

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

**YENİDOĞAN BEBEKLERDE PATENT DUKTUS ARTERİOZUS'UN**  
**TANISI İÇİN KARİNA AÇISI ÖLÇÜMLERİ**

**DR. SERAP KARAMAN**  
**(UZMANLIK TEZİ)**

**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF. DR. ABDURRAHMAN ÜNER**

**VAN-2012**

## **KISALTMALAR**

**VSD:** Ventriküler septal defekt

**ASD:** Atriyal septal defekt

**KKH:** Konjenital kalp hastalığı

**PDA:** Patent duktus arteriozus

**DA:** Duktus Arteriozus

**PA:** Pulmoner arter

**LA:** Sol Atrium

**Ao:** Aort

**AY:** Aort Yetmezliği

**RVH:** Sağ Ventriküler Hipertrofi

**PFO:** Patent foramen ovale

**AV:** Atriyovertriküler

**PH:** Pulmoner hipertansiyon

**KA1:** Karina açısı 1

**KA2:** Karina açısı 2

**KA3:** Karina açısı 3

**MR:** Manyetik rezonans

**EKG:** Elektrokardiyografi

**PVR:** Pulmoner vasküler rezistans

**IVS:** İnterventriküler Septum

**PO2:** Parsiyel oksijen basıncı

**O2:** Oksijen

**EKO:** Ekokardiyografi

**KKY:** Konjestif Kalp Yetmezliği

**DDA:** Düşük Doğum Ağırlıklı Bebek

**ÇDDA:** Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebek

**BPD:** Bronko Pulmoner Displazi

**Hb:** Hemoglobin

**EPO:** Eritropoetin

**R-HuEPO:** Rekombinant insan eritropoetini

**TPN:** Total Parenteral Beslenme

**WHO:** Dünya sağlık örgütünün

**CPAP:** Devamlı Pozitif Hava Yolu Basıncı  
**RDS:** Respiratuar Distres Sendromu  
**PAAC:** Posterior Anterior Akciğer Grafisi  
**NCPAP:** Nazal Devamlı Pozitif Hava Yolu Basıncı  
**İVK:** İntraventriküler Kanama  
**PVK:** Periventriküler Kanama  
**NEK:** Nekrotizan Enterokolit  
**GM:** Germinal Matriks  
**PR:** Prematürite Retinopatisi  
**PG:** Prostaglandin  
**PGE2:** Prostaglandin E2  
**PGE1:** Prostaglandin E1  
**COX:** Siklooksijenaz  
**cAMP:** Siklik adenozin monofosfat  
**ET-1:** Endotelin-1  
**INF- $\gamma$ :** İnterferon Gama  
**ark. :** Arkadaşları  
**FGF-4:** Fibroblast Buyume Faktörü-4  
**IL:** İnterloklin  
**TNF-  $\alpha$  :** Tumor Nekrozis Faktörü- $\alpha$   
**VEGF:** Vaskuler Endotelyal Büyüme Faktörü  
**NPD:** Negatif Prediktif Değer  
**PPD:** Pozitif Prediktif Değer

# İÇİNDEKİLER

<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>viii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>ix</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1 PREMATÜRENİN TANIMI VE SORUNLARI.....	3
2.1.1 PREMATÜRE DOĞUMUN SAPTANABİLEN NEDENLERİ .....	4
2.1.2 PREMATÜRELERİN FİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİ .....	6
2.1.3 PREMATÜRE BAKIMI.....	6
2.1.3.1 Doğumhane Bakımı: .....	6
2.1.3.2 Hipotermimin Önlenmesi:.....	6
2.1.3.3 Oksijen Tedavisi:.....	7
2.1.3.4 Metabolik Dengenin Sağlanması: .....	7
2.1.3.4.1 Sıvı Tedavisi:.....	7
2.1.3.4.2 Elektrolit Tedavisi:.....	8
2.1.3.4.3 Beslenme:.....	9
2.1.3.4.4 Tartı Artışının İzlenmesi:.....	9
2.1.3.4.5 Aşı Uygulanması:.....	10
2.1.4 PREMATÜRE SORUNLARI.....	<b>10</b>
2.1.4.1 Prematüre Anemisi:.....	12
2.1.4.2 Hiperbilirubinemi:.....	13
2.1.4.3 Hipoglisemi ve Hiperglisemi: .....	13
2.1.4.4 Hipokalsemi ve Hiperkalsemi: .....	14
2.1.4.5 Preterm Osteopenisi .....	14
2.1.4.6 Hipotermi .....	15
2.1.4.7 Asfiksi .....	16
2.1.4.8 Periyodik Solunum, Apne ve Bradikardi. ....	17
2.1.4.9 Respiratuvar Distres Sendromu.....	18
2.1.4.10 Kronik Akciğer Hastalığı. ....	19

2.1.4.11 Enfeksiyonlar .....	20
2.1.4.12 Nekrotizan Enterokolit (NEK). .....	21
2.1.4.13 Prematüre Retinopatisi(PR).....	22
2.1.4.14 Pretermde Germinal Matriks (GM)-İntraventriküler Kanama (İVK):. ....	23
2.2 PATENT DUKTUS ARTERİYOZUS (PDA).....	24
2.2.1 Embriyoloji.....	24
2.2.2 Anatomi.....	25
2.2.3 Fetal Dolaşım. ....	25
2.2.4 Fonksiyonel Kapanmar. ....	27
2.2.5 Histoloji ve Anatomik Kapanma.....	28
2.2.6 Tarihçe.....	29
2.2.7 Etiyoloji ve İnsidans.....	29
2.2.7.1 Fizyolojik .....	29
2.2.7.2 Gestasyonel yaş ve/veya düşük doğum ağırlığı. ....	30
2.2.7.3 Sıvı tedavisi ve ilaçlar .....	30
2.2.7.4 Arteriyel oksijen saturasyonunda düşüklük. ....	31
2.2.7.5 Rubella enfeksiyonu .....	31
2.2.7.6 Genetik faktörler. ....	31
2.2.7.8 Konjenital kalp hastalıkları .....	31
2.2.8 Patofizyolojisi: .....	32
2.2.9 Klinik Tanı .....	34
2.2.9.1 Semptom ve bulgular: .....	34
2.2.9.2 Fizik Muayene:.....	36
2.2.9.3 Elektrokardiyografi: .....	36
2.2.9.4 Göğüs radyografisi: .....	37
2.2.9.5 Ekokardiyografi:.....	38
2.2.9.6 Kardiyak Kateterizasyon;.....	41
2.2.9.7 Radionükleid Anjiyografi.....	41
2.2.9.8 Nükleer Manyetik Rezonans Görüntüleme .....	42
2.2.10 AYIRICI TANI .....	42
2.2.11 Komplikasyonlar: .....	43
2.2.11.1 Konjestif Kalp Yetersizliği.....	44
2.2.11.2 Bakteriyel Endarterit .....	45
2.2.11.3 Anevrizma Gelişimi .....	46

2.2.11.4 Tekrarlayan Akciğer Enfeksiyonları .....	46
2.2.11.5 Pulmoner Vasküler Hastalık.....	46
2.2.12 Mortalite: .....	47
2.2.13 TEDAVİ.....	47
2.2.13.1 PREMATÜR YENİDOĞANDA PDA YÖNETİMİ; .....	48
2.2.13.1.1 İNDOMETAZİN.....	48
2.2.13.1.2 İBUPROFEN.....	49
2.2.13.2 TERM BEBEK VE SÜT ÇOCUKLUĞUNDA TEDAVİ YÖNETİMİ .....	50
2.2.13.2.1 Cerrahi olmayan kapatma .....	50
2.2.13.2.2 Cerrahi kapatma .....	51
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>53</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>57</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>66</b>
<b>SONUÇLAR .....</b>	<b>73</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>88</b>

## **TABLolar DİZİNİ**

**Tablo 1:** Patent duktus arteriyozus etiyolojisi

**Tablo 2:** Hemodinamik anlamlı PDA evrelemesi

**Tablo 3:** PDA Tedavi Öncesi Komplikasyonları

**Tablo 4:** Çalışma ve Kontrol grubundaki olguların cinsiyete göre dağılımı

**Tablo 5:** Çalışma ve kontrol grubu hastaların demografik özellikleri, KA değeri

**Tablo 6:** Vakaların tedavi öncesi ve sonrası labaratuvar değerleri

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1:** Yenidoğanda soğuk stresin etkileri.

**Şekil 2:** Fetal dolaşım

**Şekil 3:** Normal Dolaşım ve Patent Duktus Arteriyozus

**Şekil 4:** Subkarinal açı ve İnterbronşial açı

**Şekil 5:** KA (Karina açısı) ölçüm metodu

**Şekil 6:** Çalışma grubundaki hastaların tanıları

**Şekil 7:** Kontrol grubundaki hastaların tanıları

**Şekil 8:** Kontrol grubu KA değeri ve olgu sayısı ilişkisi

**Şekil 9:** Çalışma grubu KA2 değeri ve olgu sayısı ilişkisi

**Şekil 10:** Çalışma(PDA) ve Kontrol grubu vakaların KA değerlerinin karşılaştırılması

**Şekil 11:** PDA ve KA ilişkisini gösteren ROC eğrisi

**Şekil 12:** PDA'lı vakalarımızda gelişen komplikasyonlar

**Şekil 13:** PDA'lı vakalarımızda gelişen komplikasyonlar

**Şekil 14:** Çalışma grubundaki vakaların KA1,KA2 ve KA3 değerlerinin dağılımı

**Şekil 15:** Duktus arteriozusun kapanmadan önce ve sonraki karina açısı değerleri karşılaştırması



## ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında bilgi ve tecrübeleri ile bana her konuda yardımcı olan ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Abdurrahman Üner'e

İhtisasım süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve yetişmemde büyük katkıları olan hocalarım Prof. Dr. Abdurrahman Üner, Prof. Dr. Ahmet Faik Öner, Prof. Dr. Ercan Kırımı, Prof. Dr. Hüseyin Çaksen, Prof. Dr. Yaşar Cesur, Prof. Dr. Abdullah Ceylan, Prof. Dr. Fahrettin Gülmehmet, Doç. Dr. Oğuz Tuncer, Doç. Dr. Murat Doğan'a, Doç. Dr. Erdal Peker, Doç. Dr. Sinan Akbayram'a, Yrd. Doç. Dr. Cihangir Akgün'e

Tez çalışmam sırasında yardımcı olan asistan arkadaşlarıma, istatistiklerin yapımında yardımını esirgemeyen Prof. Dr. Abdurrahman Üner, Prof. Dr. Ercan Kırımı, Doç. Dr. Murat Doğan'a,

Asistanlık süresi boyunca sürekli desteğini esirgemeyen ve yaptığı fedakarlıklar için sevgili eşim Uz. Dr. Kamuran Karaman'a sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZET

Duktus Arteriosus'a (PDA) yatak başında tanı konulması, özellikle hâlihazırda ekokardiyografi çekme imkânının olmadığı durumlarda önemini korumaya devam etmektedir. Bu çalışmamızın amacı; bir akciğer grafisinde görülen, sol ana bronkusun çıktığı yerde genişlemiş olan Karina Açısının (KA) muhtemel bir PDA varlığını destekleyip desteklemediğini değerlendirmektir. Klinik ve ekokardiyografik olarak PDA tanısı almış olup, hemodinamik olarak anlamlı olan ve 37 hafta altındaki 69 infandan çalışma grubu oluşturuldu. Çalışma grubundaki 40 infant retrospektif, 20 infant prospektif olarak incelendi. Kontrol grubu 60 vakadan oluşturuldu. 69 PDA'lı ve 60'ında herhangi bir duktus bulgusu olmayan infannda, her iki ana bronş arasındaki açının karina seviyesinde ölçülmesi suretiyle sol bronkusun yerleşimi değerlendirildi.

Her iki grup karşılaştırıldığında; PDA grubunda anlamlı derecede bir Karina Açısı (KA2) genişlemesi mevcuttu, bu grupta çeyrek değer genişliği (IQR) 69-108 °, ortanca değer (median) 89° ve ortalama değer (mean) 87.26 ° ( $\pm 7.01$  °) iken kontrol grubunda bu değerler sırasıyla 57-89°, 66.5° ve 67.4° ( $\pm 7.33$ °) idi ( $P < 0.001$ ). Cut-off noktası 73.5 ° olarak kabul edildiğinde, en yüksek sensitivite (%97) ve spesifite (%55) değerini ifade etmektedir. Biz, artmış olan KA değeri ile PDA'nın ortaya çıkışı arasında anlamlı ve pozitif bir ilişki tespit ettik ( $P < 0.01$ ). PDA yokken olan karina açısı (KA1) çeyrek değer genişliği (IQR) 58-85 °, ortanca değer (median) 73 ° ve ortalama değer (mean) 72,2 ° ( $\pm 4.9$  °), PDA saptandığında çeyrek değer genişliği (IQR) 69-108 °, ortanca değer (median) 89° ve ortalama değer (mean) 87.2 ° ( $\pm 7.01$  °) , PDA kapandığında bu değerler sırasıyla 63-88°, 74.5 ° ve 74.7° ( $\pm 6.4$  °) idi ( $P < 0.001$ ). PDA' rezolüsyonundan sonra KA'da meydana gelen değişiklikleri de inceledik. DA'nın patent durumdayken ölçülen 87.2 ° ( $\pm 7$  °) değeri ile karşılaştırıldığında, KA'nın 74.7 ° ( $\pm 6.4$  °) değerine gerilediği görüldü ( $P < 0.001$ ).

Biz, olası bir PDA varlığının göğüs grafisinde KA genişlemesi şeklinde ortaya çıkma ihtimalinin arttığını ortaya koyduk. Benzer şekilde, KA'nın 73.5 °'den daha dar olması %93 NPD (Negatif prediktif değer) ihtimali ile PDA tanısını ekarte etmektedir. PDA tanısının konmasında; KA değeri, güvenilir kolay ulaşılabilen ve bir araçtır.

Anahtar Kelimeler: PDA, Karina açısı değeri, Prematürite, Ekokardiyografi

## SUMMARY

Diagnosing at the bed Duktus Arteriosus (PDA) maintains its importance especially on the situations in which there is no chance of taking echocardiography at present.

The aim of this study is to evaluate whether a broaned CA supports a posible existence of PDA seen in a chest X-ray in the spot where left main bronchus is revealed, or not. Diagnosing of PDA as clinic and echocardiographic and being meaningful as hemodynamic, a group of study was formed from 69 infants under 37 weeks. 40 infants retrospectives were analyzed as 20 infantprospectives in the group of study. The group of control was formed from 60 cases. In the infant, 69 of its were with PDA and 60 its had no diagnosis of duktus ,fitting of the left bronchus was analyzed by measuring the aspect between the main bronches in the level of Carina.

When two groups are compared, there is a meaningful extension of KA2 in the group of PDA. While in this group broadness of the interquartile range is (IQR) 69-108°, median is 89° and mean is 87.26°(±7.01°), these values are respectively 57-89°,66.5 and 67.4°(7.33°) in the group of control.(p<0.001). When the point of cut-off is accepted as 73.5°, it expresses the highest value of sensitivity (%99) and specificity (%55). We determined a meaningful and positive relation between the increased value of CA and emerging of PDA (p<0.01). When PDA was absent, the aspect of Carina (KA1) and broadness of the interquartile range were (IQR) 58- 85°, median was 73° and mean was 72.2°(±4.9°). When PDA was determined , the broadness of the interquartile range was (IQR) 69-108°, median was 89° and mean was 87.2° (±7.01°). When PDA was closed , these values were respectively 63-88°, 74.5° and 74.7° (±6.4°) (p<0.001). We analyzed the changes which occured in the CA after resolution of PDA. When it was compared with the value of PDA 87.2° (±7°) in the situation of proprietary name , it was seen to have retreated to the value of CA 74.7° (±6.4°) (p<0.001).

We revealed increasing of the probability of a posible existence of PDA in the chest graph occurring as the broadening of CA. In the similar way, CA is narrower than 73.5°and that excludes the % 93 probability of NPD and diagnosis of PDA. The value of CA is a reliable and accessible means in the diagnosing of PDA.

Keywords: PDA, the Value of Carina's Aspect , Prematurity , Echocardiography.

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Prematüre bebeklerde soldan sağa önemli düzeyde şanta neden olan patent duktus arteriozus (PDA), artmış neonatal morbitide ve mortalite parametreleri ile yakından ilişkilidir (1). Duktus Arteriozus, gebeliğin 6. haftasında altıncı aortik arkustan gelişen, pulmoner arter ile aort arasında köprü görevi gören bir vasküler yapıdır. Doğumu takiben ilk 24 saatte fonksiyonel olarak kapanmaktadır. Açık kalması durumu patent duktus arteriozus (PDA) olarak adlandırılmaktadır. PDA asemptomatik olabileceği gibi, dolaşım bozukluğu, hipotansiyon, kalp yetersizliği, solunum sıkıntısı, nekrotizan enterokolit gibi bir dizi klinik tabloya da yol açabilmektedir.

Hemodinamik olarak anlamlı, yani belirgin sağ sol şanta neden olan PDA'nın kalp debisindeki değişime bağlı olarak gelişen komplikasyonları, pulmoner ödem, konjestif kalp yetmezliği, intraventriküler kanama (IVK), nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD) ve prematüre retinopatisidir. Bu nedenle PDA'nın tanısı ve uygun tedavisi bu sorunların gelişiminin önlenmesinde çok büyük önem taşır. Bu hastalarda duktus arteriozusun saptanması ve tedavisi morbiditeyi önemli ölçüde azaltmaktadır (2,3). Prematüre doğan bebeklerde duktusun açık kalması duktal medial kas dokusunun az olması, immatür dokunun oksijene daha az duyarlı olması, prostaglandinlere daha duyarlı olması gibi faktörlere bağlıdır. Patent duktus arteriozusun varlığı preterm infantlarda gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır (4,5).

Duktus Arteriosus, genellikle doğumdan hemen sonra normal pulmoner dolaşımın oluşması ile kapanır. Preterm infantlarda (32. gebelik haftasından daha önce doğanlar gibi) ve çok düşük doğum ağırlığı ile doğanlarda bu kapanma gecikebilmektedir (1). Persistan DA, sol kalp ve sol atriumun (LA) genişlemesine yol açabilen sol-taraf volüm overloadını ortaya çıkarabilen bir soldan-sağa şanta sebep olur (6). Yaşamın üçüncü ve dördüncü günlerinde ortaya çıkan yaygın erken semptomlar; sistolik üfürüm, artmış perikardiyal impulslar ve yüksek nabız basıncıdır. Geç dönem bulguları; kardiyopulmoner bozukluklar, solunumsal nedenlerden dolayı süttten kesme ve konjestif kalp yetmezliği olabilmektedir. PDA tedavi seçenekleri; sıvı kısıtlama, prostaglandin sentez inhibitörleri yada duktusun cerrahi olarak ligate edilmesi şeklinde olabilmektedir. PDA tanısı için altın standart olarak kabul edilen ekokardiyografi, PDA'nın bizzat kendisini direkt olarak görüntülemesine olanak sağlamamanın yanı sıra aynı zamanda sol atriumdan, aort köküne olan mesafenin ve ana pulmoner arter türbülansının da hesaplanmasına olanak sağlamaktadır (5,7). Bununla birlikte, özellikle

ekokardiyografinin halihazırda kullanılabilir olmadığı durumlarda, yatak başında tanı için bu tam anlamıyla mümkün olmayabilir (14).

PDA, akciğer grafisindeki tipik değişikliklerle karakterizedir. Bu değişiklikler; her ne kadar PDA için nonspesifikolsalar da, pulmoner konjesyon ve kardiyomegali gibi görünümüdür (7,8). PDA'lı hastaların posteriyor-anteriyor AC grafisindeki daha spesifik olan bulguları, kardiyak apekse doğru belirginleşen bir meyil oluşturan sol ventikül ve sol atriyum genişlemeleridir. Lateral görüntüleme de sol ana bronkusun posteriyor yerleşimi gibi PDA ile ilişkili olarak sol atriyumun grafide görülen genişlemiş gölgesi PDA'lı infantlarda tespit edilen bir bulgudur (9).

Yetişkinlerde yapılan daha önceki çalışmalar göstermiştir ki; göğüs grafisinde veya BT'de görülen sol ana bronkus ve carina genişlemesi, sol atriyum genişlemesini düşündürmektedir (10-13). Kliniğimizde PDA tanısı almış olan preterm infantların çoğunluğunda sol ana bronkusun lateral yerleşimli olduğunu gözlemledik. Bunlarda göğüs grafisinde aşikar olarak görülen Karina Açısı genişlemesi mevcuttu. Bir çok yenidoğan uzmanı tarafından bilinmesine rağmen, bu bulgu preterm infantlarda henüz metodolojik olarak kabul görmüş değildir. Bu çalışmamızın amacı, göğüs grafisi üzerinde görülen Karina genişlemesinin PDA açısından radyografik bir bulgu olup olmadığının değerlendirilmesi, eğer öyle ise, yenidoğanlarda PDA tanısına yardımcı olmasında Karina Açısı ölçülerinin sensitivite, spesifite ve yararlılığını belirlemektir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 PREMATÜRENİN TANIMI VE SORUNLARI

Normal gebelik süresi annenin son adet kanamasının ilk gününden doğuma kadar geçen süredir. Bu süre 40 hafta olup, 37 ile 42 hafta arasında değişebilir. Yenidoğan bebekler gebelik haftasına göre preterm, term ve postterm olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Term ya da miadında doğan yenidoğanlar, bu süreyi tamamlayarak dünyaya gelmiş bebeklerdir (15,16). 37 gebelik haftasından erken doğanlar preterm veya prematüre olarak, 42 haftayı tamamlayıp doğanlar postterm veya postmatür olarak kabul edilirler (16,17). Prematüre bebekler gebelik yaşlarına ve doğum ağırlıklarına göre gruplara ayrılmaktadırlar: 23 ile 27 hafta arasında doğanlar, ileri derecede prematüre; 27 ile 34 hafta arasında doğanlar, orta derecede prematüre; 34 ile 37 hafta arasında doğanlar, sınırda prematüre olarak kabul edilirler (18).

Doğduklarında vücut ağırlıkları 2500 gr'ın altında olan bebeklere “düşük doğum ağırlıklı bebek” (DDA); 1500 gr'ın altında olan bebeklere “çok düşük doğum ağırlıklı bebek” (ÇDDA); 1000 gramın altında doğan bebekler “aşırı düşük doğum ağırlıklı bebek” (ADDA) olarak sınıflandırılmaktadır (18). Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerden 800 gr'ın altındaki bebekler “mikroprematürite” olarak adlandırılır.

Prematüre doğumların sıklığı çeşitli ülkelerde farklı rakamlarla bildirilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) son yayınlanan istatistiklere göre 2007 yılında prematüre doğum oranı % 12.7, ülkemizde ise her yıl 1.5 milyon canlı doğumun 140.000'i, dolayısıyla % 10' u; 37. gebelik haftasından önce doğmaktadır (3).Referans merkez olarak kabul edilen İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde prematür bebek doğum oranı için % 15 kadar yüksek bir oran verilmektedir (19). Bu sonuçlara göre tüm gebeliklerin % 7-11'i olarak bildirilen preterm doğum oranlarında kayda değer bir azalma görülmemiştir. Preterm doğumlarda azalma görülmemesinde, yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler nedeniyle oluşan çoğul gebelikler etkili olmuştur (17).

Neonatoloji'deki hızlı gelişmelere rağmen prematüre bebekler mortalite ve morbidite açısından halen term bebeklere göre çok daha risklidirler (15,17). Dünyada bebek ölümleri içerisinde yenidoğan ölümleri üçte iki kuralına uymakta; bebek ölümlerinin üçte ikisi ilk ayda, ilk aydaki ölümlerin üçte ikisi ilk haftada, ilk haftadaki ölümlerinde üçte ikisi ilk günde olmaktadır. Yenidoğan bebek ölümlerinin %30'u perinatal asfiksiye, % 30'u enfeksiyonlara, %25 'i prematürelige, %10 'u konjenital malformasyonlara bağlıdır (17,20). Tüm perinatal komplikasyon ve ölümlerin % 85'i prematüre yenidoğanlarda gelişir (15,17). Ülkemizde ise perinatal ölüm hızı %0.39 bulunmuş ve bunun nedenleri arasında 2.sıklıkta (% 26)

prematürite yer almıştır (21).

Son elli yılda tıbbi ve teknolojik alanlardaki gelişmeler yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin kalitelerini arttırmış ve yaşayabilirlik sınırlarının tartışıldığı pek çok prematüre bebek yaşatılmaya başlanmıştır. Bu durum preterm doğumlarda, uzun dönem izlemde artmış morbiditeyi de beraberinde getirmektedir. Ancak 20 yılda ve özellikle son 10 yılda neonatolojideki hızlı gelişme, teknik olanakların çok gelişmesi, bilgi ve deneyim birikimi ile önceleri 28 hafta olan viabilite (dış ortamda yasayabilme) sınırı 23 haftaya kadar düşürülmüştür. Bugün 450 gr olarak bilinen viabilite için en düşük ağırlık sınırının da daha aşağı çekilmesi olasıdır. Günümüzde 23. gebelik haftasındadoğan bebeklerin yaşama oranları % 2 - 35, 24. haftada doğanların % 17 - 58ve 25. haftada doğanları ise % 35 - 85 olarak bildirilmektedir (22). Olgunlaşmanın başka bir göstergesi olan doğum ağırlığı esas alındığında ise; doğum ağırlığı 750 gramın altında doğan bebeklerin % 57 - 67'si, doğum ağırlığı 600-699 gram arasında doğan bebeklerin % 15 - 63'ü, doğum ağırlığı 500 gramın altında doğan bebeklerin ise % 4 - 18'i yaşama şansı bulabilmektedir (22).

Gelişmiş ülkelerde küçük prematürelerin hayatta kalma olasılıkları nispeten yüksektir. ABD'de 27-32 haftalık doğan bebeklerin % 14'ü, Yunanistan'da % 20, Hollanda'da 25-27 haftalık doğan grupta % 32, 29-31 haftalık grupta % 11 olarak bildirilmiştir (23).

Düşük-orta gelirli ülkelere bakıldığında, Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebek (ÇDDA) bebeklerin mortalitesi Tayland'da % 27, Irak'ta % 29, Bangladeş'te % 78'dir. (24-26). Nijerya'dan bildirilen bir araştırmada ise mortalite oranları 32-33 hafta için % 16 ve 32 hafta altında % 59 olarak bildirilmektedir (27).

Ülkemizde Türk Neonatoloji Derneği'nin 2007 yılında yaptığı değerlendirmede 26'sı üniversite hastanesi olan 31 merkezde vücut ağırlıkları 2000-2500 gr olan bebeklerin % 2'si, 1500-2000 gr olanların % 15'i, 1250-1500 gr olanların % 9'u, 1000-1250 gr olanların % 17'si, 750-1000 gr olanların % 36'ı, 500-750 gr olanların % 66'sı kaybedilmiştir (28).

### **2.1.1 PREMATÜRE DOĞUMUN SAPTANABİLEN NEDENLERİ**

Erken doğumların bir bölümünde neden belirlenemez. Preterm doğumda etyoloji multifaktöriyeldir ve fetal, plasental, uterin, ve maternal faktörler arasında kompleks etkileşim sonucu oluşur. Prematüre doğum, intrauterin gelişme geriliği ve düşük sosyo-ekonomik durum arasında güçlü bir korelasyon mevcuttur. Prematüre doğumun belirlenebilen sebepleri aşağıda sıralanmıştır (18).

## **MATERNAL FAKTÖRLER**

1. Genç (< 18 yaş) veya yaşlı (> 35 yaş) anne
2. Zayıf anne
3. Kısa boylu anne
4. Düşük eğitim düzeyi
5. Irk
6. Medeni hal
7. Düşük sosyo-ekonomik düzey
8. Yüksek rakım
9. Nulliparite
10. Gebelikte az kilo alımı
11. Antenatal bakım yokluğu
12. Kötü obstetrik hikaye
13. İstenmeyen gebelik
14. Önceden prematüre doğum hikayesi
15. Annede Kronik hastalık (Siyanotik kalp hastalığı, böbrek hastalıkları) hikayesi
16. Preeklampsi-Eklampsi
17. Toksik madde, sigara ve alkol kullanımı
18. İlaç kullanımı (anti metabolitler, warfarin, fenitoin)
19. Fiziksel ve ruhsal travma
20. Enfeksiyon (Listeria monositogenez, grup B streptokoklar, üriner sistem enfeksiyonları, bakteriyel vajinosis, korioamnionit)

## **FETAL FAKTÖRLER**

1. Kromozom anomalileri ve dismorfik sendromlar
2. Cinsiyet
3. Coğul gebelik
4. Konjenital enfeksiyonlar
5. Fetal distres
6. Non immun hidrops

## **OBSTETRİK FAKTÖRLER**

1. Plasenta ile ilgili faktörler (Plasental yetmezlik, Plasenta previa, Ablasyo plasenta )
2. Fetal membran ile ilgili nedenler (erken membran ruptürü, polihidroamnioz)



3. Uterus anomalileri (Uterus anomalisi, Serviks yetersizliği)

4. Kordon anomalileri

Mevcut risklere rağmen preterm doğumların tümüyle önlenmesi mümkün olmasa da; daha iyi beslenme, sık doğumların önlenmesi, anne sağlığının düzeltilmesi, sosyo-ekonomik ve sosyo-kültürel yapının iyileştirilmesi, gebelik süresince yakın izlem ile preterm doğumların oranı azaltılabilir (17). Preterm doğumların bir kısmında ise neden belirlenemez. Bu nedenle riskli gebelerin belirlenmesi önemlidir (15).

### **2.1.2 PREMATÜRELERİN FİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

Prematüre bebeklerde fizyolojik hipotoni vardır. Başın gövdeye oranı term yenidoğana kıyasla büyüktür (preterm megasefalisi). Fontanel geniş, göğüs duvarı yumuşak, karın gergindir. Cilt ince, jelatinöz görünümde ve bol verniks kazeoza ile örtülüdür. Kahverengi yağ dokusu ve kas kitlesinin azlığı yanında vücut ağırlığına oranla cilt yüzeyi fazladır. Bu nedenle ısı kaybı ve gizli su kayıpları fazla olur. Kulak kıkırdağının yapısı yumuşaktır. Küçük prematüre bebeklerde meme başında pigmentasyon genellikle yoktur veya azdır, meme başı palpe edilemez veya çapı 0,5 cm'den küçüktür. Genellikle sırtta omuz başlarında ve yüzde bol lanuga tüyleri vardır. Ayak tabanındaki enine çizgiler ve bunlar arasındaki çukurluklar gelişmemiştir. Genital organlar az gelişmiştir. Erkek çocukta testisler skrotuma inmemiş, kızlarda labia majörler minörleri örtmemiş olabilir (15).

### **2.1.3 PREMATÜRE BAKIMI**

**2.1.3.1 Doğumhane Bakımı:** Doğumda hava yollarının temizlenmesi, solunumu başlatma, kordon ve gözlerin bakımı, K vitamini uygulanması normal term bebeklerde olduğu gibidir. Bu bebeklerde hava yollarından sekresyonları uzaklaştırmak ve mide içeriğinin aspire edilmesini önlemek çok önemlidir. Bunlara ek olarak ısı kontrolüne, kalp atım ve solunumunun izlenmesine, oksijen tedavisi ve beslenmeye özel olarak dikkat edilmelidir. Enfeksiyonlara karşı koruma asla unutulmamalıdır, Asepsi ve antisepsi kurallarına uyulmalıdır. Bakımdan sorumlu herkes, bebekleri rahatsız eden rutin işlemlerin bu bebekleri hipoksiye sokacağını bilmelidir. Bebeğin hastanede bakımı süresince anne-babanın aktif ve düzenli bir işbirliği içinde olması, annenin bebeğe evde bakabilmesi ve daha sonraki büyüme ve gelişme prognozu gibi konular özel ilgi gerektirir (16).

