parasetamol tercih edilmiştir.

Sadece oral alamayan vakalarda kullandığımız için vaka sayımız oldukça azdır. 2016 yılında yayınlanan, 14 çalışmanın katıldığı cochrane meta-analiz yayınında vaka sayıları 3 ile 21 arasında değişmiştir. Vaka sayımız meta-analiz çalışmalarındaki sayılara benzerdir (125).

2016 cochrane meta-analiz çalışmasında 6 çalışmada parasetamol tedavisi iv yoldan, 8 çalışmada ise oral yoldan uygulanmıştır. Aynı çalışmaların 5 tanesinde ilk basamak PDA tedavisi olarak bizim gibi parasetamol tercih edilmiştir.

Literatürde ve 2016 yılında yayınlanan Cochrane çalışmasındaki hastalarda PDA tedavisinde parasetamol dozu 4x15mg/kg/doz olarak uygulanmıştır. Bu nedenle bu doz uygun bulunarak vakalarımıza verilmiştir. Literatürde tedavi süreleri 3-6 gün arasında değişmiştir (125). Hastalarımızda 3-6 gün arasında tedavi verilmiştir.

Hastalarımızın 9'unun (%90) parasetamol tedavisi öncesi üre yüksekliği mevcuttu. Bunlardan 8'inin (%80) parasetamol tedavisi sonrası üre değerlerinde düşme olduğu gözlenmiştir. Bu da duktusun kapanması veya küçülmesi sonrası doku perfüzyonu ve özellikle renal perfüzyonun daha iyi olmasına bağlanmıştır. İndometazin ve ibuprofenin en sık yan etkileri arasında olan üre, kreatinin değerlerinde artışın ve böbrek fonksiyonlarında bozulmanın iv parasetamol

tedavisinde gözlenmemesi üstelik daha fizyolojik değerlere yaklaşması bu tedavinin önemli sonuçlarındadır.

Hastaların 3'nün (%30) tedavi öncesi trombosit sayıları normalden düşük olup, tedavi sonrası hiçbir hastada trombosit değerlerinde tedavi başlangıcına göre düşme gözlenmemiştir. Aksine trombosit sayıları düşük olan 1 vaka normal değere yaklaşmış, 2 vaka da normal sınırlara ulaşmıştır. Tüm vakalarda trombosit sayısında tedavi öncesine göre artış gözlenmiştir. İbuprofen ve indometazin tedavilerinin yan etkisi arasında bulunan trombositopeni vakalarımızda görülmemiştir (125).

Parasetamol tedavisini PDA'da ilk tercih olarak tercih edilerek yapılan bir çalışmada tedavi öncesi ve sonrası AST, ALT değerlerinde artış olmamıştır(110). Bizim vakalarımızda da tedavi öncesi AST yüksekliği olan 7 hastanın (%70) hiçbirisinde iv parasetamol sonrası AST değerlerinde artış olmamış, aksine normalleşme olmuştur. Bu iyileşme istatistiksel olarak da anlamlı da bulunmuştur. Hastalarımızdan hiçbirinin parasetamol tedavisi sonrasında ALT değerinde anormal artış olmamıştır. Bir hasta (%10) tedavi öncesi nötropenik iken tedavi sonrası nötrofil değeri normale gelmiştir.

Parasetamol tedavisi ile karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, hemogram değerlerinde normalleşme olması; duktus arteriyozusun kapanmasına bağlı hemodinamik iyileşme ve diğer kullanılan NSAİ ilaçların PG bağımlı renal, mezenterik ve serebral kan akımını azaltıcı etkisinin daha az olmasına bağlanmıştır.

Sonuç olarak; daha çok vakanın yer aldığı, randomize kontrollü çalışmalara gerek olmakla birlikte, PDA'da iv parasetamol tedavisinin, oral tedavi alamayan vakalarda yan etki profilinin düşük olması, kolay temin edilebilmesi, vücutta belirgin olumsuz etkisinin olmaması nedeniyle tedavi seçenekleri arasında önemli bir yeri olduğu kanaatine varılmıştır.