**2.1.3.2 Hipotermimin Önlenmesi:** Düşük Doğum Ağırlıklı ( DDA) Bebek ve hasta bebekler kendi nötral ısı çevrelerinde bakıldıklarında yaşama oranları daha yüksektir. Bu çevre (oda havası, ısıyı yansıtan yüzeyler, nem ve hava akımı da dahil), bebeğin ısı üretiminin (o2

tüketimi ile ölçülür) minimal olduğu ve de bebeğin merkezi sıcaklığının normal sınırlar içinde seyrettiği seviyededir. Bu bebeğin postnatal yaşı ve büyüklüğüne göre ayarlıdır; vücutça ve yaşça daha büyük bebekler, vücutça ve yaşça daha küçük bebeklere göre daha düşük çevre sıcaklığına ihtiyaç duyarlar. Çıplak bir bebeğin minimal ısı kaybı ve oksijen kullanımı için gerekli optimal çevre sıcaklığı, bebeğin santral sıcaklığını 36,5-37 °C de koruyabilen ortamdır (16). Prematür bebeğin ısısı, ilk 48 saatte 6 saat aralarla sonraki dönemde 1 kez kontrol edilmelidir (15).

Vücut ısının belirli bir düzeyde tutulabilmesi için küçük preterm bebeklerin inkübatörlerde bakılmaları gerekir. Genelde rektal ısının 36° C' nin altında olması küvöz gereksinimini gösterir. Bebeğin inkübatörde takip edilmesi aynı zamanda infeksiyonlardan korunmasını da sağlar (15). Bebeğin tartısı ve postnatal yaşa göre belirlenmiş ısı değerleri göz önüne alınarak küvöz içi ısıda izlenmeli ve kontrol edilmelidir. Çok aşırı düşük ağırlıklı bebekleri sıcak tutabilmek için ilave olarak pleksiklas ısı levhası veya başlık giysi gerekebilir (16). Küvöz içinde üstüne yumuşak örtü örtülmeside yararlıdır.

Prematüre bakımında insensibl sıvı kayıplarını azaltmak amacıyla küvöz içi nem oranı % 50-70 arası bir oranda tutulmaya çalışılır (15). Ayrıca, daha düşük çevre sıcaklığında ısı kaybını azaltır, oksijen verilirken ve endotrakeal entübasyon sırasında veya sonrasında solunum yollarının kurummasını ve zarar görmesini engeller, akciğerlerden insensibl su kaybını azaltır ve koyu sekresyonları inceltir (16).

**2.1.3.3 Oksijen Tedavisi:** Hipoksi ve dolaşım yetersizliğine bağlı hasarı en aza indirmek için oksijen verilirken, oksijenin gözlerde (prematürite retinopatisi) ve akciğerlerde oluşturduğu oksijen toksitesi de göz önünde tutularak ve kar-zarar ilişkisi düşünülerek verilmelidir. Siyanoz hemen tedavi edilmelidir ancak oksijen bir ilaçtır ve faydasını maksimum, olası zararlarını minimum düzeyde tutacak şekilde verilmelidir. Verilen oksijen konsantrasyonu, arteriyel kandaki oksijen basıncı (PaO<sub>2</sub>) veya noninvaziv olarak da sürekli nabız oksimetri ve transkutan oksijen ölçümleri ile ayarlanmalıdır (16).

**2.1.3.4 Metabolik Dengenin Sağlanması:** Prematüritelere dehidratasyon-aşırı hidratasyon, hipo-hipernatremi, hipoglisemi-hiperglisinemi, hipokalsemi, hiperpotasemi, azotemi, asidoz-alkaloz kolayca gelişebilir.

**2.1.3.4.1 Sıvı Tedavisi:** Sorunlu veya çok küçük prematürede hidrasyonu sağlamak, hipoglisemiyi ve asidozu önlemek veya tedavi etmek, antibiyotik vermek için doğum sonrasında hemen parenteral sıvıların başlanması gerekir. Preterm bebeğin olası konjenital

anomalileri, akut hastalıkları, kullanılan ilaçlar, beslenme ve ekstrarenal sistemlerin hayata adaptasyonu sıvı elektrolit dengesini etkilemektedir (29).

Prematür bebeklerin vücut kompozisyonu ve böbrek fonksiyonlarının bilinmesi ihtiyaçların belirlenmesi yönünden önemlidir. Prematürlerde ilk günlerde sıvı dengesinin sağlanması çok güçtür. İleri derecede düşük doğum ağırlıklı bebeklerde vücut ağırlığının %85' i sudur ve bu dönemde glomerüler filtrasyon hızı ve sodyum itrahi düşük ve idrar çıkışı azdır (19). İlk 3 günde idrar yolu ile kayıp az olmasına karşın deri yoluyla insensibl sıvı kaybı çok yüksektir (45-60 ml/kg/gün). Bu ilk günlerde vücut ağırlığı azalır; beslenmenin geç başlatıldığı, sıvı gereksinimin karşılanamadığı bebeklerde ve infeksiyonu olanlarda tartı azalması doğum tartısının % 15'ine varabilir (15). Çok küçük prematürelere sıvı elektrolit dengesi izleminde tartı kontrolü çok önemlidir. Bebek günde en az 1-2 kez tartılmalıdır. İdrar çıkışının devamlı izlenmesi 4-8 saatlik değerlendirmeler yapılması gereklidir (29).

Vücut ağırlığı 1500 gr altı olan prematürlerde yeterli hidrasyon sağlanması için 80-120 ml/kg/gün sıvıya gereksinim vardır. İntravenöz perfüzyona bu sınırlar içinde başlanır. Daha sonra diüretik faz ile birlikte ekstraselüler sıvı azalır, böbreklerde idrar konsantrasyonu kapasitesi 700 mosm' ün altındadır ve dilüe idrar çıkartılır. Bu nedenle dehidratasyon ve hipernatremi eğilimleri fazladır. 3. günden sonra oligüri kaybolur ve sıvı miktarı artırılıp 140mg/kg/gün olarak ayarlanabilir (15). İleri düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bazen 180 ml/kg/ gün gibi yüksek miktarlarda sıvı gerektirebilir (19). Ancak sıvı replasmanı sırasında çok yüksek miktarlarda uygulanan izotonik sıvılar duktusun açılmasına, pulmoner ödem ve intraventriküler kanamaya neden olabilir. Diürezin 72-96 saat geciktiği pretermelerde Bronko Pulmoner Displazi (BPD) insidansı daha yüksektir.

**2.1.3.4.2 Elektrolit Tedavisi:** Doğumdan sonraki ilk 24 saatte sodyum, potasyum değerleri yükseleceğinden parenteral sıvı elektrolit içermemelidir. Bunun için %10 dekstrozu sıvı verilir. Ancak tartısı 1000 gr altında olan bebeklere hiperglisemi riski nedeniyle %5 dekstroz verilmelidir (15). 3. günden sonra idrar miktarının artması ile çok immatür prematürlerde idrar ile fazla miktarda sodyum kaybı olur ve bu durum bir süre devam eder. İdrarla kaybın fazla olması ve hızlı büyüme nedeniyle sodyum gereksinimi 4 -6 mEq/kg/gün olarak hesaplanmalıdır.

Prematürlerde ilk günlerde hiperpotasemi sorun olabilir. Hiperpotasemi sebepleri; nisbi hipoaldesteronizm, renal tubüllerin immatüritesi, intraselüler alandan ekstraselüler alana potasyum geçişi ile olur (19). Potasyum içeren sıvılara 2.-4. günlerde başlanmalıdır. Serum potasyum düzeyi 7- 10 mEq olduğunda EKG' de ileti bozuklukları ve bloklar gibi ağır

hiperpotasemi bulguları saptanır, ölüm olabilir (15). Yenidoğanda parenteral sıvıya potasyum eklenmesine serum potasyumu 4-5 mEq/ Lt altında olduğu zaman başlanmalıdır (19). Klor gereksinimi sodyum ve potasyum gereksinimlerine göre azdır (15).

Prematürlerde hipokalsemi sıktır. Bu nedenle ilk günlerde ek kalsiyum verilmesi gerekebilir. Hipokalsemi yenidoğanda apne nedeni olabileceğinden kalsiyum düzeyinin izlemi önemlidir. Prematürelere 6 mg/dl kadar düşük serum kalsiyum düzeylerinde semptomatik değilse, tedavi uygulanmayan merkezler de vardır. İlk aylarda barsaklarda kalsiyum ve D vitamini emilimi yetersiz, vitamin ve mineral depoları az ve günlük besin alımlarını karşılamaktan uzak olduğu için prematüre bebeklerde raşitizm gelişme riski yüksektir. Bu bebeklerin yeterli kalsiyum ve D vitamini almaları gerekir. Böyle bebeklere 1-2 gün süreyle 35-75 mg/kg/gün elementer kalsiyum verilmesi yeterli olup 72 saat sonra hipokalsemi sorun olmaktan çıkar (15). D vitamini ilavesine ilk haftadan sonra başlanması uygundur. Günlük miktar 800 IU dir. Çok küçük prematürelere E vitamini verilmesi gerekir (15).

Prematür bebeklerin bikarbonat eşiği 14.5 mEq/l kadar düşük düzeylerde olabileceğinden arteriyel kan gazında pH' nın fizyolojik değerleri geniş bir dağılımdadır. Bebekler ne kadar immatür ise ortalama değerler o kadar düşüktür (19). Yaşamın ilk 1-2 gününden sora oksijenlenme durumu yeterli olan bebeklerde bile metabolik asidoz sıktır. Bu durum kısmen böbreklerin asidifiye etme yeteneğinin henüz tam gelişmemiş olmasına bağlıdır (15).

**2.1.3.4.3 Beslenme:** Beslenmenin erken başlatılması ilkesi preterm bebekler için de geçerlidir. Erken enteral beslenmenin barsak hormonlarını uyardığı ve bebeklerde besinlerin daha kolay tolere edildiği bildirilmektedir. Erken beslenme erken mekonyum dışkılanmasına yol açar, sarılık riski azalır. Ancak 1500 gr altında bebeklere ilk 24 saat %10 dekstrozlü intravenöz mai verilir. Genelde durumu iyi ise 2. gün enteral beslenmeye geçilir (19). 32 haftadan daha büyük prematürlerde emme refleksi genellikle iyi gelişmiştir yine de aspirasyon ve çabuk yorulma gibi sorunları önlemek için 34 haftadan küçük prematürlerin nazogastrik tüple beslenmesi önerilmektedir (19).

**2.1.3.4.4 Tartı Artışının İzlenmesi:** Prematürelere genellikle 4-7. günlerde tartı almaya başlarlar. Yaklaşık 17. Günde kayıplarını kapatarak doğum tartılarına erişirler. Düşük pankreatik lipaz ve düşük safra tuzları nedeniyle yağ emiliminde bozukluk, enerji tüketiminin

artması tartı alımını etkileyebilir.

**2.1.3.4.5 Aşı Uygulanması:** Tıbbi olarak stabil olan tüm preterm bebekler gestasyon yaşları ve doğum tartılarına bakmaksızın, term bebeklerle aynı kronolojik yaşta, aynı dozda ve onlar için önerilen aşılama şemasına göre aşılanmalıdır. Ancak, doğum ağırlıkları 1000 gramdan az veya gestasyonel yaşları 32 haftadan düşük olan prematüre bebekler ilk kez aşılandıklarında solunum durması, kalp hızının yavaşlaması ve/veya morarma yönünden yenidoğan yoğun bakım biriminde 48-72 saat gözlenmelidir (30).

Doğum ağırlığı 2000 gramdan düşük olan bebeklerde hepatit B aşısının doğumdan hemen sonra yapılıp yapılmama kararı, annenin hepatit B yüzey antijeni durumuna göre belirlenmelidir.

BCG aşısı, bebeğin gebelik yaşı 34-35. haftaya ulaşınca veya ağırlığı 2000 gramın üzerine çıkınca uygulanabilir (30).

#### **2.1.4 PREMATÜRE SORUNLARI**

Bilinen risk faktörleri ve yapılan önlemlere rağmen doğan prematürebebekleri bekleyen problemler şunlardır:

#### **SOLUNUM**

1. Respiratuvar distres sendromu
2. Bronkopulmoner displazi
3. Pnömotoraks, Pnömomediastinum, İntersitisyel amfizem
4. Konjenital pnömoni
5. Pulmoner hipoplazi
6. Pulmoner kanama
7. Apne

#### **KARDİYOVASKÜLER**

1. Patent duktus arteriyozus
2. Hipotansiyon
3. Hipertansiyon
4. Bradikardi (apne ile birlikte)
5. Konjenital malformasyonlar

## **HEMATOLOJİK**

1. Anemi (erken geç başlangıçlı)
2. Hiperbiluribinemi
3. Subkutan kanama veya organ kanaması (karaciğer, adrenal bez)
4. Yaygın damar içi pıhtılaşma
5. K vitamini eksikliği
6. Hidrops-immün veya nonimmün

## **GASTROİNTESTİNAL**

1. Yetersiz gastrointestinal fonksiyon-zayıf motilite
2. Nekrotizan enterokolit
3. Hiperbiluribinemi-direkt, indirekt
4. Polihidroamniyosa neden olan konjenital anomaliler
5. Spontan izole gastrointestinal perforasyon

## **METABOLİK-ENDOKRİN**

1. Hipokalsemi
2. Hipoglisemi
3. Hiperglisemi
4. Geç metabolik asidoz
5. Hipotermi
6. Ötiroidi-düşük tiroksin düzeyli

## **MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ**

1. İntraventricüler kanama
2. Periventricüler lökomalazi
3. Hipoksik iskemik ensefalopati
4. Konvülsiyonlar
5. Prematürite retinopatisi
6. Sağırlık
7. Hipotoni
8. Konjenital malformasyonlar
9. Kernikterus
10. İlaç (narkotik) bağımlılığı (yoksunluk)

## RENAL

1. Hiponatremi
2. Hipernatremi
3. Hiperkalemi
4. Renal tubuler asidoz
5. Renal glukozüri
6. Ödem

## DİĞER

1. Enfeksiyonlar (konjenital, perinatal, nasokomiyal, bakteriyel, viral, fungal, protozoal)

**2.1.4.1 Prematüre Anemisi:** Hemoglobin (Hb) değeri; gebeliğin 12. haftasında 8-10 g/dl, 40. haftasında 16.5-18 g/dl'dir. Pretermelerde bu değer 1-2 gr/dl daha düşüktür. Prematüre anemisi, doğumdan sonraki 1-3. aylarda Hb seviyesinin 7-10 g/dl'nin altında olmasıdır (15, 16). Eritrosit yaşam süresinin term bebeklere göre daha kısa olması, düşük demir depoları, laboratuvar testleri için sık kan alınması, hemoliz ve kanamalar, hızlı büyüme, fetal yaşamdan (düşük PaO<sub>2</sub> ve Hb saturasyonu) neonatal yaşama (yüksek PaO<sub>2</sub> ve Hb saturasyonu) geçişin fizyolojik etkileri ve eritropoetin eksikliği nedeniyle gelişmektedir (17).

Prematüre bebeklerdeki suboptimal eritropoezin temeli hipoksiye verilen Eritropoetin (EPO) yanıtının yetersiz oluşudur. Bu da hepatik oksijen sendörlerinin hipoksiye rölatif duyarsızlığı ile açıklanır, çünkü fetal hayatta ana EPO kaynağı karaciğerdir. Aneminin kendiliğinden düzelmesi 40 haftalık gestasyonel yaşa tekabül eder ve bu da normal gelişimin bir parçası olarak rölatif duyarsız hepatik oksijen sensörlerinden hipoksiye son derece duyarlı renal oksijen sensörlerine geçiş dönemidir; çünkü EPO sentezi böbreğe kaymıştır (31).

Klinik olarak solukluk, tartı alımında yetersizlik, azalmış aktivite, taşipne ve beslenme problemleri şeklinde belirti verir. Preterm anemisinde retikülosit sayısı düşüklüğü, kan ve kemik iliğinde eritrosit öncüllerinin normal sayılarda olması ve eritropoetin düzeyinde düşüklük beklenir (16).

Tartısı 1000 gr altında olan bebeklerde hemoglobin değerinin 7 gr/dl'ye kadar düşmesi nadir değildir (15). Eritropoetin yanıtını baskılayacağından transfüzyon kısıtlı yapılmalıdır. Düşük retikülosit sayısı (< %5), emmede güçsüzlük, yetersiz tartı alımı, taşikardi, taşipne ve apne gözlenen; Hb değeri 7 gr/dl altında olan anemik bebeklerde transfüzyon yapılmalıdır (15). Ayrıca hyalen membran hastalığı ve ciddi kronik akciğer hastalığı olan bebeklerin,

oksijen dağılımını düzeltmek için 12-14 gr/dl Hb düzeylerine gereksinimleri olabilir (16).

Tedavide preterm bebeklerde 4-8 haftalıkken 4 mg/kg/24 saat demir desteği sağlanmalıdır (31). Rekombinant insan eritropoetini (R-HuEPO); prematüre ve bronkopulmoner displaziye bağlı kronik anemiyi önlemek ve tedavi etmek amacıyla kullanılabilir. Prematüre anemisinde endojen serum eritropoetin düzeyleri anormal derecede düşüktür. R-HuEPO tedavisi intravenöz veya subcutan yolla verilebilir. 250 ü/kg /doz; 3 gün / hf s.c ve oral demir ve vitamin E ile desteklenmelidir. Eritropoetin ve demir ile tedavi transfüzyon gereksinimlerinde önemli bir etkiye sahip değildir ve bu yüzden aşırı DDA bebeklerde eritropoetin rutin kullanımı önerilmemektedir (16).

**2.1.4.2 Hiperbilirubinemi:** Prematüre bebeklerde eritrosit ömrünün kısalığı, kanamalar, karaciğer enzimyetersizlikleri, enterohepatik dolaşımın artması ve kan grubu uyumsuzluklarınedenleriyle serum bilirubin düzeyi sıklıkla yükselir. Serum albumin düzeyinin düşüklüğü ve bilirubin bağlama kapasitesinin azlığıda prematüre yenidoğanlarda serum bilirubin düzeyini yükseltir. Son yıllarda prematürelerde fizyolojik sarılık terimi kullanılması pek tercih edilmemektedir. Bunun nedeni küçük prematüre bebeklerde bilirubin değeri 10 mg/dl olduğunda bile ensefalopati gelişebilmesidir (17).

**2.1.4.3 Hipoglisemi ve Hiperglisemi:** Doğum ağırlığı ve gestasyon haftasına bakılmaksızın kan şekerinin 40 mg/dl altında olması hipoglisemi olarak kabul edilir (16). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda hipoglisemi, kan şekerinin 47 mg/dl altında olması olarak tanımlanmıştır (32). Yenidoğanda hipoglisemi, doğumdan sonra glukoz metabolizmasındaki bozukluklar, yenidoğanın ekstrauterin hayata adaptasyonundaki yetersizlikler, glikojen depolarının yetersizliği veya glukoneogenezdeki eksikliğe bağlı olarak yetersiz glukoz üretimi ya da dokuların fazla glukoz kullanmasına bağlı olarak ortaya çıkar (33). Prematürite, İUBG gibi durumlarda bu adaptasyon daha da zorlaşmaktadır ve hayatın ilk 2 haftası içinde, özellikle de hasta prematür bebeklerde hipoglisemi gelişebilir (34). Prematüre doğan bebeklerde hipoglisemi sıklığı %15 oranında bildirilmiştir (15).

Olguların büyük bir kısmı asemptomatiktir. Ayrıca semptomlar genellikle hipoglisemiye özgü olmayıp; apati, hipotoni, anormal ağlama, apne, beslenme zorluğu, inleme, takipne, hipotermi, huzursuzluk, tremorlar, siyanoz ve konvülsiyon gibi nonspesifik bulgulardır (34,35). Hipoglisemik yenidoğanlarda mental ve motor retardasyon görülebilmekte gelişimsel gerilik %25-50 oranında görülmektedir. Hipoglisemi sonrası özellikle paryetal ve oksipital loblarda etkilenme olduğu bildirilmektedir. Oksipital lobun



hipoglisemiden daha fazla etkilenmesi bu bölgede yenidoğan döneminde yoğun bir şekilde aksonal migrasyonun olmasına ve sinaptogeneze bağlıdır (36).

Plazma glikoz düzeyinin 150 mg/dl'nin üzerinde olması hiperglisemi olarak tanımlanmaktadır (37). Hiperglisemi, hipoglisemiye oranla daha az görülmektedir. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde hiperglisemi, insulin eksikliğinden daha çok; bebeklerde yüksek miktarda sıvı ihtiyacının karşılanması için verilen dekstroz solüsyonlarına, sepsis, mekanik ventilasyon gibi nedenlerle stres hormonlarının artmasına bağlı olarak meydana gelmektedir (38,39). Hiperglisemide yüksek glukoz düzeyine bağlı osmotik diürez, dehidratasyon ve ağırlık kaybı oluşur. Ağır hiperglisemide (500 mg/dl) seröz sıvıların ozmolalitesinde artışın; ventrikül içi kanama, intrakranial kanama, ağır nörolojik kalıcı sorunlar ve ölüm oranında artışa neden olduğu bildirilmiştir (37).

**2.1.4.4 Hipokalsemi ve Hiperkalsemi:** Prematüre bebeklerde iyonize kalsiyum düzeyinin 4 mg/dl veya total kalsiyum düzeyinin 7 mg/dl'nin altında olmasına hipokalsemi denir. Prematüre bebeklerin yaklaşık %30 kadarında görülür. Gebelik haftası düştükçe hipokalsemi riski artar. Yaşamın ilk aylarda barsaktan kalsiyum ve D vitamini emilimi yetersiz, vitamin ve mineral depoları az ve günlük besin alımları ihtiyaçlarını karşılamaktan uzak olduğu için; prematüre bebeklerde oral alımın az olması, ayrıca endojen fosfor yükünün yüksek olması, kalsitonin düzeylerindeki yükseklik, geçici hipoparatiroidizm gibi nedenler hipokalsemi gelişimine katkıda bulunmaktadır (40).

Plazma total kalsiyum düzeyinin 11 mg/dl'nin üzerinde, iyonize kalsiyum düzeyinin 5,4 mg/dl'nin üzerinde olması durumunda neonatal hiperkalsemiden bahsedilir. Nispeten nadir görülen bir metabolik bozukluktur. Pek çok etiyolojik sebep bulunmakla birlikte, en sık neden iatrojeniktir (40).

**2.1.4.5 Preterm Osteopenisi:** Preterm yenidoğanda görülen; gestasyon yaşı veya vücut ağırlığının, benzer preterm göre kemik mineral içeriğinin (KMİ) azalması durumuna preterm osteopenisi denir. Anne sütü veya standart formula ile beslenme, gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı, annede diabet öyküsü, uzun süreli parenteral beslenme (TPN), mineral metabolizmasını etkileyen ilaçların (diüretikler, kafein, metilksantin kullanımı, aminoglikozidler, alüminyum, steroidler) kullanılması osteopeni gelişimi riskini artırmaktadır. Preterm osteopenisi genellikle postnatal 3-12. haftalar arasında gelişir (41,42).

Klinik bulgular subklinik tablodan patolojik olmayan fraktüre kadar uzanan geniş bir yelpazeyi kapsar. Geniş ön fontanel, kraniotabes, el bileğinde ve kosto-kondral eklemlerde

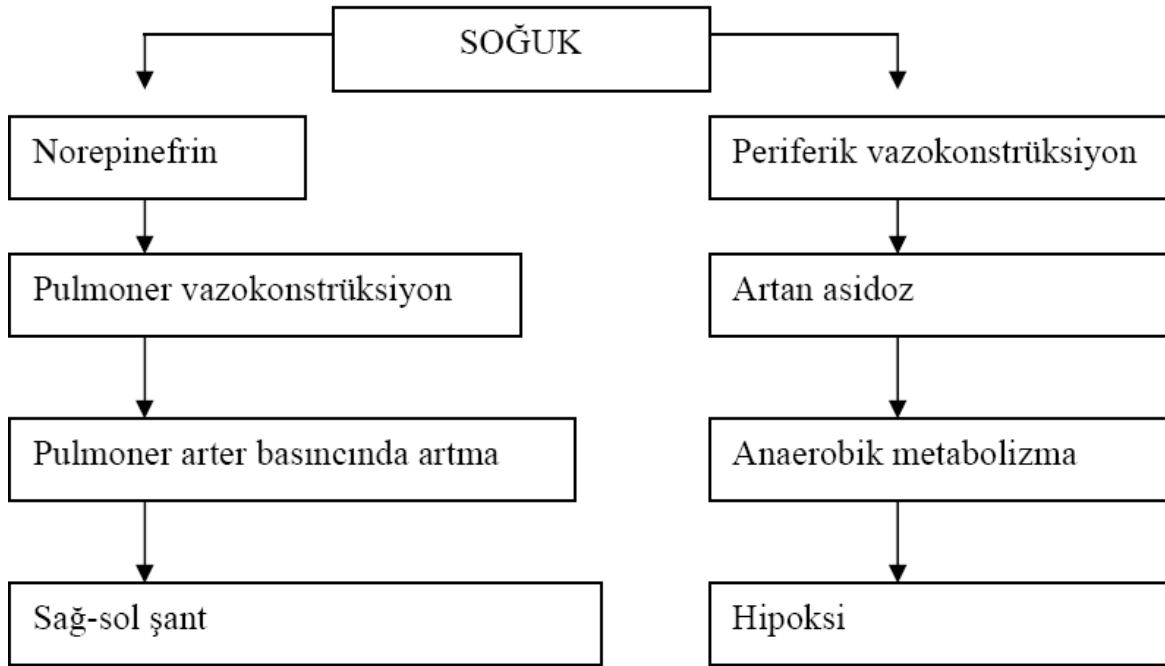
genişleme, uzun kemiklerde fraktür, kostalarda yumuşama veya kırığa bağlı solunum yetmezliği, lineer büyümede ve diş gelişiminde gecikme görülebilir (43,44).

Preterm osteopenisinden serum kalsiyum, fosfor düşüklüğü, alkalin fosfataz yüksekliği olduğunda şüphelenilmelidir. Bu kimyasal parametrelerin osteopeni için spesifite ve sensitivitesi yüksek değildir. Şüphe edilen durumlarda detaylı inceleme için yol gösterici olabilir.

Preterm veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerde anne sütü güçlendiricisi veya preterm formülasyonu kullanılması, beslenemeyen bebeklerde TPN solüsyonlarına yeterli kalsiyum (200mg/kg/gün) ve fosfor (90 mg/kg/gün) eklenmesi gereklidir. Preterm yenidoğanlara günlük 400 IU D vitamini verilmesi genellikle yeterli serum düzeylerini sağlamaktadır. Daha yüksek düzeylerde yarardan çok toksisite gündeme gelmektedir. Preterm formülasyonu veya anne sütü güçlendiricileri ile intrauterin kalsiyum ve fosfor depolanmasına, yakın düzeylerde mineral alımına erişilebilir. Anne sütünün güçlendirilmesi bebek 2-2,5 kg'a ulaşana dek önerilmektedir.

**2.1.4.6 Hipotermi:** Neonatal hipotermi hayatı tehdit eden ciddi bir sorun olup yenidoğanlarda rektal olarak ölçülen vücut sıcaklığının 36°C altında olması şeklinde tanımlanır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tanımlamasına göre hafif hipotermi vücut sıcaklığının 34C-36°C, orta hipotermi 32-34°C ağır veya şiddetli hipotermi 32°C altında olmasıdır (45). Özellikle prematüre bebeklerde vücut ısısını rektal yolla ölçmek intrakranial kanama gibi patolojilere ve kan basıncı değişikliklerine yol açabileceğinden yenidoğan ünitelerinde bu yöntem kullanılmamaktadır (46). Koltuk altı ve cilt ısısı olarak ölçüm yapılmaktadır. Deri ısısının 32 °C'nin altına düşmesi ise soğuk stres olarak tanımlanır ki, %50 mortaliteye neden olur. Prematüre yenidoğanlar daha az subkutan yağ dokusu içerdikleri, vücut yüzeyleri geniş olduğu, glikojen ve kahverengi yağ depoları yetersiz kaldığı için hipotermiye eğilimlidirler. Hipotermiye maruz kalan yenidoğan bebekte gelişen kardiyovasküler ve metabolik cevaplar Şekil '1 de özetlenmiştir. Sonuç olarak meydana gelen başlıca sorun hipoksi olup, hipoksiye sekonder birçok bulgu ve hastalık gelişir (19).

**Şekil 1:** Yenidoğanda soğuk stresin etkileri.



Ülkemizde yeterince veri olmamasına rağmen literatürde hipotermi sıklığı canlı doğanlarda % 0.5 olarak bildirilmektedir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerine yatan hastaların %5-10'da hipotermi saptanmaktadır (19). Gelişmekte olan ülkelerde doğumhane şartlarının elverişsiz oluşu ve transport hataları hipotermi sorununu gündemde tutmakta ve bebeklerde ciddi sorunlar oluşturmaktadır (21). Hipoterminin derecesi ve bebeğin ek başka sorunlarının olması komplikasyonların derecesine katkıda bulunmaktadır. Hazan ve arkadaşlarının (46) yaptıkları çalışmada hipotermik prematüre bebekler arasında mortalite oranını %50'den fazla bulmuşlardır.

Hipotermiye ikincil gelişen problemler deri ve mukozalarda, yüz, el ve ayaklarda kırmızılık, diğer kısımlarda solukluk, el ve ayaklarda ödem, kutis marmoratus, sklerem, yağ nekrozu; solunum sisteminde apne, hipopne, hipoventilasyon, pulmoner hemoraji; kardiyovasküler sistemde şok, hipotansiyon, bradikardi, sağ-sol şant, pulmoner hipertansiyon; gastrointestinal sistemde distansiyon, kusma, nekrotizan enterokolit; oligüri, böbrek yetmezliği; santral sinir sisteminde intrakranial kanama, iskemik beyin zedelenmesi; metabolik asidoz, hiperglisemi, hipoglisemi; pıhtılaşma bozuklukları, dissemine intravasküler koagülasyon; artmış metabolik hız nedeniyle büyümede duraklamadır (15,19).

**2.1.4.7 Asfiksi:** Organizmanın oksijenizasyon bozukluğu olup, klinikte hipoksi, iskemi sonucunda gelişen hiperkarbi ve asidoz ile karakterize klinik tablodur. Sıklığı %2-4 olarak

bildirilmektedir. Prematüre yenidoğanda sıklığı artmaktadır. Doğum öncesi veya doğum sırasında birçok olay asfiksiye neden olur. Asfiksi nedeniyle çoklu organ etkilenmesi söz konusu olabilir (15).

**2.1.4.8 Periyodik Solunum, Apne ve Bradikardi:** Periyodik solunum 5-10 sn lik solunum durmasını takiben 10-15 sn hızlı solunum döngülerinin oluşturduğu, bradikardi ve siyanozun eşlik etmediği, prematürlerde sık görülen bir solunum türüdür. Aktif uykuda daha sık görülüp prognozu iyidir ve tedavi gerekmez (37). Bu apne tipi genellikle yaşamın 2 ile 7. günleri arasında ortaya çıkar. Apneye neden olan tüm risk faktörleri dışlandıktan sonra idiyopatik prematüre apnesinden söz edilebilir (15). Ciddi bir sorun olan apne, prematüre bebeklerin %30-40'ında görülen periyodik solunumdan ayırt edilmelidir (15). Prematüre apnesinin patogeneğinde; nöronların myelinizasyonunun yetersizliği, dendrit ve sinaptik bağlantıların sayısının azlığı, medullanın genel bir işlev bozukluğu, katekolamin ve nörotransmitter, substrat yetersizliği, kas yorgunluğu, göğüs duvarlarının aşırı esnekliği, üst solunum yolları kasları ve diafram kasılması arasındaki koordinasyon bozukluğu söz konusudur (37).

Apne ise 15-20 saniyeden daha uzun süren, bradikardi (kalp tepe atımı 100/ dk altında ) ve siyanoz ile birlikte olan solunum durmasıdır. Santral (solunum merkezi immatüritesi), obstrüktif (farengeal insitabilite, boyun fleksiyonu, nazal tıkanıklık) ve karışık tip olmak üzere üç tipi vardır. Obstrüktif apne %10-20, santral apne %40 oranında görülür. Karışık apne ise en sık görülen şeklidir (17). Apnenin sıklığı gebelik yaşı ile ters orantılı olarak artmaktadır, 32 haftadan küçük olan preterm bebeklerde %50'nin üzerinde apne görülmektedir (17).

Doğum ağırlığı 1750 gr'dan az ve gestasyon yaşı 34 haftadan küçük bebekler monitörle izlenmelidir. Apne atakları aralıklı ve hafif ise derinin (topuklar, karın derisi) yumuşak fikselerle uyarılması çok defa yeterli olur. Ağız boşluğu ve burun aspire edilmeli, gerekirse balon maske ile oksijenlenme sağlanmalıdır. Apne tedavisinde en çok kullanılan solunum uyarıcıları metilksantin grubundan teofilin ve kafeindir. Bu ilaçlar solunum merkezinin aktivitesini, kemoreseptörlerin karbondioksit duyarlılığını ve diyafragma kasının impulslara duyarlılığını artırır (16). Bu ilaçların yetersiz kaldığı vakalarda solunum uyarıcısı doksaprem önerilmekle birlikte yan etkileri nedeniyle bu ilacın kullanımı çok sınırlıdır.

Metilksantinlere cevap vermeyen çocuklarda yardımcı solunum (asiste ventilasyon) endikasyonu vardır. Genellikle 5 cmH<sub>2</sub>O basınçla nazal CPAP etkin bir tedavi sağlar. Nazal CPAP farenksi destekleyip, larinksini genişleterek, akciğer gerilme reseptörlerini uyararak

inhibitör refleksleri baskılayarak, inspirasyon sırasında göğüs duvarının içe çökmesini azaltarak; hem tıkayıcı, hemde karma tip apne tedavisinde etkin kullanılmaktadır. Nazal CPAP ile başarı sağlanmazsa bebeğin entübe edilmesi gerekmektedir (37).

**2.1.4.9 Respiratuvar Distres Sendromu:** Respiratuvar distres sendromu (RDS), prematürenin en önemli sorunlarından biridir. Gestasyonel yaşa göre değerlendirildiğinde; 28 hafta ve küçük prematürlerde % 60-80, 28-32 hafta arasında % 50, 32-36 hafta arasında % 15-30, term bebeklerde ise % 1' den az görülmektedir (37).

Prematürite en önemli risk faktörüdür. Erkek ve beyaz ırkta daha sık görülür. Sezeryan doğum, maternal diyabet, çoğul gebelik, perinatal asfiksi diğer risk faktörleridir. Sürfaktan proteinlerinin genetik mutasyonları dışında ailesel yatkınlıkta söz konusudur. Kronik yada gebelikle ilişkili hipertansiyon, uzamış erken membran ruptürü gibi bazı patolojik durumlar ve antenatal steroid kullanımı respiratuvar distres riskini azaltmaktadır.

Fetal akciğerde 20. gestasyonel haftadan itibaren surfaktan mevcuttur. Ancak 28-30. haftaya dek amniyotik sıvıda saptanmaz. Matür düzeylere ise genellikle 35. haftada ulaşır. Üretilen ve salınan surfaktan miktarı immatürite nedeniyle postnatal gereksinimleri karşılamak için yeterli olmayabilir. Sürfaktan sentezi için normal pH, ısı ve perfüzyon gereklidir. Asfiksi, hipoksemi ve özellikle hipovolemi ile birlikte olan pulmoner iskemi, hipotansiyon ve soğuk stres de surfaktan sentezini baskılayabilir (16). Sürfaktan eksikliğine bağlı olarak; alveoler atelektazi hyalen membran oluşumu ve intersitsiyel ödem nedeniyle akciğerler daha az kompliant hale gelir ve bu nedenle alveol ve küçük havayolları genişletmek için daha fazla basınç gerekir, atelektazi gelişir. Perfüze olan ancak ventile olmayan alveoller nedeniyle hipoksi görülür. Azalmış akciğer kompliansı, küçük tidal volümler, artmış fizyolojik ölü boşluk, artmış solunum işi ve alveoler ventilasyon hiperkapniye neden olur. Hiperkapni, hipoksi ve asidoz kombinasyonu, pulmoner arteriyel vazokonstriksiyonla birlikte foramen ovale ve duktus arteriyozusdan ve akciğerin kendisi içinde sağdan sola şanti arttır. Pulmoner kan akımı azalır ve surfaktan yapıldığı hücrelerin ve vasküler yatağın iskemik hasarı alveoler boşluklar içine proteinöz materyal girişine yol açar (16).

Genellikle doğumdan sonraki ilk 2-4 saat içinde solunum sıkıntısı ile başlar. Takipne, inleme, interkostal ve subkostal çekilmeler, burun kanadı solunumu tipik bulgulardır. İnspiryumda göğüs kafesinin içe çöktüğü ve karnın şiştiği, ekspiryumda ise tam tersi bir durumun gözlemlendiği “testere dişi paterni” adı verilen solunum tipi ortaya çıkar (19). Ekspiryum sırasında glottisin uzun sürede ve kısmi kapanması sonucunda inleme sesi duyulur. Bebek böylece akciğerlerde mümkün olduğu kadar fazla hava tutmaya ve

fonksiyonel rezidüel kapasiteyi korumaya çalışmaktadır. RDS’de solunum sesleri normal olabilir ya da arka bazalarda ince krepitan raller işitilebilir.

Posterior Akciğer Grafisi (PAAC) grafisinde hafif vakalarda minimal ince retikülo-granüler görünüm varken, daha ağır vakalarda yaygın atelektaziler nedeni ile diffüz retikülo-granüler görünüm ile birlikte bunların arasındaki bronşiyollerin hava ile dolu olmasına bağlı olarak ortaya çıkan hava bronkogramları mevcuttur. RDS’nin en ağır şeklinde ise tüm alveollerin atelektazisine bağlı olarak akciğerlerle kalp ve karaciğerin sınırlarının ayırt edilemediği “buzlu cam” görünümü ortaya çıkar (19).

RDS için tedavi, pediatriklerin de içinde yer aldığı bir perinatal ekip tarafından doğumdan önce başlatılmalıdır. Prematür erken membran ruptürü varlığında antibiyotik kullanımı ile doğum geciktirilebilir. Prenatal steroidler 35 haftanın altında tüm prematüre doğum eylemlerinde önerilir. Optimal tedavi ve doğum arası süre 24 saatin üzeri ve 7 günün altıdır.

Sümfaktan uygulanan bebeklere kısıtlı sıvı verilmesi, tedavinin etkinliğini artırır. Hastalarda erken neonatal pnömoni ayırıcı tanısı yapılamadığından rutin antibiyotik tedavisi başlanır (15,19). Respiratuvar distres sendromunda eksik olan sümfaktanın yerine konması en etkili tedavi yöntemidir. Sümfaktan tedavisinin doğumdan hemen sonra (proflaktik) ya da hayatın ilk saatlerinde (erken kurtarma) uygulanması etkinliğini artırır. Gestasyon yaşı 27 hafta altındaki tüm bebeklere, 26-30 hafta arasındakilere ise eğer doğum odasında entübasyon gerekmişse yada antenatal steroid uygulanmışsa proflaktik verilmesi düşünülebilir. Erken kurtarma tedavisi, artmış oksijen gereksinimi gibi RDS kanıtı oluştuğunda uygulanmalıdır. İkinci bazen üçüncü dozlar persistan oksijen ve mekanik ventilasyon gereksinimi varlığında verilmelidir (37). Mekanik ventilasyon, RDS’li bebeklerde ana tedavi yöntemlerinden biridir. Bu tedavinin amacı, bebeklerin uygun oksijenizasyonunu ve ventilasyonunu sağlayabilmektir (19,48). HFV konvansiyonel ventilasyonlara cevap vermeyen ve ciddi RDS, intersitisyel amfizem, birçok pnömotoraks ve mekonyum aspirasyonu pnömonisi olan hastalarda CO<sub>2</sub> atılımını artırabilir, ortalama hava yolu basıncını düşürebilir ve oksijenlenmeyi düzeltebilir (16). Nazal devamlı pozitif hava yolu basıncı (NCPAP), nazofarengeal devamlı pozitif hava yolu basıncı (NCPAP) ve nazal senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon (SIMV)’nin erken kullanımıyla endotrakeal entübasyon geciktirilebilir veya önlenir (48,49).

**2.1.4.10 Kronik Akciğer Hastalığı:** Respiratuvar distres sendromunun prognozu mekanik ventilasyonun uygulanmaya başladığı 1960’lardan itibaren değişmiş ve hastaların yaşam oranları giderek artmıştır. Bununla birlikte yaşayan bu bebeklerde, uzun dönemde akciğer sorunları gözlenmeye başlanmış ve özellikle RDS tanısı alan çok düşük doğum ağırlıklı

prematüre bebeklerin en önemli morbidite nedenlerinden biri olmuştur (50). İlk kez 1967'de Northway ve arkadaşları bu gözlemlerle hastalığı tanımlayarak, BPD ismini kullanmıştır. Bu orijinal tanımlamada; hastalığın ciddi RDS nedeniyle yüksek oksijen konsantrasyonu ve basınçta, uzun süreli mekanik ventilasyon tedavisi alan prematüre bebeklerde görüldüğü, klinik olarak hipoksemi, hiperkapni, kor pulmonale, radyolojik olarak ise akciğer grafisinde fibrozis, atelektazi ve havalanma artışları ile karakterize olduğu bildirilmiştir (51).

Günümüzde ise bu ağır tablo azalmakla birlikte, uzun mekanik ventilatör tedavisini takiben birçok prematüre bebekte daha hafif formda akciğer sorunları gözlenmektedir. Yüksek basınç ve oksijen konsantrasyonu gerektirmeyen bebeklerde de benzer tablonun olabileceği görülmüştür (52,53). Kronik akciğer hastalığı postnatal 28. günden sonra ek oksijen ihtiyacının devam etmesi ve akciğer grafisinde persistan değişikliklerin olması veya postkonsepsiyonel 36. haftada halen ek oksijen ihtiyacının olması şeklinde tanımlanabilir (53-55).

Etyolojide birçok faktör suçlanmıştır bunlar; prematürite ki en önemli risk faktörlerindedir, barotravma, oksijen tedavisi, inflamasyon, infeksiyon (özellikle üreoplazma, klamidy, sitomegalovirüs enfeksiyonları), pulmoner ödem ve PDA, beslenme ve genetik predispozisyonudur (56).

Hastalıktan korunmada en önemli faktör prematüreliliğin ve RDS'nin önlenmesidir. Prenatal steroid ve postnatal surfaktan uygulamasının prematüre bebeklerde RDS riskini, intraventriküler kanama (IVK) riskini azalttığı bilirse de BPD insidansına olan etkileri daha karışık ve çelişkilidir. Beslenme desteği, sıvı kısıtlaması, ilaç tedavisi yeterli oksijenizasyonun sağlanması ve büyüme takip edilmelidir. Çünkü iyileşme akciğer dokusunun büyümesine ve akciğer damar yataklarının yapılanmasına bağlıdır. Büyüme için ek kalori ve protein sağlayan besin desteği gerekir. Diüretik tedavisi kısa süreli düzelme sağlar ve oksijen ventilasyon ihtiyacını azaltır (furosemid, hidroklorotiazid). Bronkodilatörler hava yolu direncini azaltır (inhale b2 adrenerjik ajanlar, sistemik aminofilin, teofilin). Postnatal steroid uygulaması hastanın ventilatörden ayrılmasına yardımcı olur ancak komplikasyonlara neden olabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır (16).

**2.1.4.11 Enfeksiyonlar:** Prematüre yenidoğanlar, plasenta yoluyla immünglobulinlerin geçişinin olmayışı veya yetersiz oluşu, bağışıklık sisteminin yetersizliği, uzun süre hastanede kalma, beslenme bozukluğu ve damar yoluyla beslenme, invazif işlemlere maruz kalma gibindenlerden dolayı infeksiyon riski yüksek bir gruptur (57).

Uzamış membranrüptür zamanı ve koryoamniyonit infeksiyonların en sık nedenleridir

(58). Neonatal sepsis her 1000 canlı doğumda 1-4 oranında görülmekte iken, pretermelerde bu oran uzun süre hospitalizasyonlar ve bahsedilen nedenlerden dolayı 1000 canlı doğumda 300'e kadar yükselebilmektedir (59).

İnfeksiyon etkeni doğum öncesinde ya da doğum sırasında anneden alınabilir ya da hastane ortamından ve sağlık görevlilerinden bulaşabilir (nasokomiyal infeksiyon). Bakımda çok önemli temel bir ilke de yenidoğanda olabildiğince “az dokunma, çok gözlem” kuralına uyulmasıdır (60).

**2.1.4.12 Nekrotizan Enterokolit (NEK):** Barsakların kısmi veya tam iskemisi ile karakterize önemli bir gastrointestinal hastalıktır. Tutulum bölgesi sıklıkla terminal ileumdur. En çok üzerinde durulan risk faktörü prematüritedir. Enteral beslenmeye hızlı ve erken geçiş; enterik kan akımında ve mukozanın oksijen artımında artmaya neden olarak nekrotizan enterokolit (NEK) gelişimine zemin hazırlamakta, ayrıca hiperozmolar formüller, izozmolar olanlara kıyasla riski daha da arttırmaktadır.

Hastalığın patolojisinde hipoksi, asidoz, hipotansiyon gibi intestinal mukozal bariyerde iskemik hasarlanmaya sebep olan değişik faktörler üzerinde durulmaktadır. Reperfüzyon esnasında artan serbest oksijen radikalleri ve mediatörler hasarı daha da arttırmakta, ülserasyon ve nekroz oluşturmaktadır. Hasarlanmış mukozaya ikincil bakteri invazyonu da hastalığın patogenezinde önemli rol oynamaktadır.

Klinik olarak gastrointestinal sisteme özgü en erken bulgu beslenme intoleransı, beslenme sırasında kusma ve abdominal distansiyondur. Hastalık letarji, apne atakları, ısı düzensizlikleri, perfüzyon bozukluğu gibi nonspesifik bulgulardan; hızla ilerleyen şok, peritonit ve ölümlerle sonlanana ağır bir tabloya kadar değişik klinik seyirler gösterir.

#### **NEK'in klinik evreleri:**

##### *Evre I (şüpheli):*

- Perinatal stres öyküsü
- Genel hastalık bulguları; ısı değişiklikleri, letarji, apne
- Gastrointestinal sistem bulguları; zayıf beslenme, rezidü artışı, kusma, abdominal distansiyon. Gaitada gizli kan, direkt batın grafisinde nonspesifik gaz dağılımı.

##### *Evre II (doğrulanmış):*

- Evre I deki bulgularda herhangi biri
- Gastrointestinal kanama, abdominal distansiyonda artış
- Batın grafisi; barsak duvarında ödem ve distansiyon, sabit barsak lupu, pnömatozis intestinalis, portal vende gaz, batında asit (kapalı perfüzyon)



*Evre III (ilerlemiş NEK):*

- Evre I ve evre II' deki bulgulara ilave olarak
- Vital bulgularda kötüleşme şok veya sepsis bulguları, gastrointestinal sistem kanamaları.
- Evre II'deki radyolojik bulgulara ilave olarak pnömoperitöneum

Labaratuvar bulguları sepsisi destekler. Lökositoz, nötropeni, trombositopeni, hipoglisemi, hiperglisemi, CRP'de yükseklik saptanabilir. Abdomen içine sıvı sızması ve kanama, anemi, perfüzyon bozukluğu, metabolik asidoz, elektrolit bozuklukları ve böbrek yetmezliğine ait labaratuvar bulguların ortaya çıkmasına yol açar.

Radyolojide saptanan en sık ve nonspesifik bulgu barsaklardaki yaygın gaz distansiyonudur. Pnömatosis intestinalis veya intramural gaz, NEK için patognomik bir radyolojik bulgudur.

Tedavide enteral beslenme kesilerek parenteral tedaviye geçilmeli, nazogastrik sondayla mide drenajı sağlanmalıdır. İntravenöz antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. İleri evre NEK olgularında hipotansiyon, metabolik asidoz, idrar çıkımı ve böbrek fonksiyonları açısından yakın takip gereklidir. Tekrarlayan apneleri ve solunum distressi olan bebekler ventilasyon desteğine alınmalıdır. Gerektiğinde eritrosit ve trombosit süspansiyonu, taze donmuş plazma replasmanı yapılmalıdır. Perforasyon varlığında cerrahi tedavi yapılmalıdır (37).

**2.1.4.13 Prematüre Retinopatisi(PR):** Çoğunlukla küçük prematüre yenidoğanların; damarlanması henüz tamamlanmamış retinalarında görülen, erken dönemde tanınıp gerekli önlemler alınmazsa körlükle sonuçlanabilen bir oksidan hasar hastalığıdır. Gelişimsel süreçte retinanın damarlanması nazal retinada 36., temporal retinada 40. gestasyon haftasında tamamlanır. Gestasyon haftası küçüldükçe prematüre retinopatisi riski artmaktadır. Yirmiyedi haftadan küçük bebeklerde %100'e yakın oranlarda prematüre retinopatisi görülürken, 32 hafta ve üzerindeki bebeklerde bu oranda azalma göstermektedir (61). 1950'lerin ortalarına kadar PR gelişmesindeki en önemli risk faktörünün oksijen tedavisi olduğu düşünülmesine rağmen, PR patofizyolojisindeki bilinenlerin artmasıyla oksijen tedavisi daha az önemli hale gelmiştir. Yapılmış olan birçok çalışmada düşük doğum ağırlığı ve prematüreliliğin en önemli risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (62).

Bunun dışında apne, sepsis, hiper-hipokapni, vitamin E eksikliği, PDA, GM-IVK, anemi, kan değişimi, hipoksi, asidoz, maternal komplikasyonlar ve parlak ışığın, PR riskini arttırdığı bildirilmiştir (63).

*Uluslararası PR sınıflamasına göre aktif PR evrelendirmesi (64):*

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

Evre I ve II'de % 82 oranında regresyon olur. Evre III'te regresyon olabilir veya evre IV-V'e ilerleyebilir. Prematüre retinopatisi komplikasyonları; strabismus, ambliyopi, myopi, kapalı açılı glokom, fitizis bulbi ve körlüktür (65). Tedavide evre III ve IV'te laser fotokoagülasyon ve kriyoterapi ile olumlu sonuçlar bildirilmektedir (15).

PR için tarama kapsamına alınacak bebekler; American Academy of Pediatrics, Academy of Ophthalmology ve strabismus kriterlerine göre 1500 gr ve altında, 28 hafta ve altında doğan veya 1500 gr üzerinde olup klinik olarak problemleri olan bebeklerin (uzun süre oksijen almış veya perinatal hipoksik zedelenme düşünülen bebekler) retina uzmanı ve pediatrik oftalmolog tarafından dilatasyonla fundus muayenesi yapılmalıdır. Royal College of Ophthalmologists and British Association of Perinatal Medicine ise 1500 gr ve altında veya 31 hafta ve altında olan her bebeğin göz hekimi tarafından muayene edilmesini önermektedir. Muayene zamanı ise postkonsesiyonel 32. hafta veya postnatal 5-6. haftadır. Daha sonra da aralıklarla bebek kontrole çağrılır (66).

#### **2.1.4.14 Pretermde Germinal Matriks (GM)-İntraventriküler Kanama (İVK):**

Yenidoğanda intrakranial kanamaların en sık görülen şeklidir ve preterm bebeklerde beyin hasarının önemli bir nedenidir. İVK riski gestasyon yaşı ve doğum tartısı ile ters orantılı olarak artar. Germinal Matriks (GM) kanaması olan vakaların yaklaşık %80 inde kanama ventrikül içine de yayılır. İVK sonucunda sırasıyla GM hasarı, periventriküler hemorajik infarkt ve posthemorajik hidrosefali gelişebilir (37). Genellikle İVK ile birlikte görülen periventriküler lökomalazi insidansı ÇDDA'lı bebeklerde %3,2 olup, periventriküler lökomalazi İVK ile birlikte ise nörolojik sekel riski çok yüksektir (67).

Prematürelde kolay zedelenebilir immatür anatomik yapı, hemodinamik insitabilite ve kanamaya eğilimin bir arada olması GM-İVK sıklığını arttırır (16). Periventriküler alan, immatür kan damarlarından zengin olup, çeşitli kuvvetlerle karşı karşıya kaldığında oldukça zayıf destek dokusu ile beraber prematüre bebeklerde İVK'ya zemin oluşturur. İVK için predispoze faktör ve ya olaylar; prematürite, PDA, RDS, hipoksik iskemik ensefalopati,

hipotansiyon, hipertansiyondur (37). Gestasyon yaşına göre sıklığı 500-750 gr olan bebeklerde % 60-70, 1000-1500 gr olan bebeklerde % 10-20 oranında görülmektedir (16). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde İVK insidansı Evre I ve II'de % 8-10; Evre III ve IV'de % 10-12'dir. İVK'ların % 90'ı ilk 4-5 günde; bunların % 30-50'si ise ilk 12 saatte olur (68).

Klinik olarak 3 farklı şekilde belirti verebilir. Katastrofik bozulma, bebeğin klinik durumu aniden bozulur. Oksijen gereksiniminde ve ventilatör gereksiniminde artış, hipotansiyon, dolaşım bozukluğu, asidoz, beslenme intoleransı gibi özgül olmayan bazı bulgulara ek olarak hematokrit düzeyinde düşme, nöbet ve fontanel kabarıklığının saptanması büyük olasılıkla GM-İVK'ya işaret eder. Saltatuvar sendrom, spontan hareketlerde değişikliklerle başlar daha yavaş seyirlidir, subtil nöbetler görülebilir. GM-İVK olan bebeklerin % 25-50'inde belirgin klinik belirti olmaz (37).

PVK-İVK tesbit edildikten sonra mutlaka evrelendirmesi yapılmalıdır. İlk kez Papile ve arkadaşları (1978) tarafından yapılan sınıflandırılma değişik kliniklerde küçük modifikasyonlar yapılarak yaygın bir biçimde kullanılmaktadır:

- Grade 0: Germinal matrikste veya intraventriküler kanama yok.
- Grade I: Periventriküler germinal matriks bölgesinde kanama.
- Grade II: Lateral ventrikül içinde ventriküler dilatasyon olmaksızın kanama.
- Grade III: Lateral ventrikülde ventriküler dilatasyona neden olmuş kanama.
- Grade IV: Ventriküler kanamaya ilave olarak intraparankimal kanama.

Evre I ve II'de kanama genellikle rezorbe olur ve hipoksi, menenjit, tekrarlayan apne, konvülsiyon gibi başka risk faktörleri yoksa prognoz iyidir. Ölüm ya da sekel olasılığı evre III-IV kadar yüksek değildir (15).

Küçük preterm bebeklerin annelerine doğumdan önce kortikostreoid uygulanması İVK sıklığını azaltmaktadır (15). Günümüzde indometazin tedavisinin pretermelerde İVK insidansını ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir (15,69).

## **2.2 PATENT DUKTUS ARTERİYOZUS (PDA)**

**2.2.1 Embriyoloji:** Embriyolojik olarak 5. haftada trunkusun sefalik kısmında trunkus şişlikleri ve yastıkları belirir. Bunlardan sağ üst trunkus şişliği distale ve sola, sol alt şişlik distale ve sağa doğru gelişir. Bu şişlikler ortada birleşerek trunkusu aortik ve pulmoner kanallara bölen aortopulmoner septumu oluşturur. Bu büyüme sırasında trunkusun ana eksenini spiral bir rota izler. Trunkus şişlikleri belirmediği sırada konus kordisin sol ön ve sağ arka duvarı

boyunca da benzer şişlikler oluşur. Aortopulmoner septum oluştuktan sonra bununla birleşmek üzere bu yastıklar birbirine ve distale doğru çoğalırlar. İki konal yastık birleştiğinde oluşan septum, konusu anterolateral (Sağ ventrikül çıkım yolu) ve posteromedial (Sol ventrikül çıkım yolu) olarak böler. Konal yastıklar birleştikten sonra müsküler septum üzerinde kalan interventriküler geçiti alt endokardial yastıklardan gelişen bağ dokusu postero-anterior projeksiyonda kapatır ve interventriküler septumun (IVS) membranöz kısmı oluşur.

6. arkus sağ ve sol primitif pulmoner arterlerin proksimallerini oluşturur. Distal kısmı sağda oblitere olurken, solda duktus arteriyozus oluşur. Pulmoner arterlerin distali gelişmekte olan akciğer tomurcuklarından meydana gelir.

**2.2.2 Anatomi:** Anatomik olarak sol subklaviyen arterin 5-10 mm distalinden ve karşı tarafından kaynaklanır. Fetal dönemde çapı desandan aortaya eşittir. Doğumdan hemen sonra genişliği yaklaşık 10 mm kadardır, uzunluğu değişkendir (5-10 mm). Pulmoner arter tarafının daha dar olması, sol-sağ şant kan akımını engellemeye yöneliktir. Anatomik olarak uzun bir tüpe benzeyebileceği gibi, ortası konstrikte olmuş kum saati görünümü de alabilir. Bazen aort tarafı daha geniş olmak üzere ince uzun bir tüp gibi bulunabilir.

Normal gelişim gösteren fetusta, PDA desandan aortaya birleşirken distal aortaya gönderilecek kan akımının engellenmemesi için düz bir yol oluşturur. Bu nedenle desandan aortaya bağlantı yeri proksimal tarafta (istmus tarafında)  $< 40^\circ$  ve distal tarafta (desandan aort tarafında) ortalama  $135^\circ$ lik ( $110 - 160^\circ$ ) bir açı oluşturur (70). Bu şekilde PDA ile desandan aort birbirine paralel gibi bulunur. Oysaki ciddi sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu anomalilerinde (hipoplastik sol ventrikül, aort koarktasyonu, sub veya supraaortik darlıklar, valvuler aort darlıkları) PDA geniştir ve asendan aortaya kan akımını sağlamak için istmus tarafındaki proksimal açı daha dikey hale gelirken ( $40^\circ \rightarrow 90^\circ$ ), desandan aortaya kan akımını sağlamak için distal açı değişmemiştir. Tersine, pulmoner atrezisi bulunan ve pulmoner kan akımının istmustan PDA yolu ile gelen kan akımına bağlı olduğu fetuslarda PDA desandan aortadan hemen hemen dik bir açı ile ayrılır. Sağ ventrikül çıkım yolu darlıkları (Fallot tetralojisi pulmoner stenoz, pulmoner atrezi, büyük arterlerin transpozisyonu) şiddetli ise çoğunlukla PDA bulunmaz (70).

**2.2.3 Fetal Dolaşım:** Fetal dönemde plasentadan dönen oksijenlenmiş kan,  $PO_2$  30-35 mmHg civarında olan umbilikal ven aracılığıyla fetusa akar. Umbilikal venin yaklaşık olarak % 50' si hepatik dolaşıma girerken, geri kalanı karaciğeri bypass ederek duktus venozus aralığıyla vena kava inferiora katılır (VKİ), ki burada fetal gövdenin alt kısmından kaynaklanan zayıf oksijenlenmiş inferior vena kava kanı ile kısmen karışır. VKİ; hepatik ven yoluyla

karaciğerden geçen kanı, ayrıca vücudun alt yarısından dönen kanı alır. Bu aşağı gövde ile umbilikal venöz kan akımı kombinasyonu (PO<sub>2</sub> 26-28 mmHg civarındadır) sağ atriuma girer ve tercihen foramen ovaleden sol atriuma yönelir. Kan daha sonra sol ventriküle akar ve çıkan aortaya boşaltılır. Oksijenlenmesi oldukça düşük olan fetal vena kava superior kanı (PO<sub>2</sub> 12-14 mmHg) sağ atriuma girer ve foramen ovaleden ziyade, tercihen triküspit kapağı çaprazlar esas olarak sağ ventriküle akar. Kan sağ ventrikülden pulmoner artere boşalır. Pulmoner arteriyel dolaşım vazokonstrüksiyonda olduğundan, sağ ventrikül akımının sadece yaklaşık %10' u akciğerlere girer. Kanın büyük bölümü (18-22 mmHg civarında bir PO<sub>2</sub>'e sahiptir) akciğerleri bypass eder ve fetal gövdenin aşağı kısmını perfüze etmek üzere duktus arteriyozus aracılığıyla, inen aortaya akar. Böylece fetal gövdenin üst ( korener ve serebral arterleri, üst ekstremitelere gidenleri kapsayan) kısmı, özel olarak fetal gövdenin alt kısmını perfüze eden, çoğunlukla sağ ventrikülden kaynaklanan kandan hafifçe daha yüksek bir PO<sub>2</sub>'e sahip olan kan ile sol ventrikülden perfüze edilir. Çıkan aortadan kanın sadece küçük bir hacmi (fetal kardiak output'un %10 u) aortik istmusdan inen aortaya akar. Total fetal kardiak debi, hem sol hem sağ ventriküllerin ventriküler debisinin birleşimi miktarı 450 ml/kg/dk civarındadır. İnen aort akımının yaklaşık olarak %65 i plesantaya döner. Kalan %35' i fetal organ ve dokuları perfüze eder (71).