6. SONUÇ

- Hastalarımızda PDA tedavisinde parasetamol kullanımı sonrası klinik bulgularda iyileşme olduğu görülmüştür.
- Parasetamol tedavisi sonrası mekanik ventilatör ihtiyacında azalma olduğu saptanmıştır.
- Yan etki profili incelendiğinde indometazin ve ibuprofene kıyasla AST, ALT, üre, kreatinin, nötrofil değerlerinde normalleşme olduğu belirlenmiştir. Böylece yan etkiler açısından daha iyi bir seçenek olabileceği düşünülmüştür.
- Ülkemizde intravenöz ibuprofen, ecza depolarında bulunmamakta ve maliyeti yüksek olmaktadır. Parasetamol kolay erişilebilir, ucuz ilaç olması nedeniyle tercih edilebilir. Bu nedenle önemli bir tedavi seçeneğidir.
- Yenidoğanlarda PDA tedavisinde sadece oral alamayan vakaları seçtiğimiz için vaka sayımız az olmuştur.
- Literatürdeki vaka sayıları da sınırlıdır Daha fazla vakanın yere aldığı parasetamolün kullanıldığı karşılaştırmalı, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır

7. KAYNAKLAR

1. Hammerman C. Patent ductus arteriosus. Clinical relevance of prostaglandins and prostaglandin inhibitors in PDA pathophysiology and treatment. *Clin Perinatol.* 1995;22(2):457-79.
2. Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics.* 2010;125(5):1020-30.
3. Cotton RB, Stahlman MT, Bender HW, Graham TP, Catterton WZ, Kovar I. Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. *J Pediatr.* 1978;93(4):647-51.
4. Linder N, Bello R, Hernandez A, Rosen C, Birk E, Sirota L, et al. Treatment of Patent Ductus Arteriosus: Indomethacin or Ibuprofen? *American Journal of Perinatology.* 2010;27(5):399-404.
5. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010(7).
6. Allegaert K, Anderson B, Simons S, van Overmeire B. Paracetamol to induce ductus arteriosus closure: is it valid? *Archives of Disease in Childhood.* 2013;98(6):462-6.
7. Oncel MY, Yurttutan S, Degirmencioglu H, Uras N, Altug N, Erdeve O, et al. Intravenous Paracetamol Treatment in the Management of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Low Birthweight Infants. *Intensive Care Medicine.* 2013;39:S45-S.
8. Yurdakök M EG. Prematürite sayısı; 119-24. *Türk Neonatoloji Derneği Dergisi.* 2004.
9. Neyzi O ET. Preterm Doğanlar, İntrauterin Büyüme Geriliği, Makrozomi. *Pediatr* 2002. 2002;326-7(Çoğul Gebelik sayısı).
10. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilerswalsman BL, Lipp R. New Ballard Score, Expanded to Include Extremely Premature-Infants. *Journal of Pediatrics.* 1991;119(3):417-23.
11. Wen SW SG, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin Neonatol* 2004:1-7.

12. McCormick MC. Long-term follow-up of infants discharged from neonatal intensive care units. *JAMA*. 1989;261(12):1767-72.
13. Group TNAMS. Perinatal mortality in Turkey. *Ç.S.H.D.* 2000. 1999;43:315.
14. Park MK TR. Manifestation of cardiac problems in newborns. 2002;386(88).
15. JJ V. Neurology of the newbrn. 2001(Intracranial hemorrhage: germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant):428-93.
16. Shalak L, Perlman JM. Hemorrhagic-ischemic cerebral injury in the preterm infant - Current concepts. *Clinics in Perinatology*. 2002;29(4):745-+.
17. JC M. Ligation of patent ductus arteriosus. *Ann Surg*. 1905;46; 335(Surgery of the vascular system).
18. Graybial A SJ, Boyer NH. An attempt to obliterate the patent ductus arteriosus in a patient with subacute bacterial endocarditis. *Am Heart J*. 1935;15;621.
19. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of Ductus-Arteriosus in Premature-Infants by Inhibition of Prostaglandin Synthesis. *New England Journal of Medicine*. 1976;295(10):530-3.
20. Alzamora-Castro V, Battilana G, Abugattas R, Sialer S. Patent ductus arteriosus and high altitude. *Am J Cardiol*. 1960;5:761-3.
21. Siassi B, Blanco C, Cabal LA, Coran AG. Incidence and Clinical Features of Patent Ductus-Arteriosus in Low-Birthweight Infants - Prospective Analysis of 150 Consecutively Born Infants. *Pediatrics*. 1976;57(3):347-51.
22. A F. Principles of Neonatal Cardiovascular Hemodynamics in Neonatal Perinatal Medicine 7th edition 2002, 1138-40.
23. Satoda M, Pierpont MEM, Diaz GA, Bornemeier RA, Gelb BD. Char syndrome, an inherited disorder with patent ductus arteriosus, maps to chromosome 6p12-p21. *Circulation*. 1999;99(23):3036-42.
24. Mani A, Meraji SM, Houshyar R, Radhakrishnan J, Mani A, Ahangar M, et al. Finding genetic contributions to sporadic disease: A recessive locus at 12q24 commonly contributes to patent ductus arteriosus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99(23):15054-9.
25. Mani A, Radhakrishnan J, Farhi A, Carew KS, Warnes CA, Nelson-Williams C, et al. Syndromic patent ductus arteriosus: Evidence for haploinsufficient TFAP2B mutations and identification of a linked sleep disorder. *Proceedings of*