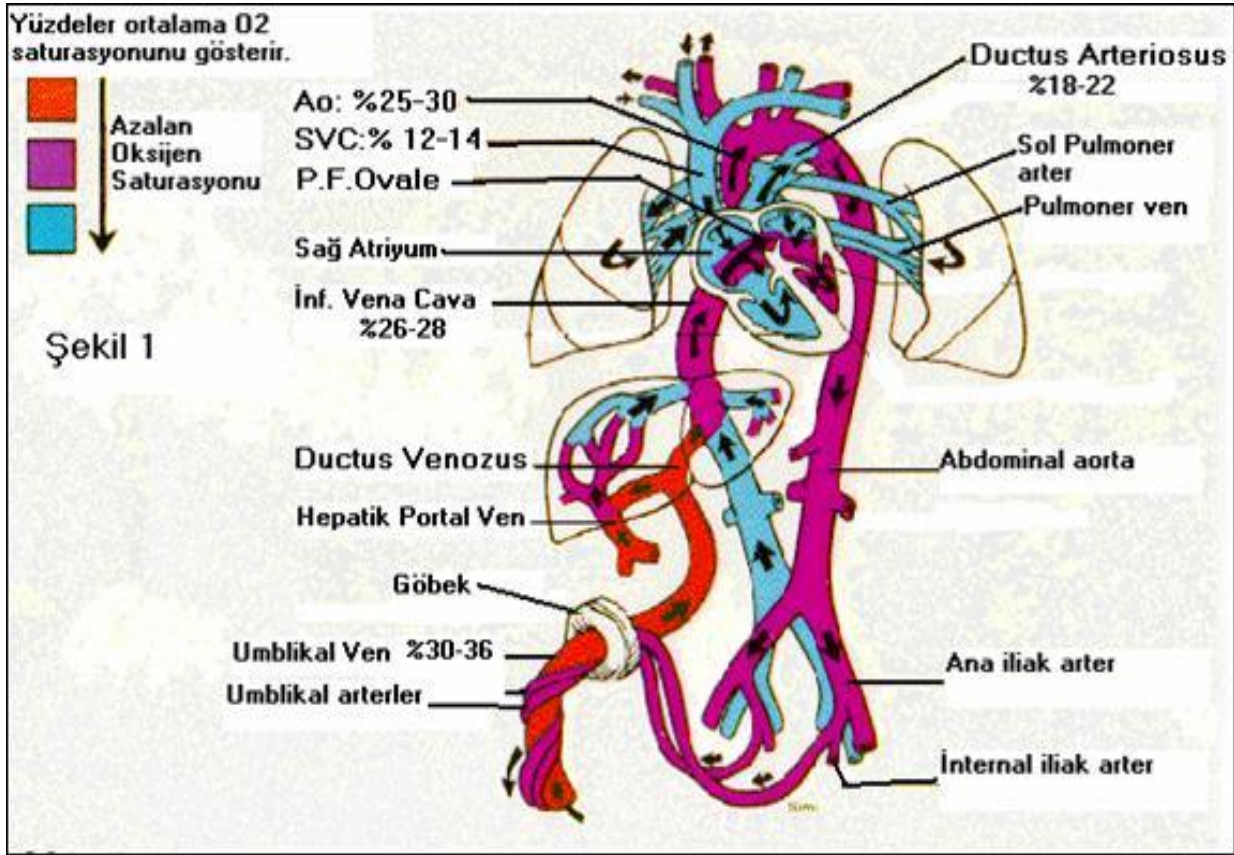
Doğumda, akciğerlerin mekanik genişlemesi ve arteriyel PO<sub>2</sub>'deki artış pulmoner vasküler dirençte hızlı bir düşüş ile sonuçlanır. Bununla birlikte, düşük dirençli plesantal dolaşımın uzaklaştırılması, sistemik vasküler dirençte artışa neden olur. Sağ ventrikül debisi artık bütünüyle pulmoner dolaşıma akar ve pulmoner vasküler direnç sistemik vasküler dirençten daha düşük olduğundan, duktus arteriyozusda ki şant tersine dönerek soldan sağa haline gelir. Birkaç gün süresince yüksek arteriyel PO<sub>2</sub> duktus arteriyozusu kontraksiyona uğratar ve bu sonunda ligamantum arteriyozum haline gelerek kapanır. Sol atriuma dönen artmış pulmoner kan akım hacmi, foramen ovaleyi fonksiyonel olarak kapatacak derecede sol atriyal volümü ve basıncını arttırır. Ancak atriumlar arasındaki septal yapılar anatomik olarak açık kalabilir (71).

Bu dramatik fizyolojik değişikliklerin üzerine konjenital yapısal defektler süperempoze olduğu zaman, sıklıkla bu sorunsuz transizyonu engeller ve yenidoğan myokardiumundaki yükü belirgin olarak arttırırlar. Ek olarak duktus arteriyozus ve foramen ovale doğumda tamamen kapanmamalarından dolayı, belirli konjenital kardiak lezyonlarda açık kalabilirler. Bu fetal yolakların açıklığı hem kanın bir konjenital defekti bypass etmesi için hayat kurtarıcı bir yolak sağlar, hem de dolaşıma ek bir stres sunar.

Duktus arteriyozusun fonksiyonel kapanması 10-15 saatte tamamlanır. 1-8. Günlerde

fizyolojik kapanma; intimanın proliferasyonu ile gerçekleşen anatomik kapanma 1-4 ay içinde tamamlanır (71,72).

Şekil 2: Fetal dolaşım



**2.2.4 Fonksiyonel Kapanma:**Plasentadan duktusun prenatal açıklığını korumak amacıyla prostaglandinler üretilmektedir. Duktus arteriyozusun kendisi de prostaglandin ve nitrik oksit gibi vazodilatörler üreterek fetal dönemde duktus açıklığının korunmasını sağlar (1)Bu vazodilatatorlerden prostaglandinler (PG) özellikle de PGE2 dominant rol oynamaktadır. PGE2, birçok PGE reseptörüyle (EP2, EP3, EP4) etkileşime geçerek duktal gevşemeye yol açmaktadır (73). PG'ler adenilat siklazı aktive ederek siklik adenozin monofosfatı (cAMP) arttırmaktadır. cAMP, DA'dan kontraktıl proteinler ve kalsiyuma duyarlılığını inhibe ederek, duktal düz kası gevşetir (74). Prematürelde DA, PG reseptörleri ve sinyal akış yollarıyla gelişmiş eşleşme nedeniyle PGE2'ye artmış duyarlılığa sahiptir (74). Prostaglandinlerin inaktivasyonunda en önemli organ akciğerdir; akciğerden ilk geçişleri sırasında % 95'e kadar varan bir oranda inaktive edilirler. Fetal dolaşımında toplam kardiyak kan akımının sadece % 7'lik bir kısmının akciğerlere iletilmesinden dolayı, bu elementlerin metabolize olmaları fetusta çok yavaştır.

Doğumu takiben plasentanın devre dışı kalması ve akciğerlerin dolaşıma katılmasıyla

artmış yıkım dolaşımdaki PGE2'yi azaltmakta, duktal duvardaki PGE2 reseptörlerinin de azalmasıyla term yenidoğanda duktal konstriksiyon gerçekleşmektedir (76). Preterm yenidoğanda akciğer immatür olduğundan prostoglandinler daha uzun süre dolaşımda kalır.

Doğumsonrasında DA, arteriyel oksijen basıncında ani bir (intrauterin dönemdeki 18-28mmHg'den postnatal 40-60 mmHg'ye) yükselişe maruz kalır (76). Duktusdan geçen kanın PO2'si 50 mmHg'ya ulaştığında duktal duvar kontraksiyon yapar (16). Arteriyelparsiyel oksijen basıncındaki artış voltaj bağımlı potasyum kanallarını inhibe ederek,duktus düz kas hücrelerini depolarize eder (77). Ayrıca yüksek arteriyel oksijene yanıt olarak yerel vazokonstriktörlerin (endotelin, asetilkolin, bradikinin, endojen katekolaminler vb.) üretimi de artmaktadır (78). Sitokrom P450 aktivasyonununendotel ve düz kas hücrelerinden endotelin-1 (ET-1) salınımına ve ETA reseptörleri aracılığıyla DA'nın kontraksiyonuna yol açtığı düşünülmektedir (79). Fetal DA'nın geçirgenliği artmış düz kasları, kalsiyumun kasılmayı arttırıcı etkilerine aort ve pulmoner arterin düz kasından daha duyarlıdır (74). Fulterm bebeklerde oksijen konsantrasyonundaki kısmi artış bile vazokonstrüktif etki gösterir. Prematürelde yetersiz gelişmiş oksijen algılayıcı reseptörler ve azalmış kalsiyum kanalları nedeniyle artmış oksijen basıncına olan hassasiyet de azalmıştır.

**2.2.5 Histoloji ve Anatomik Kapanma:** Duktus arteriyozusun yapısı ilişkide bulunduğu desandan aort ve pulmoner arterden farklılık gösterir. Her iki arteriyel yapının media tabakası sirkumferansiyel dizilmiş elastik liflerden oluşmuşken, duktusun media tabakası elastik liflerden fakirdir. Duktustaki media tabakasının elastik liflerinin yerini, disorganize dizilerek (sirküler veya uzunlamasına dizilmeyen) sola ve sağa yönelmiş ve artmış hiyaluronik asit içerikli spiral şeklindeki düz kas hücreleri almıştır. Duktus arteriyozusun intima tabakası da komşu arteriyel oluşumlardan farklıdır ve artmış mukoid madde nedeniyle daha kalınlaşmıştır (80). Subendotelyal bölgede küçük, ince duvarlı damarlardan oluşan vaza vazorum duktus arteriyozusun dış duvarına girer ve lümene doğru büyür. Gebeliğin son üç aylık dönemi boyunca, medial kas dokusu büyüme faktörü-1 etkisiyle hızlı bir büyüme gösterir (80).

Gebeliğin sonlarına doğru elastik tabakanın liflerinin bütünlüğü bozulur. Anatomik kapanma, endotelin içe doğru katlanması,elastik tabakanın fragmantasyonu ve subintimal katmanların dağılması sonucudasıklıkla yaşamın ikinci haftasında gerçekleşir. DA'nın kalıcı kapanışına yol açan olaylar dizisi düz kas kasılmasının miktarıyla kontrol edilmektedir. Kapama sırasında longitudinal liflerin kasılması ile duktal lümen daralır, sirküler liflerin kasılması sonucu daralma ve duktusta kısaltılma oluşur. Bunun sonucunda internal elastik tabakanın bozulup vaza vazorumu dağılması sonucu oluşan hipoksik iskemi, lokal PGE2

üretimini inhibe ederek VEGF, TGF- $\beta$ , VCAM-1, E-selectin, IL-8, M-CSF-1, CD154, INF- $\gamma$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi bir dizi enflamatuar molekülü regüle eder (74). Sonuçta DA'nın kalıcı kapanması için gereken olaylar dizisi başlamış olur. İntima kalınlaşır ve proliferen olan endotel hücreleri, muskularis medyadan göç eden düz kas hücreleri ve subendotelyal ödem, intimal yastık veya tümsekler oluşur. Endotel hücrelerinin bir araya gelerek lümeni çevrelemeleri ve dejeneratif değişiklikler lümenin kapanmasıyla sonuçlanır. Bunu düz kas hücrelerinde ATP'nin tükenmesi ve duktal duvarın iç kısmındaki apoptotik hücre ölümü izler (81).

**2.2.6 Tarihçe;** Duktus Botalli olarak da bilinen duktus arteriyozus ilk olarak Galen tarafından ikinci yüzyılın başlarında tanımlanmıştır. Harvey ise bu yapının fetal dolaşımdaki fizyolojik önemini ortaya koymuştur. 1888 yılında Munro bir yenidoğan kadavrasında bu anatomik yapının, diseksiyon ve ligasyonunu yapmıştır (83). Patofizyolojik önemli bir bulgu olan devamlı üfürüm (machinery murmur) ilk olarak 1900'de Gibson tarafından tanımlanmıştır (82). Cerrahi olarak PDA'nın ilk defa kapatılması ancak 1937'de fulminan bakteriyel endokarditli bir hastada gerçekleştirilmiştir, ancak hasta postoperatif 4. günde gastrik distansiyon ve mide sıvısı aspirasyonundan kaybedilmiştir (83). 1939 yılında Gross ve Hubbart tarafından 7 yaşında ki bir kız çocuğunda PDA ilk olarak başarılı bir şekilde cerrahi tedavi edilmiştir (84). Bu olay kalp damar cerrahi tarihinde bir dönüm noktası olup, konjenital kalp cerrahisi alanında gerçek başlangıcı müjdelemiştir. Aynı cerrah daha sonra PDA divizyonunun daha başarılı sonuçlar verdiğini bildirmiştir (84). Tıptaki gelişmelere paralel olarak PDA'nın ilk başarılı perkütan kateter uygulama yöntemi ile kapatılması Portsman ve arkadaşları tarafından 1971 yılında bildirilmiştir (84). Yenidoğanda ilk başarılı transkateter PDA kapatılması ise Rashkind ve Causo tarafından 1977 yılında gerçekleştirilmiştir (85). Prematürelde ilk başarılı PDA kapatılması Powell (86) ve DeCancq (87) tarafından birbirlerinden bağımsız olarak gerçekleştirilmiştir.

**2.2.7 Etiyoloji ve İnsidans:** PDA prematürel hariç tüm doğuştan kalp defektlerinin % 5-10'unu oluşturur (71). Çocuklarda konjenital kalp hastalıkları içinde PDA ikinci en sık görülen anomali olarak bildirilmektedir (15). Cinsiyet olarak farklılık göstermekle birlikte kızlarda erkeklere oranla 2 kat daha fazla görülür (71). PDA etiyojisinde yer alan faktörler aşağıdaki gibidir.

**2.2.7.1 Fizyolojik:** Normal doğum sonrası kapanmayan PDA'lar eğer ilk 3 ay içerisinde kendiliğinden kapanırsa fizyolojik PDA'dan bahsedilir. Normal doğan bebeklerde doğum



sonrasındaki birinci gün sonuna dek PDA kapanırken, bazen kapanması günler içerisinde gerçekleşebilir. En son bilgilerle kabul edilen görüş, doğumdan sonraki ilk 3 ay içerisinde kapanmayan PDA' larda ileride de spontan kapanmanın hemen hiç görülmeceği yönündedir. Otuz haftanın üstünde, fonksiyonel PDA kapanmasının % 8'i ilk 24 saatte, % 60'ı ilk 48 saatte, % 86'sı üçüncü günde gerçekleşir. Otuz haftanın altında ise kapanma sıklıkla gecikmektedir (88,89). Çok olgunlaşmamış bebeklerde, spontan duktus kapatılması olasılığı düşüktür ve erken tedavi uygulandığında daha başarılı bir kapanma oranı elde edilir. Prematüre bebeklerde ilk 3 ay içinde spontan kapanma % 72-75 iken konservatif (profilaktik ibuprofen ile) tedavi edilen bebeklerde bu oran % 80-% 92'dir (88-90).

**2.2.7.2 Gestasyonel yaş ve/veya düşük doğum ağırlığı:** PDA görülme sıklığını artıran esas etkidir. Duktusun oksijenin vazokonstriktif veya prostaglandinlerin vazodilatatör etkisine maruz kalabilmesi yenidoğan bebeğin gestasyonel yaşına çok sıkı bağlıdır. Normal doğumlarda PDA görülme sıklığı % 0.05 (1/2000) oranında iken, tüm canlı doğan prematürelere bu oran % 0,8' e kadar yükselir (91). 32 haftanın üzerinde doğan prematür bebeklerde duktus açıklığı oranı % 20 iken, 28 haftanın üzerinde doğan bebeklerde % 60 dır (16). Ayrıca prematürelere doğum ağırlığı ile ters orantılı olarak açık kalma oranı artar. Prematüre bebeklerde PDA görülme sıklığı 1750 gr altında % 45'e, 1200 gr altında % 80'lere çıkmaktadır (92,93). Doğum tartısı çok küçük bebekler içinde hyalen membran hastalığı olanlarda ve ventile edilenlerde sıklık % 50'yi aşar (15).

Term bir bebeğin PDA' sının olduğu saptandığı zaman, hem mukoid epitelyal tabakada hem de müsküler mediada duktusun duvarı eksiktir. Prematür bir bebekte, PDA genellikle normal bir yapıya sahiptir; patentlik hipoksinin ve immatüritenin sonucudur. Bundan dolayı, yaşamın ilk birkaç haftasından sonraya kadar sebat eden bir PDA nadiren spontan olarak veya farmakolojik girişimle kapanırken bir prematür bebekte erken farmakolojik ya da cerrahi girişim gerekmediği takdirde çoğu olguda spontan kapanma meydana gelir (71).Duktus arteriyozus, vücut ağırlığı 1500 gr üzerinde olan yenidoğanlarda % 95 üzerinde 96 saat içinde kapanır (94).

**2.2.7.3 Sıvı tedavisi ve ilaçlar:** Prematüre bebeklerde doğumdan sonraki günlerde uygulanan sıvı hızı da semptomatik PDA sıklığını etkileyebilir (15). Furosemidin prostaglandin sentezini arttırarak PDA'da artışa neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca fototerapi tedavisinin, hipokalseminin ve teofilin tedavisinin PDA sıklığında artışa yol açtığı gözlenmiştir (17).

**2.2.7.4 Arteriyel oksijen saturasyonunda düşüklük:** Asfiksi veya çeşitli akciğer hastalıklarında (mekonyum aspirasyonu, ciddi akciğer enfeksiyonu, yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyon sendromu, vb.) arteriyel oksijen saturasyonunda düşüklük olması nedeniyle pulmoner vasküler dirençte düşme meydana gelemez ya PDA'dan kan akımı olmaz, ya da nadiren sağ-sol şant görülüp differansiye siyanoza neden olabilir. Ayrıca yüksek seviyelerde yaşam, pulmoner sisteme bağlı olmayan arteriyel hipoksi gelişimine neden olur. Bu nedenle düşük arteriyel oksijen konsantrasyonu, yüksek rakımda doğan bebeklerde PDA'nın kapanmasında gecikmeye neden olabilir. Yapılan bir çalışmada deniz seviyesinden 4500-5000 metre yükseklikte PDA insidansının deniz seviyesine göre 30 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (95).

**2.2.7.5 Rubella enfeksiyonu:** Patent duktus arteriyozus görülme sıklığı hamileliğin ilk 3 ayında rubella geçiren annelerin bebeklerinde artar.

**2.2.7.6 Genetik faktörler:** PDA için ailesel vakalar kaydedilmiş olup, PDA'lı term doğan bebeğin kardeşinde görülme oranı % 5 olarak bildirilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda kromozom 12 üzerinde bulunan PDA1 genindeki değişikliklerinde PDA gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir. Dagle ve arkadaşlarının PDA'daki risk faktörlerinin genetik rolü üzerine yapmış oldukları çalışmalarında; prematür bebeklerde görülen duktus arteriyozusun açıklılığının devamlılığında; AP-2 beta, tümör nekrozis faktör reseptörü ilişkili faktör reseptörü 1 ve prostasiklin sentezin genetik varyasyonlarının rol oynadığı saptanmıştır (96).

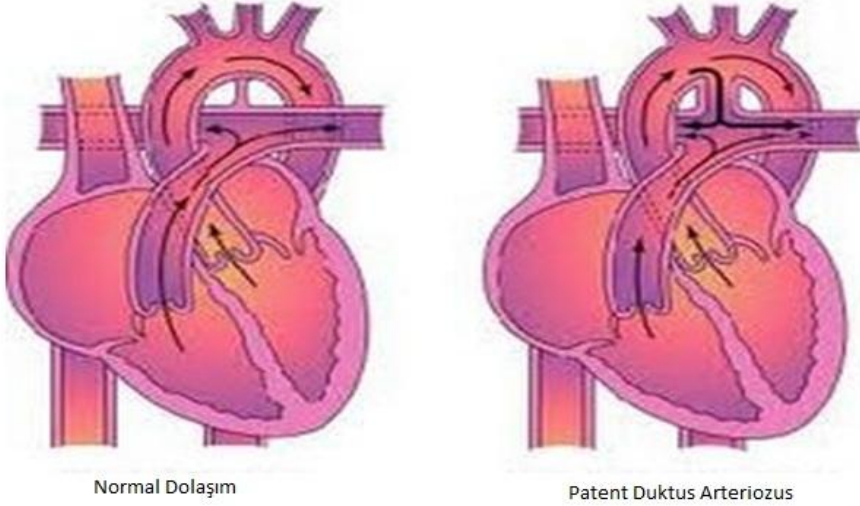
PDA; trizomi 21 ve 4p- sendromu gibi kromozomal anomalilerde, Carpenter sendromu ve Holt-Oram sendromu gibi tek gen mutasyonlarında ve X-bağlı mutasyon olan incontinentia pigmentide daha sık görülür.

**2.2.7.8 Konjenital kalp hastalıkları:** Diğer konjenital kalp hastalıkları ile birlikte görülme sıklığı %10'dur. Bazı siyanotik kalp hastalıklarında PDA'nın bulunması hayat kurtarıcı olabilir. Örneğin Büyük Arter Transpozisyonu, pulmoner atrezi ve Ventriküler Septal Defekt ' siz (VSD) triküspid atrezisi ve ağır Fallot tetralojisi gibi sağ ventrikül çıkım yolu problemleri ve "interrupted" arkus aorta, hipoplastik sol kalp sendromu ve aort koarktasyonu gibi sol ventrikül çıkım yolu problemlerinde PDA'nın açık kalması hastayı rahatlatır (97).

**Tablo 1:** Patent duktus arteriyozus etiyolojisi

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

**Sekil 3:** Normal Dolaşım ve Patent Duktus Arteriyozus



### 2.2.8 Patofizyolojisi:

Açık kalan duktus arteriyozusun neden olduğu sol-sağ şantın şiddetini ve buna bağlı gelişecek patofizyolojik değişiklikleri ve klinik tabloyu belirleyen 3 ana faktör vardır. Bunlar; duktusun çapı (< 5 mm ise küçük çaplı duktus; 5-10 mm ise orta ve > 10 mm büyük çaplı duktus) ve uzunluğu (akıma karşı oluşacak direnci belirler), aort ile pulmoner arter arasındaki basınç farkı, sistemik ve pulmoner vasküler direnç farkıdır (98). Duktus küçük ise duktus tarafından oluşturulan direnç (çap, uzunluk, tortiozite) ile duktus geniş ise (şant bağımlı) pulmoner vasküler direnç düzeyi ile belirlenir (4).

Duktus genişse veya pulmoner vasküler direnç düşükse şant miktarı artarken, tersi durumlarda kan akımı azalır. Doğumdan hemen sonra pulmoner ve sistemik vasküler

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

Şant kalp dışı olduğu için hem sistol, hem de diyastolde devam eder (98). Küçük PDA'larda sol-sağ kan akımı fazla değildir ve duktusun çapına bağlıdır, iki sistem arasındaki direnç farkı şant üzerinde etkili değildir. Doğumdan sonra pulmoner vasküler direnç ve basınç normale dönerken, hem sistolde hem de diyastolde aort ile pulmoner arter arasında önemli bir basınç gradiyent oluşur, bu da yüksek jet akımına neden olur, kalp döngüsünün her iki fazında da sol-sağ şant görülür. Bu anormal kan akımı pulmoner arteriyel sisteme ve hemodinamik parametrelere etki etmese de, çevredeki vasküler endotelde zedelenmeye yol açarak bakteriyel endokardit gelişimine zemin hazırlayabilir (93,98).

Orta genişlikteki PDA'larda pulmoner kan akımı normale göre 2-3 kat artmıştır ve sol-sağ şant miktarı hem duktus çapına, hem de vasküler dirençler arasındaki farka bağlıdır. Şanta bağlı pulmoner kan akımının artması, pulmoner rezistansın düşmesine engel olmaz. Hemodinamik olarak orta derecede sol ventrikül yüklenmesine ve sol atriyal basınç artışına yol açar, ancak kompensasyon mekanizmaları ile bu tablo uzun yıllar (30 - 40 yaşlarına kadar) iyi tolere edilir. Sağ kalp basınçları artmaz, pulmoner konjesyon görülebilmeye karşın gaz alışverişi etkilenmez. Azalan kardiyak debiye rağmen periferik organ perfüzyonu yeterlidir ve organ hasarlanması nadirdir (93, 98)

Geniş PDA varlığında ise pulmoner kan akımı çok artar ve pulmoner arter basıncı ile aort basıncı eşitlenir. Kan akımının yönü ve büyüklüğü pulmoner ve sistemik vasküler dirençler arasındaki farka bağlı hale gelir. Doğum sonrası sistemik vasküler direnç pek değişmediğinden patofizyolojik değişiklikler pulmoner vasküler dirençte zamanla meydana gelecek değişimlere bağlıdır. Pulmoner vasküler direncin düştüğü ilk aylarda şant soldan sağa doğru iken, ileride gelişecek pulmoner vasküler hastalık sonrası kan akımı tersine dönebilir (Eisenmenger sendromu). Sadece sistolik değil, diyastolik şant da meydana gelir. Böylelikle geç diyastolde kan akımı desandan aortadan duktusa doğru olur ve sistemik arteriyel diyastolik basınç düşer, nabız aralığı genişler. Sonuçta sol ventrikül volüm yüklenmesi ve sol atriyal basınç artışı meydana gelirken, azalan sistemik kan akımına bağlı olarak distal organ perfüzyonu (koroner, renal, intestinal) bozulur (93, 98).

Artan pulmoner kan akımı sol kalbe dönen kan miktarının artmasına neden olur. Küçük veya orta büyüklükteki PDA'larda artan bu kan akımı önemli hemodinamik değişikliklere yol açmazken, geniş PDA varlığında ise sol atriyum ve sol ventriküle dönen kan miktarının aşırı artması sonucu sol atriyum ve sol ventrikül basınçlarında artış meydana gelir. Sol ventrikül diyastol volümü artarak Frank-Starling mekanizmasına uygun olarak strok volümü artırır. Zamanla sol ventrikül diyastol sonu basıncı artışına sekonder olarak sol ventrikül dilatasyonu ve ciddi sol ventrikül yetmezliği gelişir. Sol ventrikül yetmezliği geriye yansiyarak pulmoner hipertansiyon ve pulmoner interstisyel ödem gelişmesine neden olduğunda sağ kalp yetmezliği de tabloya eklenebilir. Pulmoner ödem gelişimi gaz alışverişini bozar. Hastanın pulmoner diffüzyon kapasitesi bozulur (98).

Ancak pulmoner vasküler direncin uzun süre değişmeden kalabilmesi çeşitli kompensasyon mekanizmalarının devreye girmesine bağlıdır. Bunların başında kanda endojen katekolaminlerin artması gelmektedir. Artan norepinefrine bağlı olarak belirginleşen sempatik stimülasyon kalp hızı ile kontraksiyonunu artırır, sonuçta miyokardiyal hipertrofi gelişimi uyarılır. Bu kompensasyon mekanizmaları çocuklarda ve erişkinlerde belirgin olarak fonksiyon görürken, yenidoğanlarda ise etkileri sınırlı kalabilir. Özellikle preterm doğan bebeklerde bu kompensasyon mekanizmaları etkin değildir. Çünkü bu bebeklerde kalp hızı normalde artar miyokard yeterli kontraktıl elemanlara sahip olmadığından az miktardaki sol-sağ şant bile yenidoğanı hızla kalp yetmezliğine sokabilir. Diğer bir etken koroner perfüzyonun devamlılığıdır. Bilindiği gibi, sol ventrikülün koroner perfüzyonu diyastol süresince meydana gelir ve aort ile intramiyokardiyal koroner arterlerin diyastol basıncı arasındaki farka bağlıdır. Geniş PDA nedeni ile aort içerisindeki diyastolik kan basıncı azalır ve artan sol ventrikül volüm yüklenmesine bağlı olarak sol ventrikül diyastol basıncı yükselirse süresini kısaltarak miyokardiyal beslenmeyi daha da bozabilir. Bu durum bazen ciddi koroner perfüzyon bozukluğuna da neden olabilir (98)

## **2.2.9 Klinik Tanı**

### **2.2.9.1 Semptom ve bulgular:**

Prematür yenidoğandaki önemli PDA şüphesinde, öykü önemlidir. Tipik olarak hyalen membran hastalığı olan prematür bebekte doğumdan sonraki birkaç günde biraz düzelmeler olur. Ardından bebeği ventilatörden ayırmak güçleşir veya 4-7 günlük bebeğin oksijen gereksinimi artar, daha yüksek basınçlarda ventilasyon gerekir, CO<sub>2</sub> retansiyonu gelişir. Ventilatörde olmayan PDA'lı bebeklerde apne veya bradikardi atakları başlangıç belirtileri olabilir (16).

### ***Prematürelde PDA'nın klinik bulguları:***

- Üfürüm (%75 sistolik, %25 devamlı)
- RDS'si iyileşen infantta açıklanamayan persistan apne
- Aktif prekordium, geniş nabız basıncı, kuvvetli periferik nabızlar
- CO<sub>2</sub> retansiyonu
- Oksijen ihtiyacında artma
- Radyolojik olarak kardiyomegali ve pulmoner vasküler işaretlerde artma
- Hepatomegalidir

Klinik belirti ve bulgular genellikle doğum sonrası 2-7. günlerde ortaya çıkar. PDA'lı hastanın kliniği, tümüyle bulgusuz veya kardiyovasküler kollaps tablosu arasında değişir. Klinik bulguların değişkenliği ve çoğu zaman eşlik eden akciğer hastalığı tanıda karışıklığa ve gecikmeye neden olur. Klinik tablodan sistemik hipotansiyon ve pulmoner konjesyon sorumludur.

Küçük patent duktusun genellikle kendisiyle ilişkili semptomları bulunmaz, hastalar çoğunlukla asemptomatikler (71). Rutin fizik muayene veya subakut bakteriyel endokardit taramaları sırasında işitilen tipik devamlı üfürüm ile tesadüfen tanıları konur.

Orta büyüklükteki PDA restriktif değilse ilk üç aydan sonra ortaya çıkan konjestif kalp yetmezliği, solunum zorluğu ve/veya akciğer enfeksiyonu bulguları ile kendini gösterir. Takipne, taşikardi, ateş, öksürük, beslenme ve gelişme geriliği, irritabilite gibi semptomlar görülür. Bu grupta semptomlar doğumdan sonra hafif, pulmoner vasküler direnç düştükten sonra (2-3 ay sonrasında itibaren) ise daha belirgindir. İleride kompensasyon mekanizmalarının devreye girmesi ile klinik semptomlar gene hafif olarak görülebilir. Bu hastalar 30-40'lı yaşlara kadar stabilize kronik devreden geçerler ve bu yaşlara geldiklerinde şantın azalmasına bağlı olarak geçici bir düzelme dönemi gösterebilirler. Ancak, bu tablo yanılıcıdır. Çünkü klinik tabloda ki bu geçici düzelme durumu aslında Eisenmenger sendromunun ortaya çıkışının başlangıcıdır (91)

Geniş PDA varlığında ise pulmoner vasküler direncin doğumdan sonra belirgin şekilde düşmesi ile birlikte artan şant kan akımı kompensasyon mekanizmaları tarafından da tolere edilemez. Sonuçta volüm yüklenmesine bağlı VSD'li bebeklerde rastlanana benzer şekilde ciddi konjestif sol kalp yetmezliği ortaya çıkar ve pulmoner ödem, düşük kalp debisi ve solunum yetmezliği gelişir. Aşırı artan şant akımı hayatı tehdit eden tekrarlayan akciğer enfeksiyonları gelişmesine zemin hazırlar. Alt periferik nabızlar zayıflayabilir ve sistemik nabız basınçları genişler. Distal organ hipoperfüzyonuna bağlı böbrek yetmezliği, hepatik

disfonksiyon, NEK gelişebilir. Bu hastalar tedavi edilmezse kısa sürede geri dönüşümsüz pulmoner hipertansiyon gelişir. Geniş PDA' lı hastalarda fiziksel büyümenin gerilemesi majör belirti olabilir (97).

### **2.2.9.2 Fizik Muayene:**

Prematür ve term bebekte periferik nabızlar dolgun ve sıçrayıcı özelliktedir, nabız basıncı genişler, prekordium hiperdinamiktir, apeks vurusu sol ventrikül tipindedir (98). Aşırı sıvı yüklenmesi ve ya sıvı retansiyonu olan prematür bebeklerde daha önce tanımlanan PDA bulgularına benzer bulgular olabilir. PDA'dan ayırımının yapılması gerekir.

Oskültasyonda infraklavikular ve interskapular bölgede duyulan tipik devamlı üfürüm ile tanı konabilir. En iyi sol ikinci interkostal aralıkta duyulur ve inspiryum esnasında şiddeti artar. Üfürüm sistolde artarken (kreşendo) diyastolde azalır (dekreşendo), ancak tüm kardiyak siklus boyunca devam eder. Birinci kalp sesinden hemen sonra başlar geç sistolde şiddetlenir, ikinci kalp sesini örterek diyastole uzanır. Apeksde 3. kalp sesi ve AV kapaktan geçen artmış akıma bağlı middiastolik üfürüm duyulur. Pulmoner hipertansiyon arttığında üfürüm tipik özelliğini kaybeder, yalnızca sistolde duyulmaya başlar, P2 sertleşir, pulmoner vasküler direnç artışı belirgin ise üfürüm hiç duyulmayabilir (98).

Küçük restriktif PDA'larda ise üfürüm haşin karakterde olup diyastolik komponenti hafifleyebilir. Prematürelere ise diyastolik üfürüm yüksek pulmoner diyastolik basınç nedeniyle kaybolabilir ve üfürüm genellikle sistoliktir. Geniş ve non-restriktif PDA'larda ise bazen üfürüm duyulmayabilir. Büyüklerde üfürümün azalması veya kesintiye uğraması ise Eisenmenger sendromu lehine yorumlanmalı ve hasta çok yakın takip altına alınmalıdır. Akciğer oskültasyonunda tüm akciğer alanlarında duyulabilen ral, hırıltı ve diğer patolojik solunum sesleri, özellikle akciğer bazellerinde yerleşir. Artan şant kan akımına bağlı gelişen pulmoner konjesyonu gösterir.

### **2.2.9.3 Elektrokardiyografi:**

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

kendini belli eder ve biventriküler hipertrofi görülür (71). Pulmoner vasküler obstrüktif hastalık geliştirse sağ ventrikül hipertrofisi bulguları vardır (93).

#### **2.2.9.4 Göğüs radyografisi:**

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

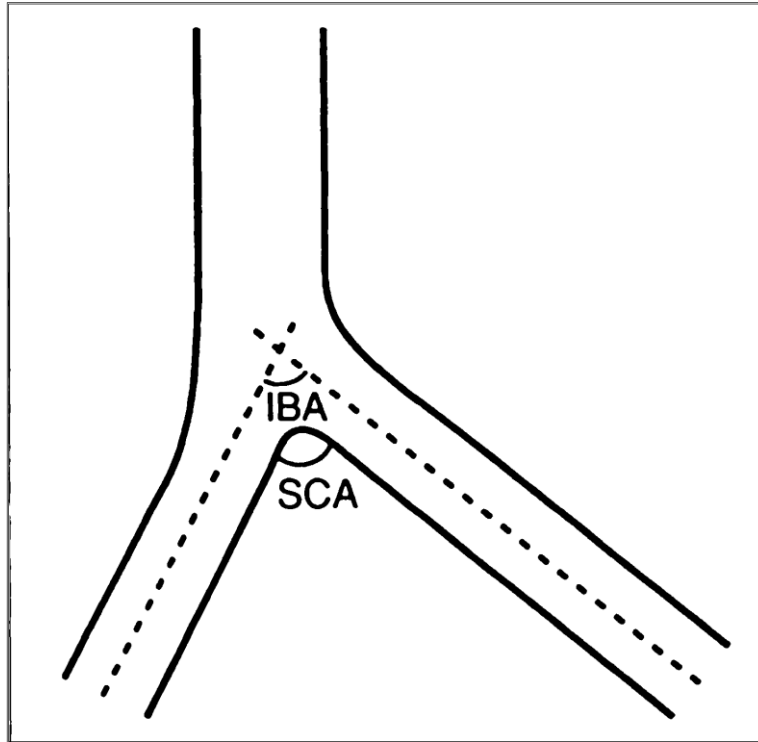
PDA'lı hastalarda PA AC grafisindeki daha spesifik olan bulguları, kardiyak apekse doğru belirginleşen bir meyil oluşturan sol ventrikül ve sol atrium genişlemesidir. Lateral görüntüleme sol ana bronkusun posterior yerleşimi gibi PDA ile ilişkili olarak sol atriumun, grafide görülen genişlemiş gölgesi PDA'lı infantlarda tespit edilen bir bulgudur (9). Yetişkinlerde yapılan daha önceki çalışmalar göstermiştir ki; göğüs grafisinde ve ya BT'de görülen sol ana bronkus ve karina açısı genişlemesi, sol atrium genişlemesini düşündürür (10-13).

**Karina Açısı:** Trakea C6-T4 vertebra arasında uzanır. T4 ya da önde angulus sterni hizasında (manibrium ve corpus sterninin birleşim yeri olup, 2. Costanın sternumla eklem yaptığı yer) ikiye ayrılır (Şekil 4). Buraya bifurkasyon trakea adı verilir. Bifurkasyonun iç yüzünde bulunan kabartıya karina adı verilir. Tzipora ve ark.1 32 hafta ve altı PDA'sı olmayan bebeklerde karina açısı için median değeri 69,5 ve ortalama değeri  $72,9 \pm 15,7$  olarak saptamışlardır (99). Erişkin yaş grubunda Arley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karina açısı ortalama değeri  $62,6 \pm 17,6$ ; Goodman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ortalama değer  $60,8 \pm 17,6$  olarak saptanmıştır (10).

Tzipora ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; PDA tanısı almış olan preterm infantların çoğunluğunda sol ana bronkusun lateral yerleşimli olduğu gözlenmiş olup, bunlarda göğüs grafisinde aşık olarak görülen karina açısı genişlemesinin mevcut olduğu belirtilmiştir (99). Birçok yenidoğan uzmanı tarafından bilinmesine rağmen, bu bulgu preterm infantlarda henüz metodolojik olarak kabul görmüş değildir.



**Şekil 4:** Subkarinal açı ve İnterbronşial açı



#### **2.2.9.5 Ekokardiyografi:**

Konjenital kalp hastalıklarının tanısında ekokardiyografi çok faydalı, güvenli ve invaziv olmayan bir testtir (100,101). Ultrason kullanılarak yapılan ekokardiyografi çalışmaları anatomik tanı kadar fonksiyonel bilgi de sağlar. İki boyutlu ekokardiyografi ile duktus açıklığı, pulmoner arter ile inen aortayı bağlayan kısa bir vasküler kanal şeklinde görülebilmektedir (93). Ayrıca Doppler EKO ve renkli akım haritalamanın da çalışmaya katılması ile PDA tanısında çok özgül ve duyarlı olduğu söylenebilir (93).

- İki boyutlu EKO ile yüksek parasternal bakışta veya suprasternal çentik bakışında PDA boyutu değerlendirilebilir. Duktusun çapı ( $> 1,5$  mm hemodinamik olarak anlamlıdır), uzunluğu ve şekli hakkında anatomik bilgi sağlar (93). Literatür bilgilerine göre duktusun en iyi görüldüğü yer, ana pulmoner arterin inen aortayı çaprazladığı bölgedir (93).

- Sample volüme pulmoner arterde duktusun açıldığı yerin hemen proksimaline yerleştirilerek yapılan Doppler çalışmalarında duktal şantın miktarı, Pulmoner Arter (PA) basınçları ve perfüzyon durumu gibi önemli fonksiyonel bilgiler sağlanır (93,102).

1) Duktal şant örneği, devamlı pozitif akım aort basıncından daha az olan PA basıncı ile birlikte yalnızca sol-sağ şant olduğunu gösterir. Sadece sağ-sol şant olduğunda, PA'dan uzaklaşan devamlı negatif akım PA basıncının sistemik basınçtan yüksek olduğunu gösterir. İki yönlü şant örneği (sistoldeki erken negatif akımı izleyen diastoldeki geç pozitif akım) PDA ve ciddi pulmoner hipertansiyonlu bebeklerde bulunur (93).

2) PA basınçlarının tahmini; yüksek duktal akım hızı düşük PA basıncını, düşük akım hızı yüksek PA basıncını gösterir. Duktusun pulmoner ucu küçük olduğunda, tortuoz PDA' larda veya çapı 3 mm'den küçük ve uzunluğu 10 mm den fazla tünel tipi PDA' larda basınç, olduğundan daha düşük değerlendirilebilir (visköz enerji kaybı nedeniyle). Ancak, sistolik PA basıncının en kolay ve en doğru değerlendirme yöntemi, triküspit rejürjitasyonu varsa buradan pik akım hızının ölçülmesidir (93).

3) Perfüzyon durumu; sol PA'dan akım hızının artması duktusdan geniş sol-sağ şant olduğunu gösterir. Yüksek PA basıncı ve akım hızının daha düşük olması (basınçta < 5 mmhg düşmeyle birlikte) akciğer perfüzyonunun yetersiz olduğunu gösterir, ilk 24-36 saatte kötü prognostik belirtidir (93)

Hemodinamik anlamlı PDA, ekokardiyografik bulguları çalışmalarda farklı tanımlanmaktadır. Duktus çapı 1.5 mm'den büyük olması, LA/Ao oranının 1.4'den büyük olması, sol -sağ şantın var olması ile tanınır (5).

Tablo 2 de McNamara ve Hellman tarafından 2007 yılında yayınlanmış olan çalışma da klinik ve ekokardiyografik kriterlere dayanarak hemodinamik anlamlı PDA için evreleme yapılmıştır.

**Tablo 2:** Hemodinamik anlamlı PDA evrelemesi

<b>Klinik</b>		<b>Ekokardiyografi</b>	
<b>K1</b>		<b>E1</b>	
	Asemptomatik		İki boyutlu veya Doppler ekokardiyografide duktal akım kanıtı yok
<b>K2</b>		<b>E2</b>	
	Hafif		Küçük-önemsiz duktus arteriyozus
	Oksijenizasyon güçlüğü (OI < 6)		Transduktal çap < 1.5 mm
	Oksijen desatürasyonu (< 6), bradikardi veya apne		Kısıtlayıcı sürekli transduktal akım (DA $V_{max} > 2.0$ m / s)
	nCPAP ve ya mekanik ventilasyon ihtiyacı olması (MAP < 8) artmış pulmoner vasküler radyolojik kanıt		Sol kalp volüm yüklenmesi bulgusu olmaması (örneğin, mitral yetersizlik > 2 m/sn üzerinde) Ya da LA:Ao > 1.5:1 Sol kalp basınç yüklenem bulgusunun olmaması (örneğin E / A oranı > 1.0 veya IVRT > 50)
	Beslenme intoleransı (> % 20 gastrik rezidü)		Normal uç organ arterial diastolik akım (örneğin, superior mezenterik, orta serebral) arteriyel
<b>K3</b>		<b>E3</b>	
	Orta		Orta hemodinamik anlamlı PDA
	Oksijenasyon zorluğu (OI 7-14)		Transduktal çapı 1.5-3.0 mm
	Oksijen desatürasyonu sık (saatte bir), bradikardi veya apne		Pulsatil transduktal akım (DA $V_{max} < 2,0$ m / s)
	Artan havalandırma gereksinimleri (9-12 MAP)		Hafif-orta derecede sol kalp volüm yüklenmesi (örneğin, LA: Ao oranı 1.5 2:1)
	Abdominal distansiyon, kusma şeklinde beslenme intoleransı		Hafif-orta derecede sol kalp basınç yüklemesi (örneğin, E / A oranı > 1.0 veya IVRT 50-60)
	Plazma kreatinin hafif yükseklik ve oligüri		superior mezenterik arter, orta serebral arter ve ya renal arterde diastolik akımın azlığı yada yokluğu
	Tek bir kardiyotropik ajan gerektiren sistemik hipotansiyon		
	Kardiyomegali veya pulmoner ödem radyolojik kanıtı		
	Hafif metabolik asidoz (pH 7,1-7,25 ve / veya baz açığı (-7-12.0)		
<b>K4</b>		<b>E4</b>	
	Şiddetli		Büyük Hemodinamik anlamlı PDA
	Oksijenasyon güçlüğü (OI > 15)		Transduktal çap > 3.0 mm
	Yüksek frekanslı ventilasyon modları ihtiyacı (MAP > 12)		Devamlı pulsatil transduktal akışı
	Tekrarlayan pulmoner hemoraji		Ciddi sol kalp volüm bulguları (örneğin, LA: Ao oran > 2:1, mitral yetersizlik Jet > 2.0 m / s)
	NEK benzeri karın şişliği veya eritema		Ciddi sol kalp basınç yükleme bulgusu (örneğin, E / A oranı > 1.5 veya IVRT > 60)
	Akut böbrek yetmezliği		Superior mezenterik arter, serebral arter ve renal arterde ters dönmüş diastol sonu akım
	> 1 kardiyotropik ajan gerektiren Hemodinamik instabilite		
	Orta-ağır metabolik asidoz (pH < 7.1) veya baz açığı > -12.0		

### **2.2.9.6 Kardiyak Kateterizasyon;**

Atipik bulguları olan hastalarda veya ilişkili kardiyak lezyonlar varlığı şüphesi varsa ve erişkinlerde ekokardiyografik olarak küçük PDA'ların tanınması zor olabileceğinden; kardiyak kateterizasyon gerekebilir. Ayrıca pulmoner vasküler yatağın vazodilatatörlere verdiği reaksiyonun incelenmesi de faydalı bilgiler verebilir (71).

Kardiyak kateterizasyon duktusun büyüklüğüne bağlı olarak, sağ ventriküldeki ve pulmoner arterdeki normal veya artmış basıncı gösterir. Pulmoner artere şant yapan oksijenlenmiş kanın varlığı, soldan sağa şantı doğrular. Kateter pulmoner arterden duktus aracılığıyla inen aortaya çıkabilir. Çıkan aorta kontrast madde enjeksiyonu, aorttan pulmoner arterin opasifikasyonunu gösterir ve duktusu saptar (71).

Çocuklarda da pulmoner hipertansiyon varsa, anormal ilişkinin seviyesinin (PDA, ventriküler septal defekt, aorto-pulmoner pencere) belirlenmesi için kardiyak kateterizasyon uygulaması gereklidir. Ek kardiyak anomali yok ise sağ kalp kateterizasyonu tanı koymak için yeterlidir ve kateter pulmoner arter içerisinden PDA'ya ve oradan da desandan aortaya yönlendirilir. Eğer bu girişim başarısız olursa ve PDA görüntülenemezse arteriyel yolla uygulanacak aortografi ile PDA'nın görüntülenmesi gerekir. Anjiyografik olarak PDA'nın tipi de belirlenebilir (103). Pulmoner arter kan oksijen içeriği  $> 0.5$  mL/dL veya oksijen saturasyonu sağ ventrikül oksijen içeriğinden  $> \%5$  ise pulmoner arter seviyesinde belirgin sol-sağ şant olduğu ortaya konmuş olur. Geç tanı konan ve pulmoner hastalık gelişmiş olan olgularda ise sağ-sol şant nedeni ile desandan aort kan oksijen saturasyonu asendan aortaya göre daha düşük bulunur (103).

Basınç ölçümleri PDA'nın genişliği ile paralellik gösterir. Küçük PDA'larda pulmoner arter ve sistemik arteriyel nabız basınçları normal seviyelerdedir. Orta büyüklükteki PDA'larda pulmoner arteriyel basınçlar kısmen yükselirken, sistemik diyastolik basıncın düşmesine bağlı olarak sistemik arteriyel nabız basıncı genişler. Sol ve sağ atriyal basınçlar hafifçe yükselir. Geniş PDA'larda pulmoner ve sistemik arteriyel basınçlar eşitlenir. Sol atriyum ve sol ventrikül sistolik basınçları artar. Buna karşın, sistemik diyastolik kan basıncı belirgin şekilde azalır (103).

### **2.2.9.7 Radionükleid Anjiyografi**

İntravenöz enjeksiyon ile verilen radionükleid maddeler (özellikle teknesyum 99 m perteknetat), sol-sağ şant varlığında pulmoner kan akımı /sistemik kan akımı oranı 1.4 ise, kalp ve büyük damarların anomalilerinin tanınmasında faydalı bilgiler verir (104). Radionükleid maddenin sağ kalp veya akciğerlerde tespit edilmesi sayesinde şantın seviyesi

belirlenebilir, ancak pulmoner arter seviyesindeki defektin aortopulmoner pencereye mi, yoksa PDA'ya mı ait olduğu söylenemez. Ancak trunkus arteriyozus anatomisi bu teknikle rahatlıkla ayrılabilir. Günümüzde tercih edilen bir yöntem değildir.

### **2.2.9.8 Nükleer Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Günümüz gelişen teknolojisinde kalp damar hastalıklarının tanısında önemli bir yer almaya başlayan nükleer manyetik rezonans görüntüleme teknikleri ile büyük damarlara ait anomaliler çok detaylı bir şekilde ortaya konabilmektedir. Ancak yeni teknolojik ilerlemeler sayesinde bu yöntem infantlarda da daha kolay uygulanabilir hale gelebilecektir. Manyetik rezonans anjiyografi, gelecekte konvansiyonel anjiyografik incelemenin yerini alacak gibi görünmekle birlikte, halen PDA tanısında tercih edilen bir yöntem olarak yer almamaktadır (91).

### **2.2.10 AYIRICI TANI**

PDA' nın devamlı üfürümüne benzeyen kalp üfürümü ve/veya sıçrayıcı nabıza yol açan durumlarda ayırıcı tanı yapılmalıdır.

- 1) Koroner arteriovenöz fistül; devamlı üfürüm genellikle en iyi sternumun sağ kenarı boyunca duyulur, klavikula altında ve ya sternumun sol üst kenarında duyulmaz.
- 2) Sistemik arteriovenöz fistül; prekordium üzerinde devamlı üfürüm olmadan geniş nabız basıncı ile birlikte sıçrayıcı nabız ve Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY) bulguları gelişebilir. Fistül üzerinde devamlı üfürüm vardır (başta ve karaciğerde).
- 3) Pulmoner arteriovenöz fistül; sırtta devamlı üfürüm duyulur. Kardiyomegali yoktur, siyanoz ve çomaklaşma vardır.
- 4) Venöz hum (uğultu); venöz hum en iyi hasta oturur pozisyonda iken ve veya sol klavikula altında ve veya üstünde duyulur. Hasta supin pozisyonda yattığında genellikle kaybolur.
- 5) Aort koarktasyonunda kollateraller; interkostal alanlarda, genellikle bilateral devamlı üfürüm duyulabilir.
- 6) Aort Yetmezliği (AY) ile birlikte VSD; sternumun sol orta ve alt kenarında devamlı üfürümden çok to-end-fro üfürümü duyulur.
- 7) Pulmoner kapak yokluğu; sternumun sol üst kenarında to-end-fro üfürümü (''odun kesen testere'' sesi) duyulur. Direkt grafilerde hiler PA 'larda genişleme ve EKG'de RVH karakteristiktir. Bu defekt genellikle fallot tetralojisinde görüldüğünden hastalar sıklıkla siyanotiktir

8) Persistan trunkus arteriozus; siyanotik bebekte bazen devamlı üfürüm sternumun sol üst kenarından çok sağ 2. İCA veya sırtta duyulur. EKG'de biventriküler hipertrofi, direkt göğüs grafilerinde değişik derecelerde kardiomegali ve pulmoner vaskülitide artış görülebilir. Sıklıkla sağ aortik ark bulunur.

9) Aortopulmoner septal defekt (aorto pulmoner pencere); bu çok nadir durumda sıçrayıcı nabız olur. Ancak üfürüm VSD üfürümüne benzer erken süt çocukluğu döneminde KKY gelişir.

10) Periferik PA darlığı; tüm toraksda devamlı üfürüm duyulur. Darlık ciddi ise EKG de sağ ventrikül hipertrofisi(RVH) görülebilir. Bu durum sıklıkla Williams sendromu ve ya rubella sendromuna eşlik eder.

11) Sinüs Valsalva Anevrizması ruptürü; ani başlayan göğüs ağrısı ve dispneyle birlikte ciddi kalp yetersizliği bulguları gelişir. Kalp bazalinde devamlı üfürüm ve ya to-end-fro üfürümü olur. Bu durum marfan sendromulu hastalarda daha sıktır.

12) Sağ atrium içine açılan total anormal pulmoner veöz dönüş; hafif siyanozlu bir çocukta sternumun sağ kenarı boyunca venöz uğultuya benzeyen üfürüm duyulabilir. Direkt grafilerde kardiomegali ve pulmoner vaskülitide artış, EKG'de RVH görülür.

13) Bland-White-Garland sendromu; Sol koroner arterin pulmoner arterden kaynaklanma anomalisinde "aort sağ koroner arter → kollateraller → sol koroner arter → pulmoner arter" seyrini izleyen şant akımı yüksekse devamlı üfürüme neden olur. Ancak hastanın kliniği ve elektrokardiyografik bulgular ayırıcı tanıyı kolaylaştırır. Boyun bölgesindeki geniş venlerin içerisinden geçen kanın meydana getirdiği devamlı üfürüm ise, boyun ve baş hareketleri, inspirasyon ve boyun bölgesine bası yapılması ile kaybolduğundan PDA'dan ayırımı kolaydır (105,106).

### **2.2.11 Komplikasyonlar:**

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

**Tablo 3:** PDA Tedavi Öncesi Komplikasyonları

Tedavi Öncesi Komplikasyonlar:
Bakteriyel endarterit
Anevrizma gelişimi
Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu
Pulmoner vasküler hastalık ve pulmoner hipertansiyon
Aort disseksiyonu
Konjestif kalp yetmezliği
Ölüm

**2.2.11.1 Konjestif Kalp Yetersizliği:** Hemodinamik olarak anlamlı, yani belirgin sağ-sol şanta neden olan PDA'nın kalp debisindeki değişime ve uç organ kanlanmasının azalmasına bağlı olarak gelişen komplikasyonları; pulmoner ödem, konjestif kalp yetmezliği, IVK, pulmoner kanama, NEK, bronkopulmoner displazi (BPD) ve prematüre retinopatisidir. Mortalite ve morbidite açısından prematüre bebeklerde PDA'nın kritik sonuçları, pulmoner dolaşım yükü artışı ve azalmış organ perfüzyonu birlikteliğine bağlıdır. Bu açıdan hemodinamik anlamlı PDA tedavisi önemlidir. Patent duktus arteriyozusu olan prematür bebeklerde artmış pulmoner dolaşım yükü pulmoner mikrovasküler basınçta artışa neden olur, akciğer intersisyumuna artmış sıvı ve protein kaçağı olmasına rağmen aynı anda akciğer lenfatik akımında artış akciğerlerdeki fazla sıvı ve proteinlerin eliminasyonuna neden olmaktadır. Ancak lenfatik drenaj, pulmoner intersisyel amfizem, fibrozis ya da günlerce süren mekanik ventilasyon ile bozulursa; ödem riski dramatik olarak artmakta, akciğer kompliyans değişikliği ve ventilasyon desteği gereksinimi ile sonuçlanmaktadır (16). Artan bu oksijen gereksinimi bebeğin ventilatörde kalma süresini arttırmakta; ventilasyona bağlı volutravma, barotravma, oksijen toksisitesi, havayolları ve akciğer dokusunun ciddi yangısal yanıtı ile de ilişkili olarak da PDA'sı olan prematüre bebeklerde yüksek bronkopulmoner displazi insidansını açıklamaktadır (51). Sonuç olarak, hemodinamik anlamlı PDA çok düşük doğum ağırlıklı ve surfaktan uygulaması gerektirecek respiratuvar distres sendromlu prematürelere daha sık görülür ve bronkopulmoner displazi riskini artırır. Konjestif kalp yetmezliği geliştiğinde pulmoner ödem yanı sıra organ perfüzyonunun bozulmasına bağlı olarak NEK, böbrekyetmezliği ve diğer organların yetmezlikleri de sık ortaya çıkar.

Tedaviedilmeyen bebeklerde ölümlerin %30 nedenidir. Prematür bebeklerde sıklıkla prematüritenin neden olduğu RDS ve PDA gibi morbiteler NEK ve İVK-PVK gelişimine katkıda bulunmaktadır. Aşırı DDA (<1000 gr) ve çok DDA'lı(<1500 gr) bebeklerde mekanik ventilasyon tedavisi gerektiren RDS insidansı fazladır (107). NEK'li hastalarda PDA'nın sıklıkla RDS'ye eşlik ettiği ancak hastalık şiddeti ile ilişkisinin olmadığı savunulur. Doğumsal kalp defektleri ve doğum sonrası kalpte PDA varlığı barsak kalp dolaşımını bozarak NEK gelişimine katkıda bulunmaktadır (108,109). Prematüre bebeklerin beyinlerinde ventriküllerin etrafında bulunan ve ilerde periferik doğru göç ederek olgun serebral hücreleri yapacak olan ana hücrelerin (stem cell) oluşturduğu "germinal matriks" denilen bir yapı vardır. Gebeliğin 32. haftasından sonra azalarak kaybolan bu yapıyı, çok sayıda yumak şeklinde ince duvarlı damarlar besler. Bu damarların beynin metabolik gereksinimlerine göre çaplarını değiştirebilme (otoregülasyon) özellikleri olmadığından hipoksi, hiperkarbi, asidoz ve hipotansiyon gibi nedenlerde kolayca kanar. Bu şekilde ortaya çıkan periventriküler-intraventriküler kanamalar RDS'li ve PDA'lı bebeklerin mortalite ve morbiditesinin önemli nedenleridir (19,110).

PDA'lı hastalarda bir diğer etkilenen organ böbreklerdir. Başlangıçta hipotansiyon nedeniyle prerenal böbrek yetmezliği varken, bunun şiddetlenmesi ve hipoksinin belirginleşmesi ile renal kaynaklı böbrek yetmezliği gelişir (19,110).

Prematüre retinopatisi olan bebeklerde, patent duktus arteriyozus (PDA) insidansı ROP olmayan bebeklerden anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunmuştur (111). PDA'ya yönelik olarak profilaktik indometazin kullanımının 500-1000 gr ağırlığındaki yenidoğanlarda ROP gelişimi üzerine olumlu veya olumsuz bir etkisi saptanamamıştır (112).

### **2.2.11.2 Bakteriyel Endarterit**

Bakteriyel endarterit, PDA tedavisinin mümkün olmadığı dönemlerde en önemli komplikasyon olarak kabul edilmekteydi. Erken dönem cerrahi tedavisi sayesinde doğumsal kalp hastalıkları içerisinde en az bakteriyel endokardite neden olan patoloji olmuştur (113). Sıklıkla küçük PDA'larda görülür. Günümüzde antibiyotik kullanımının yaygınlaşması, bu komplikasyonun önlenmesinde önemli bir aşamadır. Bu nedenle günümüzde çok nadir görülen bir problemdir. Enfektif endokardit PDA'nın pulmoner arter tarafından başlar ve pulmoner emboliye neden olabilir (111).



### **2.2.11.3 Anevrizma Gelişimi**

Duktus arteriyozusun anevrizmal genişlemesi nadir görülen bir komplikasyondur (115). Duktusun kapanması pulmoner taraftan başladığından, duktus aortadan pulmoner artere doğru koni şeklini alır. Pulmoner taraf kapandıktan sonra aort tarafının kapanması haftalar alabileceğinden bu bölgede dilatasyon görülebilir. İnkomplet kapanma duktus dokusunda fragiliteyi artırır. Duktal ampulla veya yumru olarak da adlandırılan bu yapı teleradyografide tümöral bir oluşum gibi görülebilir (116). Bu yapının daha genişlemesi ve patent kalması ile infantil anevrizma formasyonu oluşur ve 2 aylıktan ufak infantlarda anevrizma %83 fuziform şekildedir (117). Anevrizmanın içerisinde çoğunlukla trombüs bulunabilir. Başlıca komplikasyonları %30 oranında rastlanabilen rüptür, embolizm, enfeksiyon veya pulmoner arter trombozudur. Nadiren gerçek disseke anevrizma görülebilir (118). Medikal izlem yeterlidir, çünkü çoğunlukla haftalar içerisinde trombozis ile kaplanarak organize olup geriler. Eğer genişleme devam ederse ve rekürren laringeal sinir tutulumu gelişirse cerrahi girişim endikasyonu vardır (119).

Diğer tipte ise bu anevrizmal yapı ileri ki yaşlarda oluşur ve infantil tip ile bir ilişkisi yoktur. Her iki ucu patent olabileceği gibi, sıklıkla sadece aort tarafının patent olduğu görülmektedir. En önemli komplikasyonu progressif genişleme göstermesidir.

Ani rüptür gelişimi ölüme neden olur. Diğer bir bulgu sol rekürren laringeal sinir felcidir ve bu felç herhangi bir kardiyovasküler patolojiye bağlı ortaya çıkarsa "Ortner's syndrome" adını alır (120).

### **2.2.11.4 Tekrarlayan Akciğer Enfeksiyonları**

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

### **2.2.11.5 Pulmoner Vasküler Hastalık**

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

### **2.2.12 Mortalite:**

İzole PDA ile doğan bebeklerde ilk yılda % 30 ölüm görülür, özellikle de ilk aylarda daha sıktır. İnfant döneminden sonra ölüm riski yıllık % 0.5 civarında geriler. Ancak üçüncü dekatta yıllık % 1 ve dördüncü dekatta yıllık % 4 civarına yükselir.

Sonuçta PDA'lı hastaların % 42'si 45 yaşına kadar kaybedilir. Geniş PDA'larda mortalité nedeni infant dönemde konjestif kalp yetmezliği iken, ileri yaşlarda gelişen pulmoner vasküler hastalık ve sağ kalp yetmezliğidir. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları genelde yüksek şant varlığında görülür ve infant dönemde ölüme yol açan ikinci nedendir. Orta çaptaki PDA'larda ölüm daha çok üçüncü dekatta ve sonrasında konjestif kalp yetmezliğine bağlı olarak ortaya çıkar. Küçük PDA'larda ise preantibiyotik dönemdeki başlıca ölüm nedeni sıklıkla bakteriyel endokardit gelişimi idi, ancak günümüzde bu çok nadirdir (123).

### **2.2.13 TEDAVİ**

Tedavi tartışmalı olup tedavi seçenekleri aşağıdaki gibidir.

#### 1) Proflaktik tedavi;

- Önerilmiyor
- 1000 gr altı yenidoğanlarda, 26 hafta altı preterm bebeklerde ilk gün

#### 2) Preseptomatik tedavi

- İlk günden sonra klinik semptomlar gelişmeden önce
- Ekokardiyografi ile hemodinami üzerine etkili olduğu düşünülen duktal şant varsa tedavi verilir. (Ekokardiyografik olarak hemodinamik anlamlı PDA, duktus çapının 1.5 mm'den, LA/AO oranının 1.4'den büyük olması) (5).

#### 3) Semptomatik tedavi

- 3. günden sonra PDA'ya bağlı olduğu düşünülen semptomlar varsa tedavi verilir
- Duktus açık, semptom yoksa izlenip semptom geliştiğinde tedavi verilir.

#### 4) Geç semptomatik (121).

Prematür bebeklerde bir diğer yaklaşım doğum tartısı 1000 gr altındaki bebeklerde postnatal 3-4. günde EKO'da PDA saptanırsa, 1000 gr üzerindeki bebeklerde ise spontan kapanma olabileceği için 7-10. güne kadar beklenip hemodinamik bozukluğu olursa tedavi başlanması uygundur (122).