- the National Academy of Sciences of the United States of America. 2005;102(8):2975-9.
26. Hilger-Eversheim K, Moser M, Schorle H, Buettner R. Regulatory roles of AP-2 transcription factors in vertebrate development, apoptosis and cell-cycle control. *Gene*. 2000;260(1-2):1-12.
 27. Gross RE. Surgical Management of the Patent Ductus Arteriosus: With Summary of Four Surgically Treated Cases. *Ann Surg*. 1939;110(3):321-56.
 28. Moser M, Pscherer A, Roth C, Becker J, Mucher G, Zerres K, et al. Enhanced apoptotic cell death of renal epithelial cells in mice lacking transcription factor AP-2 beta. *Genes & Development*. 1997;11(15):1938-48.
 29. Dagle JM, Lepp NT, Cooper ME, Schaa KL, Kelsey KJP, Orr KL, et al. Determination of Genetic Predisposition to Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2009;123(4):1116-23.
 30. Zhang BC, Wang Z, Li T, Tsitsikov EN, Ding HF. NF-kappa B2 mutation targets TRAF1 to induce lymphomagenesis. *Blood*. 2007;110(2):743-51.
 31. Oyoshi MK, Barthel R, Tsitsikov EN. TRAF1 regulates recruitment of lymphocytes and, to a lesser extent, neutrophils, myeloid dendritic cells and monocytes to the lung airways following lipopolysaccharide inhalation. *Immunology*. 2007;120(3):303-14.
 32. Stoller JZ, Epstein JA. Cardiac neural crest. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2005;16(6):704-15.
 33. Kugananthan M ST, D' Silva H, Anbalagan J, Rao S. Histological study on the obliteration process of ductus arteriosus in still born fetuses. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 2014;13: 28-31.
 34. Stoller JZ, Demauro SB, Dagle JM, Reese J. Current Perspectives on Pathobiology of the Ductus Arteriosus. *J Clin Exp Cardiol*. 2012;8(1).
 35. Philips JB G-PJ, Fulton DR, Kim MS. <http://www.uptodate.com/contents/management-of-patent-ductus-arteriosus-in-preterm-infants>.
 36. Coceani F, Olley PM. Role of Prostaglandins, Prostacyclin, and Thromboxanes in the Control of Prenatal Patency and Postnatal Closure of the Ductus-Arteriosus. *Seminars in Perinatology*. 1980;4(2):109-13.

37. Bouayad A, Kajino H, Waleh N, Fouron JC, Andelfinger G, Varma DR, et al. Characterization of PGE(2) receptors in fetal and newborn lamb ductus arteriosus. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2001;280(5):H2342-H9.
38. Kligman B, Jenson, Stanton. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Behrman RE, Kliegman RM, Hal BJ, 16th edition. 2000;WB Saunders Comp; 822.
39. Coceani F, Liu Y, Seidlitz E, Kelsey L, Kuwaki T, Ackerley C, et al. Endothelin A receptor is necessary for O(2) constriction but not closure of ductus arteriosus. *Am J Physiol*. 1999;277(4 Pt 2):H1521-31.
40. Crichton CA, Smith GCS, Smith GL. alpha-Toxin-permeabilised rabbit fetal ductus arteriosus is more sensitive to Ca²⁺ than aorta or main pulmonary artery. *Cardiovascular Research*. 1997;33(1):223-9.
41. Fox JJ, Ziegler JW, Ivy DD, Halbower AC, Kinsella JP, Abman SH. Role of nitric oxide and cGMP system in regulation of ductus arteriosus tone in ovine fetus. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1996;271(6):H2638-H45.
42. Clyman RI, Waleh N, Black SM, Riemer RK, Mauray F, Chen YQ. Regulation of ductus arteriosus patency by nitric oxide in fetal lambs: The role of gestation, oxygen tension, and vasa vasorum. *Pediatric Research*. 1998;43(5):633-44.
43. Momma K, Toyono M. The role of nitric oxide in dilating the fetal ductus arteriosus in rats. *Pediatric Research*. 1999;46(3):311-5.
44. Clyman RI, Mauray F, Roman C, Heymann MA, Ballard PL, Rudolph AM, et al. Effects of Antenatal Glucocorticoid Administration on Ductus-Arteriosus of Preterm Lambs. *American Journal of Physiology*. 1981;241(3):H415-H20.
45. Clyman RI, Ballard PL, Sniderman S, Ballard RA, Roth R, Heymann MA, et al. Prenatal Administration of Betamethasone for Prevention of Patent Ductus-Arteriosus. *Journal of Pediatrics*. 1981;98(1):123-6.
46. Michelakis E, Rebeyka I, Bateson J, Olley P, Puttagunta L, Archer S. Voltage-gated potassium channels in human ductus arteriosus. *Lancet*. 2000;356(9224):134-7.
47. Prof Dr Nilgün Köksal PDCA, Doç Dr Nurdan Uras. *Türk Neonatoloji Derneği Prematüre Bebekte Patent Duktus Arteriosus'a Yaklaşım Rehberi 2016*.