Semptomatik bebeklerde, duktusun farmakolojik ve ya cerrahi yolla kapatılması gerekmektedir. Belirti oluşturmeyen küçük duktus kendiliğinden kapanma olasılığı nedeniyle cerrahi ligasyon yapılmadan tıbbi tedaviyle 6 ay izlenmelidir (123). 6 ay sonunda, sessiz PDA

olanlar dahil enfektif endokardit riski açısından cerrahi olarak kapatılmalıdır.

### **2.2.13.1 PREMATÜR YENİDOĞANDA PDA YÖNETİMİ;**

- Günde 120 mL/kg olarak sıvı kısıtlaması ve diüretik (furosemid 1 mg/kg) 24-48 saat süreyle denenebilir ancak başarı oranı düşüktür. Hemodinamik yararı az ve toksisite insidansı fazla olduğundan digoksin kullanılmaz (124).
- PDA farmakolojik olarak indometazin ile kapatılabilir. Merkezler arası endikasyonlar ve dozlar farklı olmakla birlikte seçilmiş olgularda intravenöz 12 saatte bir 0,2 mg/kg üç doza kadar uygulanması tercih edilen yaklaşımdır. Yeterli duktal kapanmayı sağlamak için bazen ikinci indometazin kürü gerekebilir. Profiltik düşük doz indometazin kullanımı hem IVK hem de PDA riskini azaltır, duktusun kapanma oranının artırır, ancak uzun dönem prognozu düzeltmez (124). Ayrıca intravenöz ve ya oral ibuprofen kullanılabilir.
- Cerrahi tedavi; bir veya iki kür ilaç tedavisine rağmen kapanmayan PDA ile düzelmeyen kalp yetersizliği ve ventilatör bağımlılığının birlikteliği olması halinde cerrahi ligasyonu gerekir. PDA'da standart ameliyat yaklaşımı posterolateral torakotomidir.

Farkolojik tedavide kullanılan ilaçlar;

**2.2.13.1.1 İNDOMETAZİN:** İndometazin, siklooksijenaz (COX) inhibitörü olup prematürelde PDA'nın kapatılmasında da kullanılmaktadır. COX inhibitörleriyle PG sentezinin azaltılması ile PDA'nın kapatılması ilk olarak kuzularda denenmiştir (125). COX enzimleri arşidonik asidi prostanoidlere dönüştürürler. COX-1 ve COX-2 adlı iki ayrı gen COX proteinlerini kodlamaktadır. COX-1 devamlı, COX-2 ise daha çok enflamasyonda eksprese olmaktadır. Her iki formun da etkin olarak inhibe edilmesi duktusun kapatılmasında selektif blokajdan daha etkili olmaktadır (126).

İndometazinin PDA kapatılmasında kullanılabileceği ilk kez 1976 yılında bildirilmiş; bundan sonra yapılan çalışmalarda hemodinamik olarak PDA ortaya çıktıktan sonra indometazin verilmesinin, PDA'nın kapanmasına neden olaraksolunum bulgularını düzelttiği ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (127,128). Erken dönemde indometazin verilmesi ile ligasyon uygulanan vakasayısının, kronik akciğer hastalığı görülmesıklığının, ventilatörde kalış süresinin ve oksijenihtiyacını azalttığı bildirilmiştir (128,129).

İndometazin ile yapılmış çalışmalar, preterm yenidoğanlarda PDA'nın medikal tedavi ile başarıyla kapatılabileceğini ve cerrahi gerekliliğini önemli ölçüde azaltacağını göstermiş olmakla birlikte, bu çalışmalarda indometazinin oligüri, anüri ve geçici akut böbrek yetmezliği gibi renal ve önemli serebral vazokonstriksiyon, serebral perfüzyon değişiklikleri

gibi ciddi serebral yan etkileri olabileceği gösterilmiştir (130-132).

2003'de yayınlanan başka bir çalışmada preterm yenidoğanlardaki semptomatik PDA'ların kapatılmasında ibuprofenin % 84.4, indometazinin % 80.6 oranında başarılı olduğu saptanmıştır (127). Farmakolojik kapatma % 10-15 oranında başarısız olur, bu hastalarda ise cerrahi girişim uygulanmalıdır.

İndometazin intravenöz 12 saatte bir 0,2 mg/kg 20-30 dk. yavaş infüzyon 3 doz yeterli kapanma sağlamaması halinde 2.kür verilir. 2. ve 3. Doz ilk dozun verilmiş zamanına, idrar miktarına bağlıdır.

- Eğer ilk doz yaşamın ilk 48.saati içinde verilmişse; 0,1 mg/kg 20-30 dk yavaş infüzyon verilir.
- Eğer ilk doz yaşamın 7. Gününden sonra verilmişse; 0,25 mg/kg 20-30 dk yavaş infüzyon (104).

2. ve 3. Doz arasındaki zaman aralığı 12 saattir: eğer idrar miktarı > 1 mL/kg/st ise 2. ve 3. Doz arasındaki zaman aralığı 24 saattir. Eğer idrar miktarı 0,6 ml/kg/st se indometazin verilirken serum elektrolit dengesine dikkat etmek gerekir.

İndometazin uygulamasının en önemli komplikasyonları renal problemler (azotemi, gut iskemisi), trombositopeni, intraserebral veya diğer sistem kanamaları ve sepsis olarak bilinir.Kontrendikasyonları ise idrar çıkışı 0.6 ml/kg/saatden az olması, kan üre 30 mg/dl den fazla olması, kreatinin 1.8 mg / dl den fazla olması, IVK, gastrointestinal sistem kanaması trombosit sayısının 60.000 altında olması ve nekrotizan enterokolittir (122).

**2.2.13.1.2 İBUPROFEN:** İndometazinin oligüri, anüri ve geçici akut böbrek yetmezliği gibi renal ve önemli serebral yan etkileri olabileceği gözlemlenince alternatif tedavi yöntemleri araştırılmaya başlanmıştır. İbuprofen, preterm yenidoğanlarda PDA'nın kapatılmasında son yıllarda kullanılan bir siklooksijenaz enzim inhibitörüdür. İbuprofen etkisini, siklooksijenazı inhibe etmek yoluyla duktusun açık kalmasını sağlayan PGE2'nin sentezini engelleyerek göstermektedir. İbuprofen, genelde analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik bir ajan olarak kullanılmaktadır. 1979'da Cocceani ve arkadaşları (133) ibuprofenin yenidoğan duktus arteriyozusunda vazokonstriksiyona yol açtığını göstermişlerdir. İbuprofenin daha az serebral, renal ve mezenterik yan etkisi vardır (134). Serebral kan akımının otoregülasyonunu artırır ve hayvan deneylerinde oksidatif stresi takiben nörolojik fonksiyonları koruduğu gösterilmiştir (134). İntravenöz ibuprofenin de preterm yenidoğanlarda PDA'nın medikal tedavisinde ve profilaksisinde indometazin kadar etkili olduğu bildirilmektedir (135,136). Ülkemizde intravenöz ibuprofen preparatı yoktur.

PDA'nın farmakolojik tedavisinde enteral ibuprofen kullanımı ile % 95.5 oranında başarı sağlandığı yapılan bir çalışmada bildirilmiştir (129).

2003' de yapılan bir çalışmada gebelik yaşı 35 haftanın altında olan ve doğum sonrası ilk 10 gün içinde, semptomatik PDA'sı bulunan yenidoğanlarda intravenöz indometazin ve oral ibuprofenin etkinlikleri ve yan etkileri karşılaştırılmış; PDA'nın kapanması üzerindeki etkinliklerinin benzer olduğu, indometazin alan grupta görülen nekrotizan enterokolit ve renal toksisite riskinin ibuprofen ile çok azaldığı saptanmıştır (128). Yine 2003'de yayınlanan başka bir çalışmada preterm yenidoğanlardaki semptomatik PDA'ların kapatılmasında ibuprofenin % 84.4, indometazinin % 80.6 oranında başarılı olduğu, ibuprofen kullanılan hastalarda indometazin kullanılanlara göre kreatinin klirensinin ve idrar çıkışının daha fazla, serum kreatinin ve BUN değerlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (127). İsrail'de 2003'de yapılan bir çalışmada respiratuvar distres sendromu olan PDA'lı preterm bebeklerde oral ibuprofen verilmiş, bir olgu dışında tüm hastalarda duktusun kapandığı (% 95.5) görülmüştür. Gökmen ve arkadaşları çok düşük doğum ağırlıklı PDA'lı infantlarda oral ve intravenöz preparatların etkinliği ve güvenilirliğini karşılaştıran randomize çalışmada; oral ibuprofenin intravenöz ibuprofene göre daha üstün olduğu saptanmıştır (137).

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

Major konjenital anomali, Papille sınıflandırmasına göre grade 3 IVK, kanama eğilimi ve kan değişimi gerektiren hiperbilirubinemi gibi klinik sorunlarda ve serum kreatininini  $\geq 1,6$  mg/dl, BUN  $\geq 50$  mg/dl, trombosit sayısı  $\leq 60.000/mL^3$  olan hastalarda ibuprofen uygulanmaz. İbuprofen verilen hastalar, renal, gastrointestinal ve serebral yan etkiler yönünden izlenir. Serum BUN, kreatinin, sodyum düzeyleri ile trombosit sayıları tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirilir.

### **2.2.13.2 TERM BEBEK VE SÜT ÇOCUKLUĞUNDA TEDAVİ YÖNETİMİ**

- Miadında doğan PDA' lı bebeklerde indometazin etkili değildir, kullanılmamalıdır.
- KKY geliştiğinde digoksin ve diüretiklerle standart dekonjestif tedavi uygulanır.
- Pulmoner hipertansiyon yoksa egzersiz kısıtlaması gerekmez.
- Gerektiği durumlarda subakut bakteriyel endokardit profilaksisi uygulanmalıdır.

**2.2.13.2.1 Cerrahi olmayan kapatma:** Çeşitli cihazlar kullanılarak duktusun kateter

yoluyla kapatılması başarı oranları merkezlere ve cihazlara göre değişmektedir. Transkateter yolla duktus arteriyozus oklüzyonunda başarı oranı oldukça iyidir ve % 97' nin üzerindedir (138). Bir çok merkezde çapı 4 mm'den küçük duktus coille ve daha geniş olanlar Amplatzer PDA cihazı ile kapatılır.

a) Gambier ve ark tarafından geliştirilen Gianturco çelik coil'ler, ABD de duktus çapı 4 mm den küçük olan tüm çocuklarda standart cihaz haline gelmiştir. Cihaz için en uygun adaylar duktus çapı 2,5 mm olanlardır. Ancak 5 mm kadar olan duktuslar birden fazla coil kullanılarak kapatılabilir. 12 aylık izlemde rezidüel şant oranı %5-15 dir. Avrupa deneyimlerine göre, işlemden hemen sonraki kapanma oranı 1 yılda %59 dan %95 e yükselmiştir.

b) Bazı merkezler, boyutu 4-10 mm arasında değişen PDA larda amplatzer cihazını kullanmaktadır (%100 kapatma oranıyla).

Genel anestezi gerekmemesi hastanede yatış ve iyileşme döneminin kısa olması ve torakotomi skarının olmaması duktusun transkateter yolla kapatılmasının avantajlarıdır. Dez avantajları ve potansiyel komplikasyonları ise rezidüel kaçaklar, PA'ya coil embolizasyonu, hemoliz, sol PA darlığı, amplatzer cihazı nedeniyle aort oklüzyonu ve femoral damarlarda tıkanıklıktır (93).

**2.2.13.2.2 Cerrahi kapatma:** Endikasyonlar ve zamanlama; Hemodinamik olarak önemli duktus, yaşa bakılmaksızın cerrahi ve girişimsel tekniklerle kapatılmalıdır. Birçok merkezde hemodinamik önemi olmayan küçük duktuslarda cerrahiden çok girişimsel tedavi kullanılmaktadır. Cerrahi tedavi ile vaka ölüm oranı % 1 den düşük ve o olmaksızın risk daha büyük olduğundan dolayı, duktusun ligasyonu ve ayrılması asemptomatik hastalarda tercihen 1 yaşından önce gerekmektedir. Hastalar cerrahi olmayan kapatma tekniklerine uygun değilse, cerrahi kapatma uygulanır. Pulmoner vasküler obstruktif hastalık olması cerrahi için kontrendikasyondur. KKY, pulmoner hipertansiyon ve ya tekrarlayan pnömoni atakları olan süt çocuklarına erken cerrahi uygulanmalıdır.

*Yöntem;*

a) Kardiyopulmoner bypass olmadan sol posterolateral torakotomi yoluyla ligasyon ve divizyon (bağlama ve ayırma) standart girişimdir.

b) 4. interkostal aralıktan üç küçük giriş yapılan video-destekli torakoskopik klips ligasyon tekniği yeterli uzunluktaki (güvenli ligasyona izin verecek kadar ) duktusun cerrahi yönetiminde standart yaklaşım olmuştur.

Her iki tekniğin cerrahi mortalite oranı % 0 dır. Komplikasyonları nadirdir. Rekürren larengial sinir (kısık ses), sol frenik sinir (sol hemidiafragma paralizisi) ve ya duktus torasikus (şilotoraks) yaralanması olabilir. Nadir de olsa tek başına ligasyon yapıldıktan sonra (divizyon yapılmazsa) duktus rekanalizasyonu (tekrar açılma) olabilir.

Ameliyat sonrası Cerrahi komplikasyon yoksa PDA ligasyonu sonrası düzenli izleme gerek yoktur. Cerrahiden 6 ay sonra SBE proflaksisi verilmesine gerek yoktur (93).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Klinik ve ekokardiyografik olarak PDA tanısı almış olup, hemodinamik olarak anlamlı olan ve 37 hafta altındaki 69 infandan çalışma grubu oluşturuldu. Çalışma grubundaki 40 infant retrospektif, 20 infant prospektif olarak incelendi. Ekokardiyografik incelemeler ekokardiyografi cihazı Vivid 3 marka Ekokardiyografi cihazı (General Electric, USA ®) ile 7S prob kullanılarak yapıldı.

Prospektif olarak incelenen hastalarda, çalışma hususunda aileler bilgilendirildi ve kabul edenler çalışmaya alındı. Çalışma için etik kurula müracaat yapıldı ve gerekli olan onay hastanemiz etik kurulundan alındı. PDA gurubunu oluşturan infantlardaki PDA varlığı aynı gün içinde çekilen ekokardiyografi ve göğüs grafileri ile doğrulandı. Herhangi bir PDA bulgusu olmayan grup, çekilen uygun bir göğüs grafisi ve aynı gün yapılan fizik muayene ile herhangi bir PDA şüphesi olmadığı doğrulanan infantlardan oluşturuldu.

Gebelik haftası, doğum ağırlığı, doğum kilosu, cinsiyet, bebekteki RDS, NEK, ROP, İVK-PVL, sepsis tanısı, asfiksi varlığı, PDA tespit günü, üfürüm tespit günü, üfürümün kaçınıcı günde kaybolduğu, EKO sonucu, sol atriyum/aort kökü oranı, sol ventrikül diastol sonu basıncı, vazopressör (dopamin, dobutamin) kullanımı, mekanik ventilatörde kalıp kalmadığı, aldığı sıvı miktarı, hastanede yatış zamanları (gün) kaydedildi. Hastalara yatış yapıldıktan sonraki ilk vital bulguları, almış oldukları tedaviler ve fizik muayeneleri kaydedildi. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine kabulündeki ilk çekilen PAAC grafisi referans alınarak karina açısı 1(KA1) değeri ve tarihi kaydedildi. KA1 değerleri PDA yokken olan karina açısı olarak kabul edildi, ancak hastaneye yatışının ilk saatinden itibaren PDA'sı olan hastaların karina açıları, karina açısı 2 (KA2) olarak değerlendirilip rapor edildi. Hastalardan bazılarında farklı nedenlerden dolayı ikinci bir grafi çekildi. Çekilen ikinci göğüs grafisinin sonuçları, PDA kapanmasını kesin bir şekilde gösterme imkanı sağlayan ekokardiyografideki bulgularla karşılaştırıldı. Duktus arteriozusun kapandıktan sonraki ölçülen CA değerleri karina açısı 3(KA3) olarak kaydedildi.

Toplamda 69 tane hemodinamik olarak anlamlı PDA'sı olan vaka çalışmaya alındı. Bu 69 infantın 50'sinde yatışında PDA bulgusu saptanmayıp, çekilen ilk KA açısı KA1 olarak değerlendirildi. 19 infantın yatışında PDA tanısı mevcut olduğundan ilk KA değeri KA2 olarak kaydedildi. Düşük görüntüleme kalitesinde göğüs grafisi çektirmiş olan veya grafi çekim yönü açısından karina açısının ölçülmesine izin vermeyen pozisyonda grafi çektirmiş olan 6 infant, çalışma sürecinde ex olan 5 infant da ve duktus arteriozus kapandıktan sonra PAAC grafisi çekilmemiş olan 10 infant da KA3 değeri ölçülemedi. 42 vakanın KA1, KA2 ve



KA3 değerleri kaydedildi.

Kontrol vakaları olarak 37 hafta altında olan, klinik ve ekokardiyografik olarak PDA'sı olmayan 60 tane vaka alındı. Kontrol grubunda yer alan vakaların vital bulguları, tanıları, fizik muayene bulguları, karina açısı değerleri, uygulanan tedaviler kaydedildi.

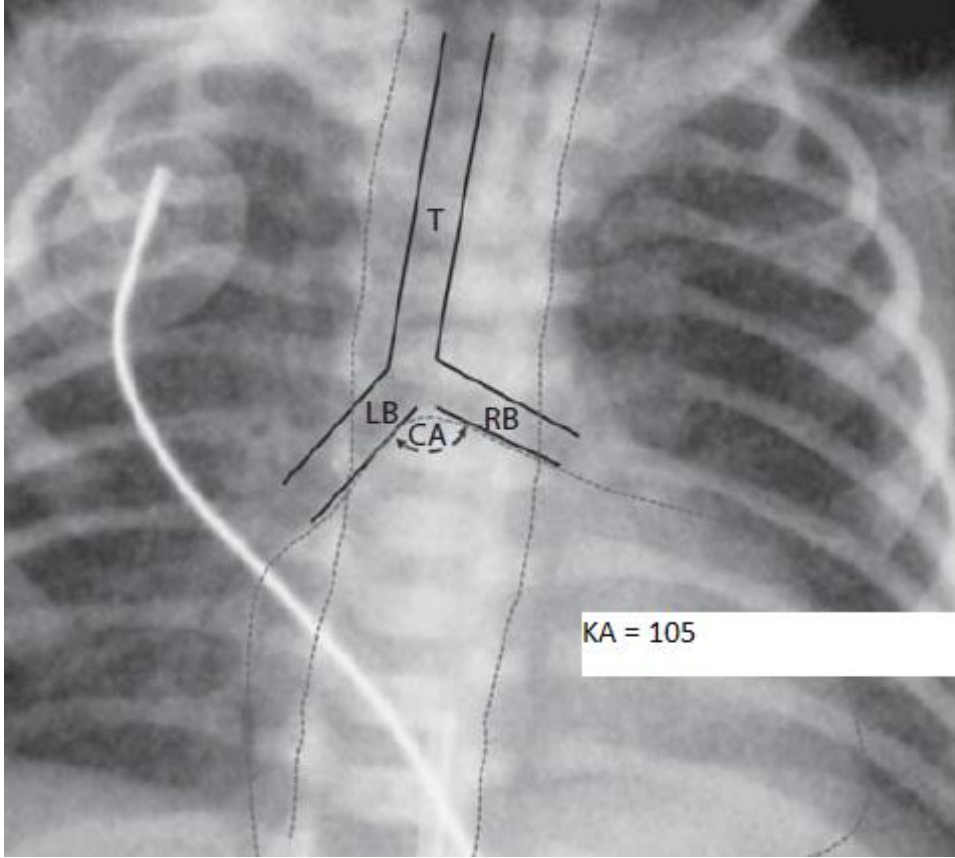
Retrospektif olarak çalışmaya alınan hastaların klinik ve laboratuvar bilgileri hastaların dosyalarından elde edildi. Biz, retrospektif olarak, bütün medikal grafikleri, ekokardigrafik sonuçları ve göğüs grafilerini inceledik. Kliniğimizde hemodinamik olarak anlamlı PDA saptanan hastaların takip ve tedavisi řu şekilde yapılmaktadır. Klinik olarak üfürüm, hipotansiyon, solunumbozuklukları, sıçrayıcı nabız, hiperaktif prekordium varlığı; elektrokardiyografi'de solatriyum/aort kökü oranı > 1.3 veya renkli doppler ekokardiyografi'de duktal alanın en dar yerindeki çapının > 1.5 mm olması durumunda PDA'nın hemodinamik olarak anlamlı olduğu kabul edilir. Bu hastalara oral veya enteral ibuprofen tedavisi verilir. Tedavi öncesinde ve sonrasında serum BUN, re, kreatinin, trombosit, direkt bilirubin, indirekt bilirubin ve total bilirubin değerleri kaydedilir.

Vakalarımızda üfürümün ilk saptandığı tarih ve üfürümün kaybolduğu tarih çalışma tablosuna eklendi. Çalışma grubundaki vakalarımızda geç dönem komplikasyonları olarak; mekanik ventilasyon ihtiyacı, beslenme intoleransı ve konjestif kalp yetmezliği olup olmadığı kaydedildi. İleri dönem komplikasyonları olarak bronkopulmoner displazi, intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit ve renal yetmezlik şeklinde kaydedildi.

### **Sol Bronkus Yerleşim Yerinin Ölçülmesi**

Sol ana bronkusun yerleşim yerinin değerlendirilmesi için, iki ana bronşun alt sınırı arasındaki açı (KA) karınaya denk gelen seviyede ölçüldü (Şekil4). Biz enstitümüzde, bronş alt sınırını işaretlemek ve ekokardiyografi ile PDA tanısının konulduğu gnle aynı gün çekilmiş olan göğüs grafisinde karina açısını ölçmek için 5760/57 multıx pro model, 150 kV, 500 mA, T04914 seri nolu genel radyoloji görüntüleme yazılımını kullandık (Philips EasyVision, versiyon r10.2 L5, 2006; Philips Medikal Sistemleri; Hollanda). Çekilen X-ray'ların tamamı PA niteliğindeydi. KA değerleri iki pediatri doktoru ve bir radyoloji uzmanı tarafından gonyometre ile üç ayrı ölçümle gerçekleştirildi. Analiz için ölçülen bu üç karina açısı değerinin ortalaması alındı. Karina açısı, tarif edildiği şekilde ölçüldü. Birbirinden bağımsız üç ayrı ölçüm arasındaki sadece minor ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan farklılıkları inceledik, üç ayrı ölçüm arasında ortalama  $2.6 \pm 1.1$  °'lik farklılık mevcuttu.

**Şekil 5:** KA (Karina açısı) ölçüm metodu, LB: Sol ana bronkus, RA: Sağ ana bronkus, T:Trekea. Karina açısının ölçüm tekniğinde; sağ ve sol ana bronkusların ayrıldığı kısmın altında kalan açının ölçümü şeklindedir.



**İstatiksel analiz:** Verilerin analizi SPSS for Windows 15.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi. Nominal değişkenler olgu sayısı ve (%) biçiminde ifade edildi. Tedavi grupları, Student-*t* testi ile karşılaştırıldı. Üçlü grupların ortalamalarının karşılaştırılmasında Oneway anova testi (PostHoc Bonferroni) kullanıldı.

## TEZ ÇALIŞMA TABLOSU

ADI SOYADI: G.YAŞI: hafta DOĞUM KİLOSU: gr CİNSİYET:

YATIŞ TARİHİ:

YATIŞ TANILARI:

YATIŞ VİTAL BULGULAR: KTA: /dk SS: /dk TA: mmhg O2:%

FİZİK MUAYENE 1:

İLK TEDAVİLER:

KA.1 TARİH VE DEĞER:

ÜFÜRÜM İLK DUYULDUĞU TARİH: PDA TANI YAŞI:

VİTAL BULGULAR 2: KTA:/dk SS: /dk TA: mmhg O2:%

FİZİK MUAYENE 2:

KA2 TARİH VE DEĞER:

EKO: LA: LA/AO: LVEDD:

TEDAVİ 2:

TEDAVİ ÖNCESİ LAB: BUN: CREA: D.BİL: T.BİL: PLT:

TEDAVİ SONRASI LAB: BUN: CREA: D.BİL: T.BİL: PLT:

ERKEN DÖNEM KOMPLİKASYONLARI: MV İHTİYACI: BESLENME İNTOLERANSI:

KKY:

İLERİ DÖNEM KOMPLİKASYONLARI: BPD: İVK: NEK: RENAL YETMEZLİK:

ÜFÜRÜM KAYBOLDUĞU TARİH:

VİTAL BULGULAR 3: KTA:/dk SS: /dk TA: mmhg O2:%

FİZİK MUAYENE 3:

KA.3 TARİH VE DEĞER:

KONTROL EKO: LA: LA/AO: LVEDD:

## 4. BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2009 Şubat 2012 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatarak tetkik ve tedavi edilen toplam 1848 infant dahil edildi. Bu vakaların 1808 tanesi ocak 2009 Haziran 2011 tarihleri arasında Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitemizde izlenmiş olup, retrospektif olarak incelenip çalışmaya dahil edildi. Temmuz 2011 Şubat 2012 tarihleri arasında toplam 29 hasta da ise çalışma prospektif olarak yapıldı.

Retrospektif olarak patent duktus arteriyozus tanısı alan 94 vakanın 16'sı ek konjenital kalp anomalilerinde olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca düşük görüntüleme kalitesinde göğüs grafisi çekirmiş olan veya grafi çekim yönü açısından Karina Açısının ölçülmesine izin vermeyen pozisyonda grafi çekirmiş olan 28 infant da çalışmadan hariç tutuldu. Aynı şekilde, PDA bulguları nedeni ile tedavi edildiği için bulguları ekokardiyografi ile konfirme edilmeyen 10 infant da çalışmadan hariç tutuldu. Retrospektif olarak kalan 40 hastanın verileri değerlendirildi. Sonuç olarak PDA gurubu; uyumlu göğüs grafisi ve pozitif ekokardiyografi bulguları ile desteklenen ve klinik olarak PDA bulguları olan 69 infanttan meydana gelmekteydi. Çalışmaya dahil edilen infantlarda aşağıdaki bulgulardan bir veya daha fazlasını bulunmaktaydı. Bu bulgu ve semptomlar yeni ortaya çıkmış olan bir sistolik üfürüm (sol sternal sınırda duyulan ve arkaya doğru yayılım gösteren şiddetli sistolik üfürüm, artmış perikardiyal uyarı, konjesitif kalp yetmezliği ya da başka bir nedene bağlı olmayan kardiyopulmoner bozukluk ve süttten kesmeyi gerektiren solunum desteği idi. Tanıyı doğrulamak için bu hastalara ekokardiyografi çekildi. Çekilen ekokardiyografide sol atriyumdan aort köküne olan oran ölçüldü ve PDA'nın kendisi görüntülendi.

PDA saptanan 69 hastanın 38'i (%55,1) erkek, 31'i (%44,9) kız idi. Kontrol grubundaki vakaların 30'u(%50) erkek, 30'u(%50) kız idi.

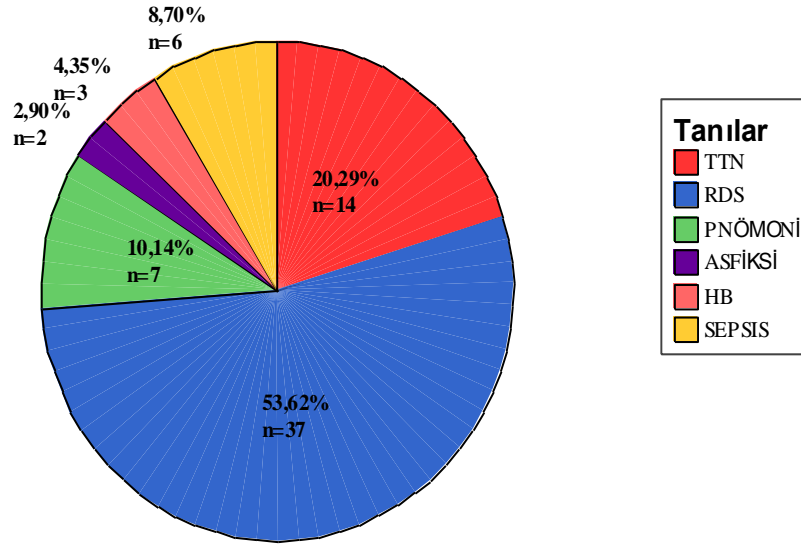
**Tablo 4:** Çalışma ve Kontrol grubundaki olguların cinsiyete göre dağılımı

	sıklık	% değer
ERKEK	38	55.1
KIZ	31	44.9
Total	69	100

	Sıklık	% değer
ERKEK	30	50
KIZ	30	50
Total	60	100

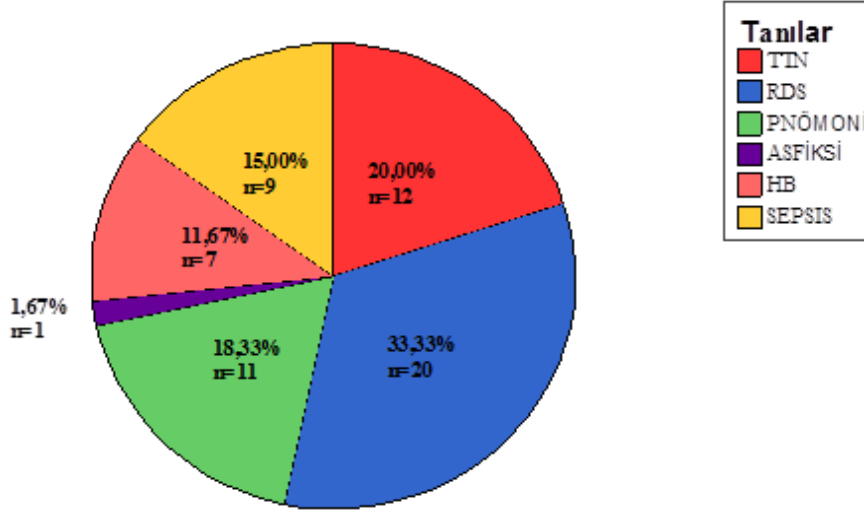
Çalışma grubundaki hastaların tanıları sırasıyla irdelendiğinde; RDS (% 53.62), TTN (%20.29), Sepsis (%8.70), Pnömoni (%10.14), Hiperbilirunemi (%4.35) ve Asfiksi (% 2.90) şeklindedir.

**Şekil 6:** Çalışma grubundaki hastaların tanıları



Kontrol grubundaki hastaların tanıları sırasıyla irdelendiğinde; RDS (% 33.33), TTN (% 20), Sepsis (% 15), Pnömoni (% 18.33), Hiperbilirunemi (% 11.67) ve Asfiksi (% 1.67) şeklindedir.