48. Coceani F, Baragatti B. Mechanisms for Ductus Arteriosus Closure. *Seminars in Perinatology*. 2012;36(2):92-7.
49. E. Ç. Yenidoğan ve Prematürelerde Patent Duktus Arteriozus. *Güncel Pediatri*. 2006;3; 69-71.
50. Dudell GG, Gersony WM. Patent Ductus-Arteriosus in Neonates with Severe Respiratory-Disease. *Journal of Pediatrics*. 1984;104(6):915-20.
51. Weiss H, Cooper B, Brook M, Schlueter M, Clyman R. Factors Determining Reopening of the Ductus-Arteriosus after Successful Clinical Closure with Indomethacin. *Journal of Pediatrics*. 1995;127(3):466-71.
52. Rolland A S-AS, Diomandé D, Zupan-Simunek V, Boileau P. Natural evolution of patent ductus arteriosus in the extremely preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100:F55–F58.
53. Narayanan M, Cooper B, Weiss H, Clyman RI. Prophylactic indomethacin: Factors determining permanent ductus arteriosus closure. *Journal of Pediatrics*. 2000;136(3):330-7.
54. Moore P BM. Patent Ductus Arteriosus and aorticopulmonary window. *Moss and Adams' Heart Disease*. Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF (eds). Wolters Kluwer- Lipincott Williams& Wilkins, Philadelphia, ABD;8. baskı, 2013, pp. 722- 745.
55. Weinberg JG, Evans FJ, Burns KM, Pearson GD, Kaltman JR. Surgical ligation of patent ductus arteriosus in premature infants: trends and practice variation. *Cardiol Young*. 2016;26(6):1107-14.
56. Park HW, Choi YS, Kim KS, Kim SN. Chorioamnionitis and Patent Ductus Arteriosus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One*. 2015;10(9).
57. Kim ES, Kim EK, Choi CW, Kim HS, Kim BI, Choi JH, et al. Intrauterine Inflammation as a Risk Factor for Persistent Ductus Arteriosus Patency after Cyclooxygenase Inhibition in Extremely Low Birth Weight Infants. *Journal of Pediatrics*. 2010;157(5):745-U75.
58. Barefield ES, Dwyer MD, Cassady G. Association of patent ductus arteriosus and phototherapy in infants weighing less than 1000 grams. *J Perinatol*. 1993;13(5):376-80.

59. Rosenfeld W, Sadhev S, Brunot V, Jhaveri R, Zabaleta I, Evans HE. Phototherapy Effect on the Incidence of Patent Ductus-Arteriosus in Premature-Infants - Prevention with Chest Shielding. *Pediatrics*. 1986;78(1):10-4.
60. Surmeli-Onay O, Yurdakok M, Karagoz T, Erkekoglu P, Ertugrul I, Takci S, et al. A new approach to an old hypothesis; phototherapy does not affect ductal patency via PGE(2) and PGI(2). *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2015;28(1):16-22.
61. Bell EF, Warburton D, Stonestreet BS, Oh W. Effect of Fluid Administration on the Development of Symptomatic Patent Ductus-Arteriosus and Congestive Heart-Failure in Premature-Infants. *New England Journal of Medicine*. 1980;302(11):598-604.
62. Stonestreet BS, Bell EF, Warburton D, Oh W. Renal Response in Low-Birth-Weight Neonates - Results of Prolonged Intake of 2 Different Amounts of Fluid and Sodium. *American Journal of Diseases of Children*. 1983;137(3):215-9.
63. Verma R SS, Fang H, Pollack S. Do early postnatal body weight changes contribute to neonatal morbidities in the extremely low birth weight infants. *Neonatal Perinatal Med* 2015;31;8:113-8.
64. Rakza T, Magnenant E, Klosowski S, Tourneux P, Bachiri A, Storme L. Early hemodynamic consequences of patent ductus arteriosus in preterm infants with intrauterine growth restriction. *Journal of Pediatrics*. 2007;151(6):624-8.
65. Shelton EL, Ector G, Galindo CL, Hooper CW, Brown N, Wilkerson I, et al. Transcriptional profiling reveals ductus arteriosus-specific genes that regulate vascular tone. *Physiological Genomics*. 2014;46(13):457-66.
66. Bhandari V, Zhou GF, Bizzarro MJ, Buhimschi C, Hussain N, Gruen JR, et al. Genetic Contribution to Patent Ductus Arteriosus in the Premature Newborn. *Pediatrics*. 2009;123(2):669-73.
67. Capozzi G, Santoro G. Patent ductus arteriosus: patho-physiology, hemodynamic effects and clinical complications. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2011;24:15-6.
68. Abdel-Hady H, Nasef N, Shabaan A, Nour I. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: Do We Have the Right Answers? *Biomed Research International*. 2013.

69. Jain A, Shah PS. Diagnosis, Evaluation, and Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates. *Jama Pediatrics*. 2015;169(9):863-72.
70. Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'Shea TM. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. *North Carolina Neonatologists Association. Pediatrics*. 1999;104(6):1345-50.
71. Terek D, Yalaz M, Ulger Z, Koroglu OA, Kultursay N. Medical closure of patent ductus arteriosus does not reduce mortality and development of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2014;19(11):1074-9.
72. Evans N, Moorcraft J. Effect of Patency of the Ductus-Arteriosus on Blood-Pressure in Very Preterm Infants. *Archives of Disease in Childhood*. 1992;67(10):1169-73.
73. Vick GW, 3rd, Satterwhite C, Cassady G, Philips J, Yester MV, Logic JR. Radionuclide angiography in the evaluation of ductal shunts in preterm infants. *J Pediatr*. 1982;101(2):264-8.
74. Chock VY, Pun R, Oza A, Benitz WE, Van Meurs KR, Whittemore AS, et al. Predictors of bronchopulmonary dysplasia or death in premature infants with a patent ductus arteriosus. *Pediatric Research*. 2014;75(4):570-5.
75. Souvik M RA, Holstrom H. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants- Where do we stand? *Congenit Heart Dis* 2013.8: 500- 511.
76. Su BH, Watanabe T, Shimizu M, Yanagisawa M. Echocardiographic assessment of patent ductus arteriosus shunt flow pattern in premature infants. *Archives of Disease in Childhood*. 1997;77(1):F36-F40.
77. Noori S MM, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I, Sekar K. *Pediatrics*. 2009;123; 138-44.
78. Jan SL, Hwang BT, Fu YC, Chi CS. Prediction of ductus arteriosus closure by neonatal screening echocardiography. *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2004;20(4):255-62.
79. Kulkarni M GG, Price J, Fenandes JC, Leeflang M, Pammi M. Diagnosing significant PDA using natriuretic peptides in preterm neonates: a systematic review. *Pediatrics*;2015;135:e510- e525.

80. Santos MA MJ, Drumond C,. Development of the ductus arteriosus in right ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*;1980: 62; 818-22.
81. Simon SR vZL, Bas-Suárez MP, Cavallara G,Clyman RI, Villamor E. Simon SR, van Zogchel L, Bas-Suárez MP, Cavallara G,Clyman RI, Villamor E. *Neonatology*;2015;108:143–151.
82. Tosse V PF, Verde P, Hadzik B, Sabir H, Mayatepek E, Hoehn T. Urinary NT-proBNP, NGAL, and H-FABP may predict hemodynamic relevance of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Neonatology*;2012;101(4):260-6.
83. Kluckow M, Jeffery M, Gill A, Evans N. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(2):F99-F104.
84. Zonnenberg I, de Waal K. The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials: a systematic literature review. *Acta Paediatrica.* 2012;101(3):247-51.
85. ŞAHİN İ. Prematüre bebeklerde patent duktus arteriyozus tedavisi için verilen enteral ibuprofenin her doz sonrasında etkinliğinin belirlenmesi. *Erzurum.* 2013(Yan dal uzmanlık tezi):39.
86. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011(7).
87. Bhat R, Das UG. Management of Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants. *Indian Journal of Pediatrics.* 2015;82(1):53-60.
88. Stephens BE, Gargus RA, Walden RV, Mance M, Nye J, McKinley L, et al. Fluid regimens in the first week of life may increase risk of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Journal of Perinatology.* 2008;28(2):123-8.
89. Clyman R, Wickremasinghe A, Jhaveri N, Hassinger DC, Attridge JT, Sanocka U, et al. Enteral Feeding during Indomethacin and Ibuprofen Treatment of a Patent Ductus Arteriosus. *Journal of Pediatrics.* 2013;163(2):406-+.
90. Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol.* 2001;6(1):63-73.