Şekil 7: Kontrol grubundaki hastaların tanıları



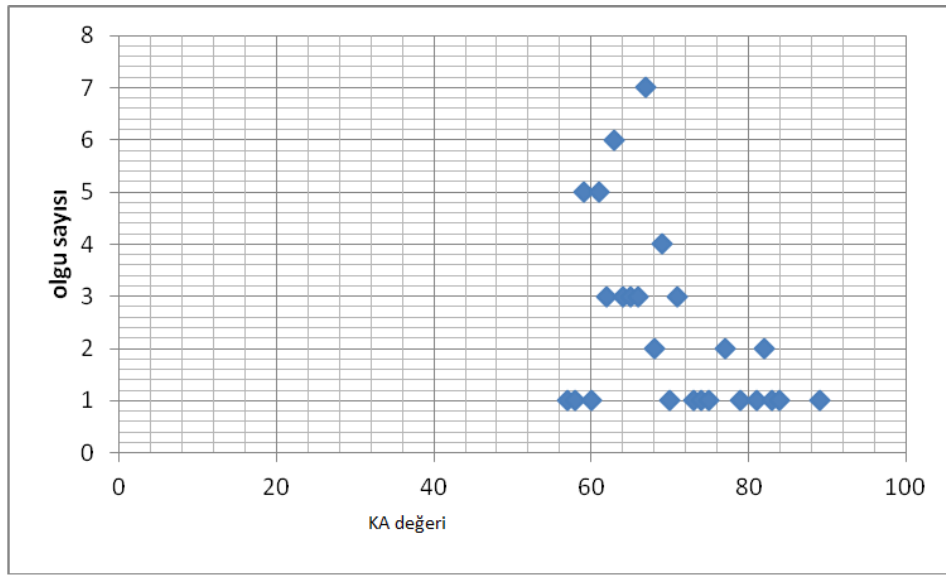
PDA'sı olan ve PDA'sı olmayan hastaların yapılan karşılaştırılmasında; gestasyonel yaş, doğum kiloları, kalp tepe atımı, sistolik arteriyel basınç, diastolik arteriyel basınç, solunum sayısı ve oksijen saturasyonu açısından anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 5: Çalışma ve kontrol grubu hastaların demografik özellikleri ve KA değeri

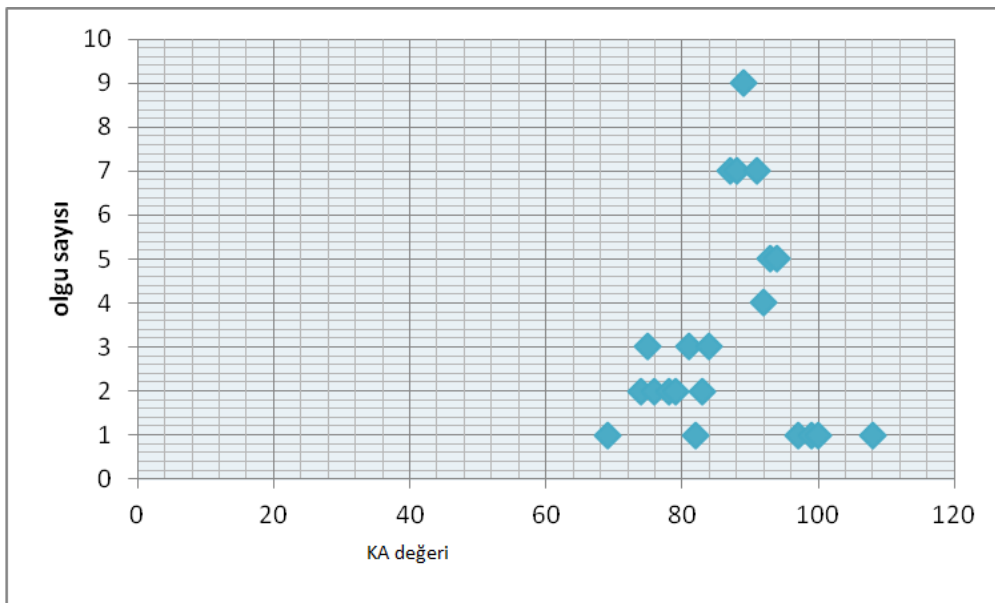
Parametreler	Kontrol ve çalışma grubu	(n)	Mean	Standart deviasyon
Gestasyonel yaş	ÇALISMA	69	34,09	3,768
	KONTROL	60	35,45	3,447
Doğum kilosu	ÇALISMA	69	2233,48	882,268
	KONTROL	60	2446,17	617,477
Kalp tepe atımı	ÇALISMA	69	137,43	17,642
	KONTROL	60	140,73	17,239
Solunum sayısı	ÇALISMA	69	54,14	6,309
	KONTROL	60	53,58	5,867
Sistolik basınç	ÇALISMA	69	59,77	12,269
	KONTROL	60	65,77	13,446
Diastolik basınç	ÇALISMA	69	29,28	12,264
	KONTROL	60	34,47	8,225
Saturasyon	ÇALISMA	69	90,33	10,653
	KONTROL	60	91,57	4,159
KA2 değeri	ÇALISMA	69	86,13	11,146
	KONTROL	60	67,40	7,337

Her iki grup karşılaştırıldığında; PDA grubunda anlamlı derecede bir Karina Açısı (KA2) genişlemesi mevcuttu, bu grupta çeyrek değer genişliği (IQR) 69-108 °, ortanca değer (median) 89 ° ve ortalama değer (mean) 87.26 ° ( $\pm 7.01$  °) iken kontrol gurubunda bu değerler sırasıyla 57-89 °, 66,5 ° ve 67.4 ° ( $\pm 7.33$  °) idi ( $P < 0.001$ ) (Şekil 8-10).

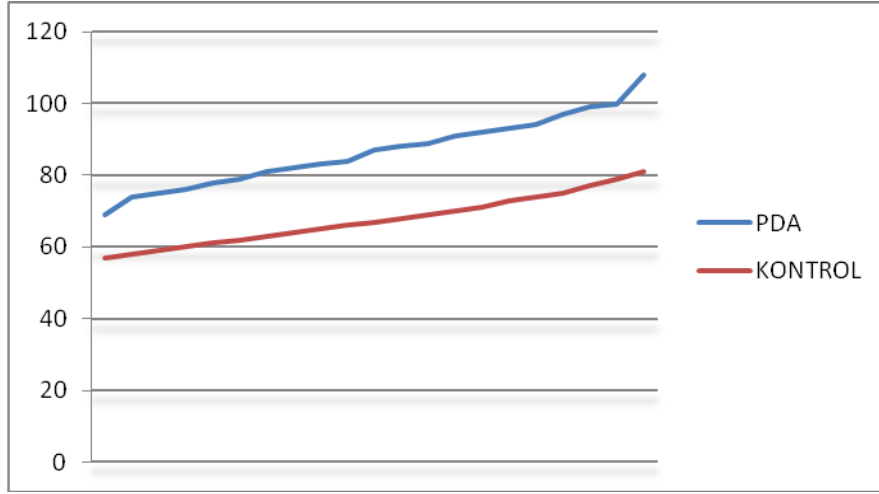
**Şekil 8:**Kontrol grubu KA değeri ve olgu sayısı ilişkisi



**Şekil 9:** Çalışma grubu KA2 değeri ve olgu sayısı ilişkisi

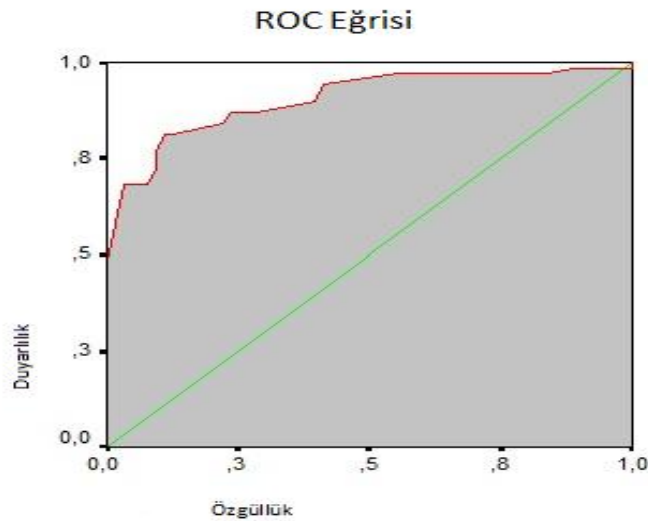


Şekil 10: Çalışma(PDA) ve Kontrol grubu vakaların KA değerlerinin karşılaştırılması



Biz, preterm infantlarda PDA tanısı koymak için klinik bir cut-off noktası olarak kullanılabilecek olan aç ı de ğerini belirlemek amacıyla ROC analizini kullandık, ve bunlardan spesifite, sensitivite ve pozitif (PPD) yada negatif prediktif de ğerlerin (NPD) en iyi kombinasyonu olanını tercih ettik. Cut-off noktası 73.5 ° olarak kabul edildi ğinde, en yüksek sensitivite (%97) ve spesifite (%55) de ğerini ifade etmektedir. Pozitif prediktif de ğer (%65), negatif prediktif de ğer (%93), testin g uvenirlili ği (%71) olarak saptandı. Biz, artmış olan KA de ğeri ile PDA'nın ortaya çıkışı arasında anlamlı ve pozitif bir ilişki tespit ettik ( $P<0.01$ ) (Şekil 11).

Şekil 11: PDA ve KA ilişkisini gösteren ROC eğrisi





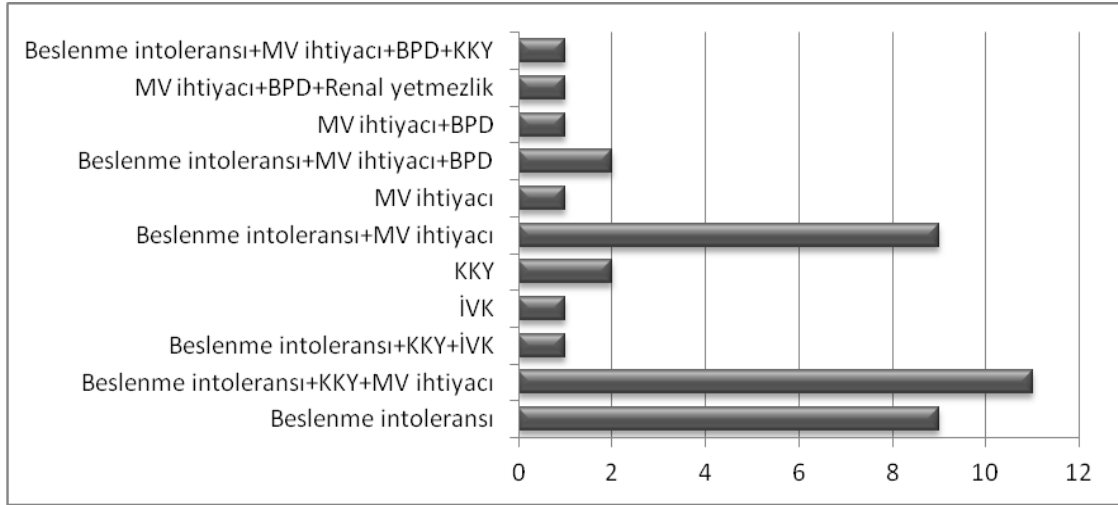
Çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında serum BUN, kreatinin, total bilirubin ve trombosit değerlerine bakıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 6).

**Tablo 6:** Vakaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri

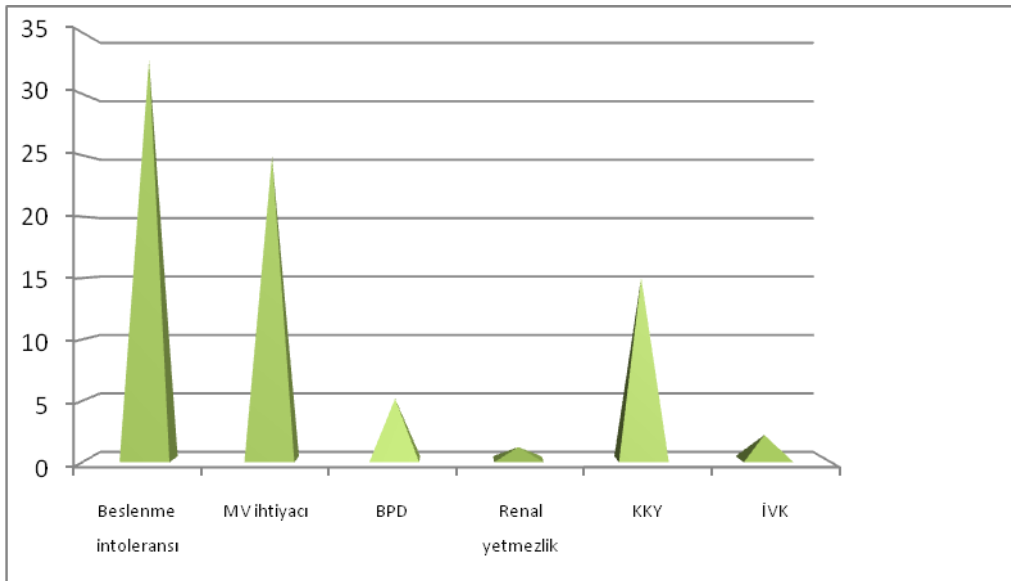
<b>ÇALIŞMA GRUBU</b>	<b>TEDAVİ ÖNCESİ (n = 60)</b>	<b>TEDAVİ SONRASI (n = 60)</b>	<b>P</b>
<b>BUN (IU/dl)</b>	38±34	40,85±39,15	0,568
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0,71±0,69	1,01±0,99	0,050
<b>T.bilirubin(mg/dl)</b>	16,8±16,7	6,15±5,85	0,657
<b>Trombosit (mm<sup>3</sup>)</b>	365500±354500	353500±323500	0,777
<b>Toplam</b>	<b>51</b>	<b>51</b>	

PDA'lı vakalarımızda gelişen komplikasyonlar; (n = 9) %13'ünde sadece beslenme intoleransı, konjestif kalp yetmezliği ve beslenme intoleransın birlikte bulunduğu; (n = 1) %1.4; intraventriküler kanama, beslenme intoleransı ve konjestif kalp yetmezliğinin birlikte bulunduğu vaka (n = 1) %1.4; mekanik ventilatör ihtiyacı ve beslenme intoleransın birlikte bulunduğu (n = 9) %13; mekanik ventilatör ihtiyacı, bronkopulmoner displazi ve beslenme intoleransın birlikte bulunduğu (n = 2) %2.9; mekanik ventilatör ihtiyacı, konjestif kalp yetmezliği ve beslenme intoleransın birlikte bulunduğu (n = 11) %15.8; mekanik ventilatör ihtiyacı, bronkopulmoner displazi, konjestif kalp yetmezliği ve beslenme intoleransın birlikte bulunduğu (n = 1) %1.4; bronkopulmoner displazi ve mekanik ventilatör ihtiyacı (n = 1) %1.4; sadece konjestif kalp yetmezliğinin olduğu vaka (n = 2) %2.9; sadece intraventriküler kanamanın olduğu olgu sayısı (n = 1) %1.4; sadece mekanik ventilatör ihtiyacının olduğu vaka (n = 1) %1.4; bronkopulmoner displazi ve mekanik ventilatör ihtiyacı ve renal yetmezlik (n = 1) %1.4 olarak saptanmıştır. Geri kalan 30 vakada herhangi bir komplikasyon saptanmadı.

**Şekil 12:** PDA'lı vakalarımızda gelişen komplikasyonlar



**Şekil 13:** PDA'lı vakalarımızda gelişen komplikasyonlar



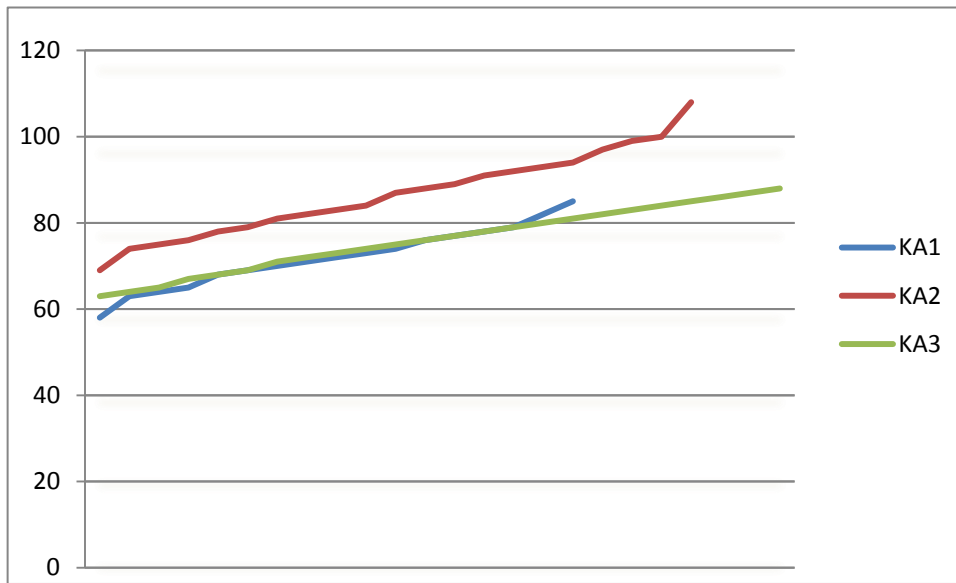
PDA'lı vakalarımızda gelişen komplikasyonlar sıklık açısından incelendiğinde en sık görülen beslenme intoleransıdır. Diğerleri sıklık sırasına göre; mekanik ventilatör ihtiyacı, konjestif kalp yetmezliği, bronkopulmoner displazi, intraventriküler kanama ve renal yetmezlik şeklinde sıralanabilir (Şekil 12-13).

Vakalarımızda duktus açılmadan önce, duktus varlığında ve kapandıktan sonra karina açısı değerleri ile karşılaştırıldı. Vakalarımızda duktus açılmadan önce, duktus varlığında ve kapandıktan sonra karina açısı değerleri ile karşılaştırıldı. PDA yokken olan karina açısı

(KA1) çeyrek değer genişliği (IQR) 58-85 °, ortanca değer (median) 73 ° ve ortalama değer (mean) 72,2 ° ( $\pm 4.9$  °), PDA saptandığında çeyrek değer genişliği (IQR) 69-108 °, ortanca değer (median) 89 ° ve ortalama değer (mean) 87.2 ° ( $\pm 7.01$  °) , PDA kapandığında bu değerler sırasıyla 63-88 °, 74.5 ° ve 74.7° ( $\pm 6.4$  °) idi ( $P < 0.001$ ). Biz çalışmamızda KA1 ve KA2; KA2 ve KA3 değerleri arasında anlamlı fark tespit ettik ( $P < 0.001$ ).

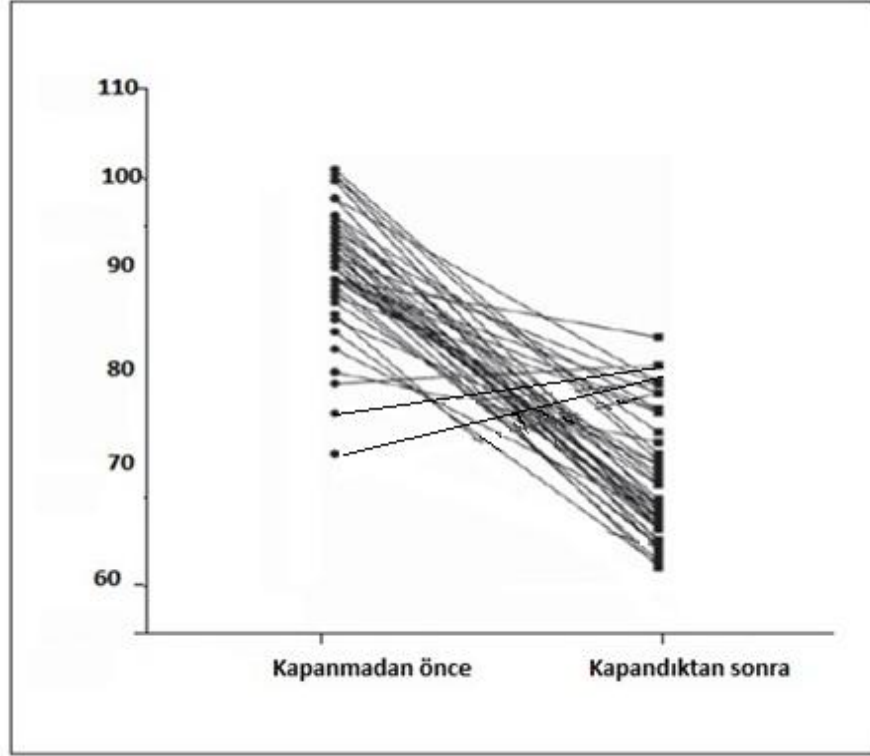
Mevcut olan PDA açılmadan önce ve PDA rezolüsyonundan sonrada karina açısında meydana gelen değişiklik anlamlı olarak değerlendirildi.

**Şekil 14:** Çalışma grubundaki vakaların KA1, KA2 ve KA3 değerlerinin dağılımı



Biz ayrıca, PDA' rezolüsyonundan sonra KA'da meydana gelen değişiklikleri de inceledik. PDA'lı gruptaki KA, tedaviden sonraki 12. ve 37. günler arasında tekrar ölçüldü ve PDA kapanması ekokardiyografi ile teyit edildi. DA'nın patent durumdayken ölçülen 87.2 ° ( $\pm 7$  °) değeri ile karşılaştırıldığında, KA'nın 74.7 ° ( $\pm 6.4$  °) değerine gerilediği görüldü ( $P < 0.001$ ) (Şekil 15).

**Şekil 15:** Duktus arteriozusun kapanmadan önce ve sonraki karina açısı değerleri karşılaştırması



## 5. TARTIŞMA

Fetal dolaşımında önemli rolü olan duktus arteriyozus doğumdan sonra term infantlarda genellikle yaşamın ilk gününde kapanmakta, prematüre bebeklerde ise kapanma gecikmekte veya olmamaktadır. Doğum sırasında ve sonrasında salınan vazokonstriktif maddeler, duktustan geçen kandaki parsiyel oksijen basıncının artması, duktusun kapanmasındaki en önemli faktörlerdir. Duktus yapısındaki düz kasların konstriksiyonu, ilk 24 saat içerisinde intimanın kalınlaşarak lümeni daraltmasına ve fonksiyonel olarak kapanmasına yol açmaktadır. Birkaç hafta içerisinde subintimal tabakaların fibrozisi ve dejenerasyonu kalıcı kapanmayı sağlamaktadır (92). Prematüre bebeklerde matür olmayan duktal dokunun oksijene daha az duyarlı olması nedeniyle doğum sonrası kapanma daha zordur (92,139,140). Reller ve ark.nın solunum sıkıntısı olmayan, 30-37 haftalık prematür bebeklerde yapmış oldukları çalışmada duktal şant süresi değerlendirilmiştir. Ortalama 4 günde kapanma gözlenmiştir. Birinci günde kapanma oranı % 50, ikinci günde %58.3 ve üçüncü günde bu oran %81.3-87.5 olarak saptanmıştır (141). Van Ovenmeire ve ark. İlk 3-4 günde 26-27 haftalık bebeklerde spontan kapanma oranını %31,24-25 haftalık pretermelerde %21 olarak bildirmişlerdir (132). Koch ve ark.ise 23 hafta üstü gebelik yaşında her hafta artışı için spontan kapanma oranının 1.5 kat arttığını belirtmişlerdir (141).

Doku hipoksisiin komplet anatomik kapanmaya ve tekrar PDA açılma riskinde artışa yol açar (90,140). Prematüre bebeklerin birçoğunda yetersiz surfaktan sentezi ya da yüksek pulmoner vasküler rezistansa, sekonder RDS şeklinde akciğer hastalıkları bulunabilir ve buna bağlı soldan sağa şant değişken olabilir. RDS'li prematüre bebeklerde surfaktan kullanımı, akciğer hastalığının iyileşmesini hızlandırmakta, pulmoner vasküler rezistansın azalması ile PDA varlığında soldan sağa şantı artırmaktadır. Bu tip hastalarda primer akciğer hastalığı, PDA'ya bağlı yakınmaların ayırt edilmesini maskeleyebilir (2). RDS'li prematüre bebeklerde PDA sıklığının; doğum tartısı 1000 gramın altında olanlarda %42 olduğu ve ventilatöre 3 günden fazla bağlı olan 26-28 haftalık pretermelerde de %40'in üzerinde olduğu bildirilmektedir (143,144). Özellikle RDS'li ve mekanik ventilasyon tedavisi uygulanan pretermelerin PDA'ya en yatkın bebekler oldukları bilinmektedir. Bu bebeklerde klinik durumda bozulma veya iyileşmede gecikme varsa mutlaka PDA düşünülerek ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır. Patent duktus arteriyozusun erken tanınması mortalite ve morbiditeyi azaltacağı için bu klinik özellikteki hastalara zamanında ekokardiyografik inceleme yapılarak PDA varlığı, büyüklüğü ve şant oranın saptanması önem arz etmektedir (145,146). Uraş ve ark.nın yapmış oldukları çalışmada PDA'lı hastalarındaki

RDS sıklığı (%67) olarak saptanmış (147). Terek ve ark.Yapmış oldukları çalışmada hemodinamik olarak anlamlı PDA saptananlarda sürfaktan uygulama oranının anlamlı olarak arttığını rapor etmişlerdir (148). Bizim çalışmamızda yer alan vakalar içerisinde RDS sıklığı (%53) olarak saptanıp literatür ile uyumlu bulundu.

Preterm infantlardaki DA persistansı, birçok kısa ve uzun dönem komplikasyonlara sebep olmaktadır. Patent duktus arteriyozusun varlığı; aorta, böbrek, çölyak, superior mezenterik, arteriorserebral arterlerde kan akımının azalmasına yol açmak suretiyle önemli komplikasyonlara neden olabilmektedir (149). Noori ve ark. 1500 gr dan dan az ve 29 haftadan küçük olan PDA' lı pretermelerde mortalite oranını duktus arteriyozus kapandıktan sonra %11,2; PDA'sı kapamayan hastalarda ise %70,7 olarak saptamışlardır (120). Nekrotizanenterokolit ve böbrek fonksiyonlarında bozulma, PVL sık rastlanan komplikasyonlardandır (150,151). Bronkopulmoner displazi etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. PDA'nın akut pulmoner etkileri pulmoner ödem, akciğer mekaniğinde kötüleşme, hipoksemi ve hiperkapni ile gaz alışverişinde bozukluk; sonraki dönemlerde ise yüksek kan akımına bağlı endotel kapillerde hasarın inflamatuvar kaskadı tetiklemesi ile oksijenizasyonda kötüleşmedir. Bu getirilerle daha uzun ve agresif mekanik ventilasyon BPD riski ile açıklanır (52). Başlangıçta hafif bir RDS'si olan fakat apne ya da zayıf soluma gayreti nedeniyle düşük oksijen ve düşük basınçlarda ventilatör tedavi gereksinimi uzayan, zaman içinde ventilatör parametrelerinde artış gerektiren ilerleyici akciğer fonksiyon bozukluğu ve solunum yetmezliği bulguları gösteren yeni BPD'deki bu bozulma sıklıkla bakteriyel enfeksiyon ve persistan PDA ile tetiklenir. Akciğer grafisinde genellikle hafif bulgular, persistan diffüz opasifikasyonlar gösterir (152). Bronkopulmoner displazi patogenezinde major rol oynayan enflamatuvar cevap doğumdan önce veya sonra kazanılmış sistemik veya pulmoner enfeksiyonların yanı sıra aşırı tidal volümle ventilasyon, serbest oksijen radikalleri veya PDA'ya bağlı artmış kan akımıyla tetiklenebilir (152).

Terek ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada PDA'lı vakalarında bronkopulmoner displazi görülme sıklığının ( $P = 0.003$ ) anlamlı olarak arttığını rapor etmişlerdir (148).

Bizim çalışmamızda vakalarımızda gelişen komplikasyonlar sıklık açısından incelendiğinde en sık görülen solunum sıkıntısına bağlı gelişen beslenme intoleransıdır. Diğerleri sıklık sırasına göre; mekanik ventilatör ihtiyacı, konjestif kalp yetmezliği, bronkopulmoner displazi, intraventriküler kanama ve renal yetmezlik şeklinde saptandı. Çalışmamızda PDA'lı hastalarda, tedavi öncesi veya sonrası NEK'li vaka

saptanmamıştır.Çalışmamızda PDA'lı olgularımızın (%7) sinde BPD saptanmıştır.

Bu ciddi komplikasyonlar nedeni ile prematüre doğan bebeklerde hemodinamik anlamlı PDA erken tanı ve tedavisi önemlidir. PDA tanısı için altın standart, bir yatak başı tanı prosedürü olarak giderek daha da önem kazanan ve hem kardiyologlar hem de yenidoğan uzmanları tarafından yapılan bir işlem olan ekokardiyografidir (14,152). Fakat ne yazık ki, ekokardiyografi çekmek için gerekli olan yeterli ekipman ve tecrübeli eleman sıkıntısı hala sorun teşkil etmektedir.

Bununla birlikte her ne kadar, preterm infantlarda PDA rölatif olarak yaygın olsa da, onun varlığı, her zaman klinik hemodinamik olarak anlamlı olacağı veya müdahale gerektirecek düzeyde olacağı anlamına gelmemektedir. PDA'nın klinik bulguları, yaşamın ilk 2-3 günü boyunca araştırılmalı ve bu yenidoğan uzmanları için rutin bir işlem olmalıdır. Hemodinamik olarak anlamlı olan PDA'nın erken teşhisi ve hedefe yönelik müdahale, neonatal sonuçları ve eşlik eden morbiditeleri önemli ölçüde düzeltebilir (8). Bununla birlikte, hemodinamik olarak anlamlı olan bir PDA için geçerli olan klinik tanımlama ve kriterler üzerinde sağlanmış bir konsensus henüz bulunmamaktadır. Hemodinamik anlamlı PDA, ekokardiyografik bulguları çalışmalarda farklı tanımlanmaktadır. Duktus çapı 1.5 mm'den büyük olması, LA/AO oranının 1.4'den büyük olması, sol sağ şantın var olması ile tanınır. Ancak bazı çalışmalarda LA/AO oranı 1.5 veya 1.3 olarak kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda, hemodinamik anlamlı PDA, duktus çapının 1.5 mm'den, LA/AO oranının 1.4'den büyük olması olarak kabul edildi ve bu durumda tedavi başlandı.

PDA'lı hastalarda PA AC grafisindeki daha spesifik olan bulguları, kardiak apekse doğru belirginleşen bir meyil oluşturan sol ventrikül ve sol atrium genişlemesidir. Hirschklau ve ark.larının yaptıkları çalışmada 30 PDA'sı olan bebeğin duktus büyüklüğü için EKO yapılmış olup 7 hasta hariç sol atrial boyutların artmış olduğu gösterilmiştir (153).

Lateral görüntülemelerde sol ana bronkusun posterior yerleşimi gibi PDA ile ilişkili olarak sol atriumun, grafide görülen genişlemiş gölgesi PDA'lı infantlarda tespit edilen bir bulgudur (22). Yenidoğan yoğun bakım servisinde, respiratuvar semptomları olan preterm infantlarda ve ventile edilen her infantta yaşamın ilk haftası boyunca göğüs grafileri rutin olarak çekilmektedir. CA'nın ölçümleri; farklı hekimler tarafından tutarlı olarak doğru ölçüldüğünü gözlemlediğimiz kolay, reproduktif ve rölatif olarak kesin sonuçlar veren bir işlemdir. Bu nedenle, göğüs grafisi üzerinde ölçülen KA değeri, bu infantlarda PDA tanısı için tarafsız klinik diagnostik ve kolay ulaşılabilen bir araçtır.