91. A. Y. Neonatal and Pediatric Pharmacology, 3rd edn. Wien: Lange 2005;670.
92. Watterberg KL, Grp PS. Prophylaxis of early adrenal insufficiency (AI) to prevent BPD: Multicenter trial. *Pediatric Research*. 2004;55(4):465a-6a.
93. Peltoniemi O, Kari MA, Heinonen K, Saarela T, Nikolajev K, Andersson S, et al. Pretreatment cortisol values may predict responses to hydrocortisone administration for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in high-risk infants. *Journal of Pediatrics*. 2005;146(5):632-7.
94. Vohr BR, Allan WC, Westerveld M, Schneider KC, Katz KH, Makuch RW, et al. School-age outcomes of very low birth weight infants in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *Pediatrics*. 2003;111(4).
95. Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *Journal of Pediatrics*. 2001;138(2):205-11.
96. Christmann V, Liem KD, Semmekrot BA, van de Bor M. Changes in cerebral, renal and mesenteric blood flow velocity during continuous and bolus infusion of indomethacin. *Acta Paediatrica*. 2002;91(4):440-6.
97. Gork AS, Ehrenkranz RA, Bracken MB. Continuous infusion versus intermittent bolus doses of indomethacin for patent ductus arteriosus closure in symptomatic preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008(1).
98. De Carolis MP, Bersani I, De Rosa G, Cota F, Romagnoli C. Ibuprofen lysinate and sodium ibuprofen for prophylaxis of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Indian Pediatr*. 2012;49(1):47-9.
99. Katakam LI, Cotten CM, Goldberg RN, Dang CN, Smith PB. Safety and Effectiveness of Indomethacin versus Ibuprofen for Treatment of Patent Ductus Arteriosus. *American Journal of Perinatology*. 2010;27(5):425-9.
100. Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS. Effects of Indomethacin in Premature-Infants with Patent Ductus-Arteriosus - Results of a National Collaborative Study. *Journal of Pediatrics*. 1983;102(6):895-906.
101. Hammerman C, Shchors I, Jacobson S, Schimmel MS, Bromiker R, Kaplan M, et al. Ibuprofen versus continuous indomethacin in premature neonates with

- patent ductus arteriosus: is the difference in the mode of administration? *Pediatr Res.* 2008;64(3):291-7.
102. Bellander M, Ley D, Polberger S, Hellstrom-Westas L. Tolerance to early human milk feeding is not compromised by indomethacin in preterm infants with persistent ductus arteriosus. *Acta Paediatr.* 2003;92(9):1074-8.
 103. Baylen BG, Ogata H, Ikegami M, Jacobs HC, Jobe AH, Emmanouilides GC. Left-Ventricular Performance and Regional Blood Flows before and after Ductus-Arteriosus Occlusion in Premature Lambs Treated with Surfactant. *Circulation.* 1983;67(4):837-43.
 104. Thomas RL, Parker GC, Van Overmeire B, Aranda JV. A meta-analysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *European Journal of Pediatrics.* 2005;164(3):135-40.
 105. Chemtob S, Beharry K, Rex J, Varma DR, Aranda JV. Prostanoids Determine the Range of Cerebral Blood-Flow Autoregulation of Newborn Piglets. *Stroke.* 1990;21(5):777-84.
 106. Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, Schimmel MS, Kaplan M, Fink D. Ductal Closure With Paracetamol: A Surprising New Approach to Patent Ductus Arteriosus Treatment. *Pediatrics.* 2011;128(6):E1618-E21.
 107. Koehne PS, Bein G, Alexi-Meskhisvili V, Weng YG, Buhner C, Obladen M. Patent ductus arteriosus in very low birthweight infants: complications of pharmacological and surgical treatment. *Journal of Perinatal Medicine.* 2001;29(4):327-34.
 108. Oncel MY, Yurttutan S, Uras N, Altug N, Ozdemir R, Ekmen S, et al. An alternative drug (paracetamol) in the management of patent ductus arteriosus in ibuprofen-resistant or contraindicated preterm infants. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition.* 2013;98(1):F94-F.
 109. Yurttutan S, Oncel MY, Arayici S, Uras N, Altug N, Erdevi O, et al. A different first-choice drug in the medical management of patent ductus arteriosus: oral paracetamol. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2013;26(8):825-7.
 110. Selim Sancak TGY, Sevilay Topcuoglu, Taner Yavuz, Guner Karatekin, and Fahri Ovali. Oral versus intravenous paracetamol: which is better in closure of

- patent ductus arteriosus in very low birth weight infants? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014.
111. Oncel MY, Yurttutan S, Erdeve O, Uras N, Altug N, Oguz SS, et al. Oral Paracetamol versus Oral Ibuprofen in the Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Pediatrics.* 2014;164(3):510-+.
 112. Satur, Dickinson. Day Case Ligation of Patent Ductus-Arteriosus in Preterm Infants - Comment. *Archives of Disease in Childhood.* 1991;66(12):1466-.
 113. Mosalli R, AlFaleh K. Prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus for prevention of mortality and morbidity in extremely low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2008(1).
 114. Moin F, Kennedy KA, Moya FR. Risk factors predicting vasopressor use after patent ductus arteriosus ligation. *American Journal of Perinatology.* 2003;20(6):313-20.
 115. Smith ME, King JD, Elsherif A, Muntz HR, Park AH, Kouretas PC. Should All Newborns Who Undergo Patent Ductus Arteriosus Ligation Be Examined for Vocal Fold Mobility? *Laryngoscope.* 2009;119(8):1606-9.
 116. Chorne N, Leonard C, Piecuch R, Clyman RI. Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. *Pediatrics.* 2007;119(6):1165-74.
 117. Kenny D MG, Bentham JR. Early clinical experience with a modified amplatzer ductal occluder for transcatheter arterial duct occlusion in infants and small children. *Catheter Cardiovasc Interv;*2012 Jun 21. doi: 10.1002/ccd.24522.
 118. Momma K, Toyoshima K, Takeuchi D, Imamura S, Nakanishi T. In vivo constriction of the fetal and neonatal ductus arteriosus by a prostanoid EP4-receptor antagonist in rats. *Pediatric Research.* 2005;58(5):971-5.
 119. Clyman RI, Seidner SR, Kajino H, Roman C, Koch CJ, Ferrara N, et al. VEGF regulates remodeling during permanent anatomic closure of the ductus arteriosus. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology.* 2002;282(1):R199-R206.
 120. Keller RL, Tacy TA, Fields S, Ofenstein JP, Aranda JV, Clyman RI. Combined treatment with a nonselective nitric oxide synthase inhibitor (L-NMMA) and

- indomethacin increases ductus constriction in extremely premature newborns. *Pediatric Research*. 2005;58(6):1216-21.
121. D. Surkov AO, O. Kapustina, D. Volkov. Use of rectal ibuprofen for PDA closure in preterm neonates. *Pediatric Anesthesia and Critical Care Journal* 2014; 2(1):11-16
 122. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(4).
 123. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low-birth-weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(3).
 124. Gokmen T, Erdeve O, Altug N, Oguz SS, Uras N, Dilmen U. Efficacy and Safety of Oral Versus Intravenous Ibuprofen in Very Low Birth Weight Preterm Infants with Patent Ductus Arteriosus. *Journal of Pediatrics*. 2011;158(4):549-U45.
 125. Terrin G, Conte F, Oncel MY, Scipione A, McNamara PJ, Simons S, et al. Paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016;101(2):F127-36.

8. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.2.9.3.1: Postnatal Yaş ile PDA Sıklığı

Tablo 2.2.10.1: Duktus Arteriozosusun Kendiliğinden Kapanma Oranları

Tablo 2.2.13.1: Prematüre Bebeklerde PDA Gelişimi İçin Risk Faktörleri

Tablo 2.2.16.1: Hemodinamik Anlamlı PDA'yı Değerlendirmede Kullanılan Ekokardiyografik Parametreler

Tablo 2.2.17.1: PDA Tanısında Kullanılan Biyobelirleyiciler

Tablo 2.2.26.2.1.A.1: İndometazin Uygulama Doz Şeması

Tablo 2.2.26.2.2.A.1: İbuprofen Uygulama Doz Şeması

Tablo 4.1.1: Hastaların Demografik Özelliklerine Göre Dağılımı

Tablo 4.1.2. Vakaların APGAR Skorlamasına Göre Sınıflandırılması

Tablo 4.2.1: Hastaların Mekanik Ventilatör İhtiyaç Sıklığı

Tablo 4.1.3.1: Tedavi Öncesi ve Sonrası AST, ALT, Üre, Kreatinin Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.1.3.2: Tedavi Öncesi ve Sonrası Üre, Kreatinin Değerleri

Tablo 4.1.3.3: PDA Tedavisinde Parasetamol Kullanımı Çalışma Örnekleri

9. ŞEKİLLER, RESİM VE GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 2.2.7.1: Patent Duktus Arteriyozus

Şekil 4.1.1: Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımları

Grafik 4.1.3.1: Tedavi ncesi ve Sonrası AST Değerleri

Grafik 4.1.3.2: Tedavi ncesi ve Sonrası ALT Değerleri

Grafik 4.1.3.3: Tedavi ncesi ve Sonrası re Değerleri

Grafik 4.1.3.4: Tedavi ncesi ve Sonrası Trombosit Değerleri

Grafik 4.1.3.5: Tedavi ncesi ve Sonrası Nötrofil Değerleri

10. SİMGELER VE KISALTMALAR

ADDA : Aşırı Derecede Düşük Doğum Ağırlığı

AGA : Doğum Ağırlığı Gebelik Yaşına Uygun

AİBÜ : Abant İzzet Baysal Üniversitesi

ALT : Alanin Amino Transferaz

ANP : Atrial natriüretik peptid

AST : Aspartat Amino Transferaz

BNP : Beyin natriüretik peptid (Brain natriuretic peptide)

COX : Siklooksijenaz

ÇDDA : Çok Düşük Doğum Ağırlığı

DA : Duktus Arteriyozus

DDA : Düşük Doğum Ağırlığı

EP4 : Prostaglandin E2 Reseptör 4

FT : Fototerapi

Gİ : Gastrointestinal

GMH : Germinal Matrix Hemorajisi

HAPDA : Hemodinamik anlamlı PDA

İDDDA : İleri Derecede Düşük Doğum Ağırlığı

İKK : İntrakranial Kanama

İV : İntrevenöz

İVK : İntraventriküler Kanama

K+ : Potasyum

KAH : Kronik Akciğer Hastalığı

MV : Mekanik Ventilator

NEK : Nekrotizan Enterokolit

NGAL : Nötrofil jelatinaz-ilişkili lipokalin

NO : Nitrik Oksit

NSAİ : Nonsteroid Antiinflamatuvar

O2 : Oksijen

PaO2 : pH, Arterial Partial Pressure of O2Ca++: Kalsiyum

PDA : Patent Duktus Arteriyozus

PDD : Pulmoner Damar Direnci

PG : Prostaglandin

PGE1 : Prostaglandin E1

PGI2 : Prostaglandin I2

PVL : Periventriküler lökomalazi

RDS : Respiratuvar Distres Sendromu

ROP : Prematüre Retinopatisi

SGA : Doğum Ağırlığı Gebelik Yaşına Göre Düşük

SMA :Superior Mezenterik Arter

SPA : Sol Pulmoner Arter

SVK : Superior vena kava

TFAP2B : Transkripsiyon Faktör AP2 beta

TRAF1 : Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor 1

VEGF : Vascular Endotelial Growth Factor

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI
ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY CLINICAL RESEARCHES ETHICS COMMITTEE APPROVAL


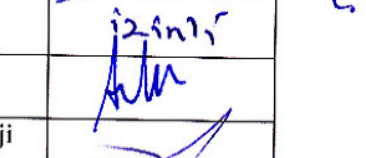
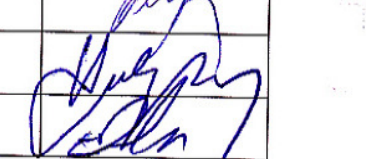
Sayı : 71

6.14/2016

Konu: Kararlar

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Yenidoğanlarda Patent Duktus Arteriozus Tedavisinde İntravenöz Parasetamolün Etkinliğinin Değerlendirilmesi.
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Yrd. Doç. Dr. Mustafa DİLEK
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Arş.Gör.Dr. Gökçe Kaya DİNÇEL,Uzm.Dr.Selim SANCAK Doç.Dr.Zehra KARATAŞ,Uzm.Dr.Fatma Sevinç ŞENGÜL,Yrd.Doç.Dr.Sevil GÖKSÜGÜR, Yrd.Doç.Dr.Mervan BEKDAŞ
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	A.İ.B.Ü Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2016/26	Tarih (Date):24.03.2016
	Yrd.Doç.Dr.Mustafa DİLEK'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu	İmza
Prof. Dr. Nimet KABAKUŞ (Başkan)	Tıp Fakültesi	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	
Prof. Dr. Safiye GÜREL (Başkan Yrd.)	Tıp Fakültesi	Radyoloji AD	
Doç. Dr. Akcan AKKAYA (Raportör)	Tıp Fakültesi	Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD	izni 
Prof. Dr. Akçahan GEPEĞREMEN (Üye)	Tıp Fakültesi	Farmakoloji AD	
Doç. Dr. Hüsamettin ÇAKICI (Üye)	Tıp Fakültesi	Ortopedi ve Travmatoloji AD	
Doç. Dr. Uğur ÜYETÜRK (Üye)	Tıp Fakültesi	Üroloji AD	
Yrd. Doç. Dr. Aysu KIYAN (Üye)	Tıp Fakültesi	Halk Sağlığı AD	katılmadı
Yrd. Doç. Dr. Erkan KILINÇ (Üye)	Tıp Fakültesi	Fizyoloji AD	
Yrd. Doç. Dr. Mervan BEKDAŞ (Üye)	Tıp Fakültesi	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	Çalışmaya devam
Hatice Selen SÖYLEMEZ (Üye)	Eczacı	Özel	
Av.Huri Hülya GÜNEŞ COŞKUN (Üye)	Hukukçu	Özel Hukuk Bürosu	
Erkan AKMAN (Üye)	İ.B Anadolu Lisesi	Öğretmen	