Sperandio ve ark. (6), ventile preterm infantlarda klinik olarak anlamlı bir PDA'nın tanısı için dört kriter belirlemiştir. Ventilatör ayarlarındaki açıklanamayan kötüleşmeler,

sistolik veya sürekli bir üfürüm, geniş kan basıncı amplitüdü veya düşük kan basıncı, ve kardiyak büyüme, göğüs grafisinde görülen artmış pulmoner vaskülarite yada pulmoner ödem olarak belirtilmiştir. Bu kriterleri sağlayan durumlarda tanıyı doğrulamak için ekokardiyografi yapılmıştır. Diğer araştırmacılar ise aynı kriterlerin farklı kombinasyonlarını kullanmışlardır (4,157). Aslında PDA'nın, fizik muayene ve PAAC grafisi gibi basit ve hazır bulunabilir olan araçlarla konulan klinik tanısı, preterm infantlardaki PDA takibinin önemli bir parçasıdır.

Hiçbir klinik bulgu (sistolik üfürüm, sıçrayıcı tarzda nabız ya da artmış olan nabız basıncı) olmadan var olan herhangi bir soldan-sağa kan şantı, büyük olasılıkla klinik olarak anlamlı değildir yada sol atriyumun ve karina açısının genişlemesine sebep olacak kadar önemli şiddette değildir. Bu nedenle, bu limitasyonlara karşın, genişlemiş bir karina açısı ile kombine olarak yapılan klinik gözlemler PDA tanısının konulmasında bize değerli bilgiler sunabilir.

Tzipora ve ark.nın yapmış oldukları çalışmada; PDA grubunda anlamlı derecede bir karina açısı genişlemesi mevcut olduğu, bu grupta Çeyrek Değer Genişliği (IQR) 97-107 °, median değeri 101° ve ortalama değeri 99.9 ° ( $\pm 12.1$  °) iken, PDA olmayan grupta bu değerler sırasıyla 62.3-81.3 °, 69.5 ° ve 72.9 ° ( $\pm 15.7$  °) olarak saptanıp istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ( $P < 0.001$ ) (99). Bizim çalışmamızda benzer şekilde her iki grup karşılaştırıldığında; PDA grubunda anlamlı derecede bir karina açısı (KA2) genişlemesi mevcuttu; bu grupta çeyrek değer genişliği (IQR) 69-108 °, ortanca değer (median) 89° ve ortalama değer (mean) 87.26 ° ( $\pm 7.01$  °) iken kontrol grubunda bu değerler sırasıyla 57-89°, 66.5 ° ve 67.4° ( $\pm 7.33$ °) idi ( $P < 0.001$ ).

Biz ayrıca, PDA rezolüsyonundan sonra KA'da meydana gelen değişiklikleri de inceledik. PDA'lı gruptaki KA, tedaviden sonraki 12. ve 37. günler arasında tekrar ölçüldü ve PDA kapanması ekokardiyografi ile teyit edildi. DA'nın patent durumdayken ölçülen 87.2 ° ( $\pm 7$  °) değeri ile karşılaştırıldığında, KA'nın 74.7 ° ( $\pm 6.4$  °) değerine gerilediği görüldü ( $P < 0.001$ ). DA'nın kapanması ve bunun ekokardiyografi ile doğrulanmasından sonra karina açısının küçülmesinin bir göstergesi olan karina açısı ölçüleri kullanılarak, PDA grubu aynı zamanda kendi kontrol grubu olarak görev görmüş oldu. Tzipora ve ark.nın yapmış oldukları çalışmada PDA'lı grupta karina açısı, tedaviden sonraki kapanmadan sonra tekrar ölçülmüş ve bu açının anlamlı derecede küçüldüğünü onlar da çalışmamıza benzer şekilde [9.9° ( $\pm 12.1$ °)'a karşın 62.3° ( $\pm 10.8$ °) ( $P < 0.001$ )] olarak saptamışlar (99). Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitemize kabulünde PDA'sı olmayan olgularımızın karina açısı değerleri ölçüldü. Ölçülen karina açısı değeri PDA ortaya çıktıktan sonra ölçülen karina açısı değerleri ile karşılaştırıldı (72,2  $\pm$  (4.9 °)'e karşın 87.2° ( $\pm 7$ °) ( $P < 0.001$ )). Biz artmış olan KA değeri ile



PDA'nın ortaya çıkışı arasında anlamlı ve pozitif bir ilişki tespit ettik.

Elde ettiğimiz mevcut bulgular göstermektedir ki, preterm infantlarda göğüs grafisinde KA genişlemesi şeklinde görülen sol bronkusun belirgin olarak posteriyor yerleşimi, PDA varlığına işaret etmektedir. Biz, olası bir PDA varlığının göğüs grafisinde KA genişlemesi şeklinde ortaya çıkma ihtimalinin arttığını ortaya koyduk. Tzipora ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada da CA genişlemesinin PDA varlığına işaret ettiği saptanmıştır (99). Coople ve ark.nın 1986-1990 yılları arasında 500 erişkin hastada yapmış oldukları çalışmada, sağlıklı erişkinlerde subkarinal açığı ortalama  $79.7^\circ$  (aralık  $37^\circ -105^\circ$ ) olarak saptamışlar ; normal subkarinal açının yaş ve cinsiyetten bağımsız olduğunu belirtmişlerdir. Haskin ve ark.nın 100 erişkin hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada trakeal açı için ortalama değeri  $60,8^\circ$  olarak kabul etmiş olup, yaş ve cinsiyetle ilişkili olmadığını; subkarinal kitleler, lobar kollaps, sol atrial genişleme, kardiyomegali veya perikardiyal efüzyon gibi durumlarda da karina açısının artmış değerde olacağını belirtmişlerdir. Alavi ve ark.nın 1-6 yaş arası 29 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada bifurkasyon açısını  $y = (71.915 -0.71 \times \text{yaş})$  olarak formülize etmişlerdir (10). Le Roux ve ark.nın köpekler üzerinde yaptıkları çalışmada, atrial miksoma nedeniyle sol atriumu genişlemiş olanlarda trakeal bifurkasyon açısının arttığını saptamışlardır (154). Karabulut ve ark. nın yetişkin yaş grubunda yaptıkları çalışmada ise artmış subkarinal açının; sol atriumda genişleme, kadın cinsiyet, obezite ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Sol atrium boyutları normal olanlarda  $69^\circ \pm 14$  (Aralık  $34^\circ -105^\circ$ ) ve sol atrium boyutları geniş olanlarda  $79^\circ \pm 15$  (Aralık  $40^\circ -107^\circ$ ) olarak saptanmıştır (11). Taşkın ve ark.nın erişkinlerde yapmış oldukları bir diğer çalışmada ise artmış trakeal karina açısının sol atrial genişleme ile ilişkili olduğunu bildirilmişler ve sol atrium çapı 5.0 cm'den daha büyük olduğunda tahmin edilebilir karina açısının  $100^\circ$  veya daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (155).

Ramakrishnan ve ark.ları ise PDA tanısı izleminde brain tipi natriüretik faktör kullanımını önermiş olup, 25-34 hafta arası 100 pretermde yapılan çalışmada sol atrium genişliği ile BNP arasında korelasyon tespit etmişlerdir. (2850 pmol/Lüzeri değerler için %89 özgüllük, %90 duyarlılık) (156).

Çalışmamızda henüz tedavi ve değerlendirmeleri tamamlanmadan kaybedilen immatür 5 hasta ve retrospektif yapılan çalışmalarda tedavi sonrası kontrolde ekokardiyografi çekilmesi planlanan ve verilerine ulaşılamayan 5 infant da değerlendirme dışı bırakılırsa, oral ibuprofen ile hastaların tümünde duktus kapanmıştır. Olguların tedavi öncesinde ve sonrasında serum BUN, kreatinin, total bilirubin ve trombosit değerlerine bakıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Son dönemlerdeki literatür verileri de göz önüne

alındığında ibuprofen tedavisinin preterm yeni doğanlardaki PDA'nın ilaçla kapatılmasında güvenle kullanılabilir, yan etkisi az ve etkili bir uygulama olduğu söylenebilir. Hemodinamik anlamlı olmayan PDA ise spontan kapanabileceğinden tedavi seçiminde bireysel değerlendirme uygundur. İndometazin ile yapılmış çalışmalar, preterm yeni doğanlarda PDA'nın medikal tedavi ile başarıyla kapatılabileceğini ve cerrahi gerekliliğini önemli ölçüde azaltacağını göstermiş olmakla birlikte; bu çalışmalarda indometazinin oligüri, anüri ve geçici akut böbrek yetmezliği gibi renal ve önemli serebral vazokonstriksiyon, serebral perfüzyon değişiklikleri gibi ciddi serebral yan etkileri olabileceği gösterilmiştir (124,130,131). İndometazin tedavisi ile uzun vadeli izlem ve nöro gelişimsel sonuçları üzerine elimizde yeterli veri bulunmamaktadır.

Medikal tedavi seçeneklerinden biri olan indometazinin de vazokonstrüktör etkisi olması nedeniyle NEK gelişiminde risk faktörü olması ibuprofen tedavisini ön plana çıkarmıştır. Cochranereview 2010'da (157) PDA'nın medikal tedavisinde ibuprofen kullanımının NEK oluşum riskini azalttığını bildirmiştir. Kervancioğlu ve ark. (158) tekrarlayan ibuprofen tedavisi sonrasında hiçbir hastada NEK gelişmediğini bildirmişlerdir. Uraş ve ark. (147) klinik ve hemodinamik anlamlı PDA saptanıp tekrarlanan ibuprofen tedavisi alan 27 (%69) hastadan sadece ikisinde (%5) evre 1 (şüpheli) NEK vakası rapor etmişlerdir. İndometazinin preterm yeni doğanlardaki PDA'ların kapatılmasındaki başarısı görüldükten sonra ibuprofen ile de benzer çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. İntravenöz ibuprofeninde preterm yeni doğanlarda PDA'nın küratif tedavisinde ve profilaksisinde indometazin kadar etkili olduğu, ayrıca renal yan etkilerinin önemli derecede az olduğu, hatta bu hastalarda görülme eğilimi fazla olan serebral intraventriküler kanama insidansını da azalttığı bildirilmektedir (159,160). 2003'de yapılan bir çalışmada gebelik yaşı otuz beş haftanın altında olan ve doğum sonrası ilk 10 gün içinde, semptomatik PDA'sıbulunan yenidoğanlarda intravenöz indometazin ve oral ibuprofenin etkinlikleri ve yan etkileri karşılaştırılmış, PDA'nın kapanması üzerindeki etkinliklerinin benzer olduğu, indometazin alan grupta görülen nekrotizanenterokolit ve renal toksisite riskinin ibuprofen ile çok azaldığı saptanmıştır (128). Yine 2003'de yayınlanan başka bir çalışmada preterm yeni doğanlardaki semptomatik PDA'ların kapatılmasında ibuprofenin %84.4, indometazinin %80.6 oranında başarılı olduğu, ibuprofen kullanılan hastalarda indometazin kullanılanlara göre kreatinin klirensinin ve idrar çıkışının daha fazla, serum kreatinin ve BUN değerlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (127).İsrail'de 2003'de yapılan bir çalışmada RDS olan PDA'lı preterm bebeklerde oral ibuprofen verilmiş, bir olgu dışında tüm hastalarda duktusun kapandığı (%95.5) görülmüştür. Duktusu kapanmayan olguda ise şant klinik önemi olmayacak miktarda

kalmış, hiçbir hastada cerrahi ligasyon gerekliliği olmadığı bildirilmiştir (158).

2010 yılında Ohlsson ve ark.nın 509 hasta ile yapmış oldukları çalışmada ise ibuprofen ve indometazin etkinliği karşılaştırılmış olup, mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır. İbuprofen ile tedavi edilenlerde oligüri riskinde azalma olmakla beraber ibuprofen verilen hastalarda kronik akciğer hastalığı gelişiminde artış saptanmıştır. Profilaktik ibuprofen kullanılan 3 hastada pulmoner hipertansiyon gelişmiştir (161). Ohlsson ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı bir diğer çalışmada ibuprofen profilaktik kullanımı için daha ileri çalışmalar önerilmektedir (162).

Preterm bebeklerde PDA birçok kısa ve uzun dönem komplikasyonlardan kaynaklanmaktadır. Profilaktik, erken semptomatik, geç semptomatik tedavi yaklaşımları açısından tedavisi halen tartışma konusu olup; hastaya göre değerlendirme önerilmektedir. Pretermelerde gelişen komplikasyonlar açısından PDA'nın erken tanısı ve tedavisi önemlidir. Tanıda altın standart ekokardiyografi olmasına rağmen, ekokardiyografi çekme imkanının mümkün olmadığı durumlarda, düz bir göğüs grafisi üzerinde gösterilen ve iki ana bronş arasındaki açının genişlemesi ile karakterize olan sol ana bronkusun hatalı yerleşiminin klinik PDA'nın erken tanısı için kesin bilgiler sunduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda PDA için karina açısı cutoff değeri 73.5 °olup, % 97sensitivite, %55 spesifitesi mevcuttur. Biz, olası bir PDA varlığının göğüs grafisinde KA genişlemesi şeklinde ortaya çıkma ihtimalinin arttığını ortaya koyduk. Benzer şekilde, KA'nın73.5°den daha dar olması %93 NPD ihtimali ile PDA tanısını ekarte etmektedir.

## SONUÇLAR

- 1- PDA'sı olan ve PDA'sı olmayan hastaların yapılan karşılaştırılmasında; gestasyonel yaş, doğum kiloları, kalp tepe atımı, sistolik arteriyel basınç, diastolik arteriyel basınç, solunum sayısı ve oksijen saturasyonu açısından anlamlı bir fark saptanmadı
- 2- Her iki grup karşılaştırıldığında; PDA grubunda anlamlı derecede bir Karina Açısı (KA2) genişlemesi mevcuttu, bu grupta çeyrek değer genişliği (IQR) 69-108 °, ortanca değer (median) 89 ° ve ortalama değer (mean) 87.26 ° ( $\pm$  7.01 °) iken kontrol grubunda bu değerler sırasıyla 57-89 °, 66,5 ° ve 67.4 ° ( $\pm$  7.33 °) idi ( $P < 0.001$ )
- 3- Biz, preterm infantlarda PDA tanısı koymak için klinik bir cut-off noktası olarak kullanılabilecek olan açı değerini belirlemek amacıyla ROC analizini kullandık, ve bunlardan spesifite, sensitivite ve pozitif (PPV) ya da negatif prediktif değerlerin (NPV) en iyi kombinasyonu olanını tercih ettik. Cut-off noktası 73,5 ° olarak kabul edildiğinde, en yüksek sensitivite (%97) ve spesifite (%55) değerini ifade etmektedir. Pozitif prediktif değer (%65), negatif prediktif değer (%93), testin güvenilirliği (%71) olarak saptandı. Biz, artmış olan KA değeri ile PDA'nın ortaya çıkışı arasında anlamlı ve pozitif bir ilişki tespit ettik ( $P < 0.01$ ).
- 4- Mevcut olan PDA açılmadan önce ve PDA rezolüsyonundan sonrada karina açısında meydana gelen değişiklik anlamlı olarak değerlendirildi. PDA yokken olan karina açısı (KA1) çeyrek değer genişliği (IQR) 58-85 °, ortanca değer (median) 73 ° ve ortalama değer (mean) 72,2 ° ( $\pm$  4.9 °), PDA saptandığında çeyrek değer genişliği (IQR) 69-108 °, ortanca değer (median) 89 ° ve ortalama değer (mean) 87.2 ° ( $\pm$  7.01 °) , PDA kapandığında bu değerler sırasıyla 63-88 °, 74.5 ° ve 74.7° ( $\pm$  6.4 °) idi ( $P < 0.001$ ). Biz çalışmamızda KA1 ve KA2; KA2 ve KA3 değerleri arasında anlamlı fark tespit ettik ( $P < 0.001$ ).
- 5- PDA'lı vakalarımızda gelişen komplikasyonlar sıklık açısından incelendiğinde en sık görülen beslenme intoleransıdır. Diğerleri sıklık sırasına göre; mekanik ventilatör ihtiyacı, konjestif kalp yetmezliği, bronkopulmoner displazi, intraventriküler kanama ve renal yetmezlik şeklinde saptandı.
- 6- Çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında serum BUN, kreatinin, total bilirubin ve trombosit değerlerine bakıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

7- Tanıda altın standart ekokardiyografi olmasına rağmen, ekokardiyografi çekme imkanının mümkün olmadığı durumlarda, düz bir göğüs grafisi üzerinde gösterilen ve iki ana bronş arasındaki açının genişlemesi ile karakterize olan sol ana bronkusun hatalı yerleşiminin klinik PDA'nın erken tanısı için kesin bilgiler sunduğu görülmüştür.

## REFERANSLAR

1. Hermes-DeSantis ER, Clyman RI: Patent ductus arteriosus pathophysiology and management. *J Perinatol* 2006; 26: S14-S23.
2. Cotton RB, Stahlman MT, Bender HW, Graham. Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. *J Pediatr* 1978; 93: 647-651.
3. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Devlet Planlama Teşkilatı ve Avrupa Birliği, 2009, Ankara, Türkiye.
4. Evans N, Malcolm G, Osborn D et al: Diagnosis of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Neoreviews* 2004; 5: e86-e97.
5. Iyer P, Evans N: Re-evaluation of the left atrial to aortic root ratio as a marker of patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994; 70: F112–F117.
6. Sperandio M, Beedgen B, Feneberg R, et al: Effectiveness and side effects of an escalating, stepwise approach to indomethacin treatment for symptomatic patent ductus arteriosus in premature infants below 33 weeks of gestation. *Pediatrics* 2005; 116: 1361–1366.
7. Skinner J: Diagnosis of patent ductus arteriosus. *Semin Neonatol* 2001; 6: 49–61.15.
8. Teixeira LS, McNamara PJ: Enhanced intensive care for the neonatal ductus arteriosus. *Acta Paediatr* 2006; 95: 394–403.
9. Swischuk LE: *Imaging of the Newborn Infant and Young Child*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997, pp 234–236.
10. Haskin PH, Goodman LR: Normal tracheal bifurcation angle: a reassessment. *AJR Am J Roentgenol* 1982; 139: 879–882.
11. Karabulut N: CT assessment of tracheal carinal angle and its determinants. *Br J Radiol* 2005; 78: 787–790.
12. Murray JG, Brown AL, Anagnostou EA, et al: Widening of the tracheal bifurcation on chest radiographs: value as a sign of left atrial enlargement. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164: 1089–1092.
13. Stewart GC, Nohria A: *Images in clinical medicine*. Giant left atrium. *N Engl J Med* 2008; 358: 2050.

14. Chiruvolu A, Punjwani P, Ramaciotti C: Clinical and echocardiographic diagnosis of patent ductus arteriosus in premature neonates. *Early Hum Dev* 2009; 85: 147-149.
15. Yenidoğan Hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T (ed). *Pediatrici* (3.baskı).İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd, 2000: 295-444.
16. Stoll BJ, Kliegman RM. The Fetus and the Neonatal Infant. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (edts) *Nelson Textbook of Pediatrics* (17th ed) W.B. Saunders Company Philadelphia London New York St Louis Sydney Toronto 519-640.
17. Dağoğlu T. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji'de Prematürite*, s.123-9, Güneş Tıp Kitapevi, Ankara, 2004.
18. Yurdakök M. Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerin Taburcu Olduktan Sonra İzlemi. *Katkı Pediatrici Dergisi* 2003; 25: 71-115.
19. Dağoğlu T, Ovalı F. *Neonatoloji 2.Baskı*, Nobel Tıp kitapevleri, İstanbul,2007. *Pediatrics*, 1-5: 112-114, 1999.tez 1; 1.
20. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanatoff AA, Kilpatrick S, Lacoric M, et all. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics*, 2002; 110: 143-151.
21. Türk Neonatoloji Derneği Çok Merkezli Çalışma Grubu. Türkiye'de perinatal mortalite-1999. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni*, 3: 8-12, 2001.
22. Hock M.,Fanaroff AA., Outcomes of children of extremely low birtweight and gestational age in the 1990's. *Seminars in neonatology*, 2000; 5: 89-106.
23. Pantou K, Droguia A, Krallis N, Hotoura E, Papassava M, Andronikou S. Perinatal and neonatal mortality in Northwest Greece (1996-2004). *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23: 1237-1243.
24. Chanvitan P, Ruangnapa K, Janjindamai W, Disaneevate S. Outcomes of very low birth weight infants in Songklanagarind Hospital. *J Med Assoc Thai* 2010; 93: 191-198.
25. Al-Ani ZR, Al-Hiali SJ, Al-Mashhadani WS. Perinatal mortality rate in Al-Ramadi Maternity and Children's Hospital, Western Iraq. *Saudi Med J* 2009; 30: 1296-1300.
26. Yasmin S, Osrin D, Paul E, Costello A. Neonatal mortality of low birt weight infants in Bangladesh. *Bull World Health Organ* 2001; 79: 608-614.
27. Kuti O, Owa JA. Gestational age-spesific neonatal mortality among preterm

- singleton births in a Nigerian tertiary institution. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 80: 319-320.
28. Yurdakök M, Erdem G, Türk Neonatoloji Derneği Neonatoloji; intrauterin büyüme bozuklukları s.132-143, 2004.
  29. Alpay H. Prematürede Sıvı Elektrolit Dengesi “Yenidoğan Döneminde Konvansiyonel Mekanik Ventilasyon” (Ed. Özek E.), Tayf Ofset 2002; 169-176.
  30. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2009; 18: 313-20.
  31. Robin K, Ohls and Robert D. Christensen. Physiological anemia of infants. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (edts) *Nelson Textbook of Pediatrics* (17th ed) W.B. Saunders Company Philadelphia London New York St Louis Sydney Toronto 1610-1611.
  32. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycemia. *Br Med J* 1988; 297: 1304-8.
  33. Heinrichs C. Hypoglycemia in children. *Rev Med Brux* 1997; 18: 339-346.
  34. Koç H. Karbonhidrat Homeostazı. Yurdakök M, Erdem G (eds). *Neonatoloji*. 2.Baskı. Alp Ofset I. 2004. 283-293.
  35. Cowett RM, Loughhead JL. Neonatal glucose metabolism: differential diagnoses, evaluation, and treatment of hypoglycemia. *Neonatal Netw* 2002; 21: 9-19.
  36. Aslan, Dinc H MR findings of neonatal hypoglycemia *AJNR AM Neuroradiol* 1997;18 994-995.
  37. Tekinalp G, Can G, İnce Z. Prematürite sorunları bakım izlem ilkeleri. *Türkiye milli pediatri derneği Temel Pediatri* 2010; 471-508.
  38. Aynsley-Green, A. Soltesz, G. Metabolic and endocrine disorders. Disorders of blood glucose homeostasis in the neonate (part 1). In: Robertson NRC (ed).
  39. Lilien, L. D. Rosenfield, R. L. Baccaro, M. Pildes, R. S. Hyperglycemia in stressed small premature neonates. *J Pediatr*. 1979; 94: 454-459.
  40. Rigo, J. Curtis, M. D. Disorders of calcium, phosphorus, and magnesium metabolism. Fanaroff, A. A. Martin, R. J. Walsh, M. C. (eds). *Neonatal-Perinatal Medicine* (8th ed) Mosby Elsevier, Philadelphia, 1491-1523, 2006.
  41. Berseth CL, Abrams SA. Osteopenia of Prematurity In: Taeusch HW, Ballard RA (eds). *Avery’s Diseases of the Newborn*. Seventh edition. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 970-975.



42. Backström MC, Kouri T, Kuusela A-L, et al. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase and serum inorganic phosphate in metabolic bone disease of prematurity. *Acta Paediatr* 2000; 89: 867-873.
43. Fewtrell MS, Cole TJ, Bishop NJ, et al. Neonatal factors predicting childhood height in preterm infants: Evidence for a persisting effect of early metabolic bone disease? *J pediatr* 2000; 137: 668-673.
44. Fewtrell MS, Prentice A, Cole TJ, Lucas A. Effects of growth during infancy and childhood on bone mineralisation and turnover in preterm children aged 8-12 years. *Acta Paediatr* 2000; 89: 148-153.
45. WHO thermal control of the newborn: a practice guide. (Maternal Health and Safe Motherhood Programme) Geneva; WHO, 1993: 15-31.
46. Hazan J, Maag U, Chessex P. Association between hypothermia and mortality rate of premature infants: Revisited. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 111-2.
47. Kennedy N, Gondwe L, Morley DC. Temperature monitoring with thermospots in Malawi. *Lancet* 2000; 355: 1364-1366.
48. Davis P. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD2272, 2001.
49. Clark RH, Slutsky AS, Gerstmann DR. Lung protective strategies of ventilation in the neonate: what are they? *Pediatrics*, 1-5: 112-114, 1999.
50. Bancalari EH. Neonatal Chronic Lung Disease. *Neonatal-Perinatal Medicine*. 7th Ed. Fanaroff AA, Martin RJ (Eds). Mosby, St. Louis, 2002.s.1057-1070.
51. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease: Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967; 276:357-368.
52. Bancalari E, Claire N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Seminars in Neonatology* 2003; 8: 63-71.
53. Lal MK, Manktelow BN, Draper ES, Field DJ. Chronic Lung Disease of Prematurity and Intrauterine Growth Retardation: A Population-Based Study *Pediatrics* 2003; 111: 483-487.
54. Davis MJ, Rosenfeld WN. Chronic Lung Disease. In: *Neonatology Pathophysiology and management of the Newborn*. 5th Ed. Avery GB, Fletcher AM, Macdonald MG (Eds). Lippincott Williams and Wilkins,

- Philadelphia, 1999;509-531.
55. Greenough A. Chronic Lung Disease. In: Neonatal Respiratory Disorders. 1st Ed. Greenough A, Milner AD, Robertson NRC. (Eds). Arnold, The Hodder Headline Group, London, 1996; 393-425.
  56. Northway WH. BPD: Thirty three years later. Pediatric pulmonology, spp 2001; 23: 5-7.
  57. Horbar JD, Wright LL, Soll RF et al. A multicenter randomized trial comparing two surfactants for the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. J Pediatr 1993; 123: 757-66.
  58. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. JAMA 1995; 273: 413-418.
  59. Stoll, J.B. Gordon, T. Korones, S.B. Shankaran. Early onset sepsis in very low birth weight neonates: A report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. J. Pediatr. 1996; 129: 72-80.
  60. Horbar JD, Wright LL, Soll RF, et al. A multicenter randomized trial comparing two surfactants for the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. J Pediatr 1993; 123: 757-766.
  61. Aslan S. Prematüre Retinopatisi. Türkiye Klinikleri Fetal ve Neonatal Tıp Özel Sayısı 2004; 2: 382-386.
  62. Kim T, Sohn J, Pi S, Yoon YH. Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity. Paediatr Perinat Epidemiol 2004; 18: 130-134.
  63. Kinsey VE, Arnold HJ, Kalina RE et al. PaO<sub>2</sub> levels and retrolental fibroplasia: a report of cooperative study. Pediatrics 1997; 60: 655-668.
  64. Quinn, G.E. Retinopathy of prematurity. "Avery's Diseases of the Newborn" (Ed. Taeusch, H.W. ve Ballard R.A)'da, Seventh Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia-U.S.A, 1998; 1329-1342.
  65. Stuart W, Teplin M.D. Margaret Burchinal PH d. Neurodevelopmental, health and growth status age 6 years of children with birth weights less than 1000 grams. Pediatrics 1991; 118: 768 776.
  66. Şener EC. Prematüre retinopatisi. "Neonataloji" (Ed. Yurdakök M. Erdem G.),

Türk Neonatoloji Derneği, ANKARA, 2004; 871-875.

67. Finegold, J.G. Mizrahi, E.M. Lee, R.T. The newborn nervous system “Avery’s Diseases of the newborn” (Ed. Taeusch, H.W. ve Ballard R.A.)’da, Seventh Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia-U.S.A, 1998; 839-891.
68. Volpe JJ. Brain injury in the premature infant: a review of clinical aspects, neuropathology, and pathogenesis. *Semin Pediatr Neurol* 1998; 5: 135-151.
69. Ment, L.R. Vohr, B. Allan, W. Westerveld, M. Sparrow, S.S. Schneider, K.C. Katz, K.H. Duncan, C.C. Makuch, R.W. Outcome of children in the indomethacin hemorrhage prevention trial. *Pediatrics*. 2000; 105: 458-491.
70. Calder AL, Kirker JA, Neutze JM, Starling MB. Pathology of the ductus arteriosus treated with prostaglandins: Comparisons with untreated cases. *Pediatr Cardiol*; 1984, 5: 85 - 92.
71. Bernstein D. Developmental biology of cardiovascular system. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds) *Nelson Textbook of Pediatrics*(17th ed) W.B. Saunders Company Philadelphia London New York St Louis Sydney Toronto 1475-1511.
72. Guyton AC, Hall JE. Fetal ve neonatal fizyoloji. *Tıbbi Fizyoloji* (Ed. Guyton AC, Hall JE. Çeviri Ed. Çavuşoğlu H), 19. baskı (Türkçe), Nobel Kitapevi, İstanbul, 1047-1056.
73. Bouayad A, Kajino H, Waleh N, Fouron JC, Andelfinger G, et al. Characterization of PGE2 receptors in fetal and newborn lamb ductus arteriosus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H2342–H2349.
74. Moore P, Brook MM, Heymann MA. Patent ductus arteriosus and aortopulmonary window. In: Allen HD, Clark EB, Gutgesell HP, Driscoll DJ, eds. *Moss and c Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents*. Lippincott Williams and Wilkins; Philadelphia: 2008, 683 - 699.
75. Clyman RI. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. *Biol Neonate* 2006; 89: 330–335.
76. Bouayad A, Kajino H, Waleh N, Fouron JC, Andelfinger G, et al. Characterization of PGE2 receptors in fetal and newborn lamb ductus arteriosus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H2342–H2349.
77. Michelakis E, Rebeyka I, Bateson J, Olley P, Puttagunta L, et al. Voltage-gated potassium channels in human ductus arteriosus. *Lancet* 2000; 356: 134–137.
78. Silver MM, Freedom RM, Silver MD, Olley PM. The morphology of the

human newborn ductus arteriosus: a reappraisal of its structure and closure with special reference to prostaglandin E1 therapy. 1981; 12: 1123-1136. *Hum Pathol.* 1981; 12: 1123–1136.

79. Coceani F, Kelsey L, Ackerley C, Rabinovitch M, Gelboin H. Cytochrome P450 during ontogenic development: occurrence in the ductus arteriosus and other tissues. *Can J Physiol Pharmacol* 1994; 72: 217–226.
80. Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med.* 1994; 330: 1431–1438.
81. Levin M, McCurnin D, Seidner SR et al. Postnatal constriction, ATP depletion, and cell death in the mature and immature ductus arteriosus. *Am J Physiol* 2006; 290: R359–64.
82. Gibson GA- Persistence of the arterial duct and its diagnosis. *Edinb Med J;* 1900,8:1.
83. Graybial A, Strieder JW, Boyer NH. An attempt to obliterate the patent ductus arteriosus in a patient with subacute bacterial endocarditis. *Am Heart J;* 1938; 15: 621.
84. Porstmann W, Wierny L, Warnke H, Gerstberger G, Romaniuk PA. Catheter closure of patent ductus arteriosus, 62 cases treated without thoracotomy. *Radiol Clin North Am;* 1971, 9: 203-218.
85. Rashkind WJ, Causo CC. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus. *Pediatr. Cardiol;* 1979, 1: 3.
86. Powell ML. Patent ductus arteriosus in premature infants. *Med J Aust;* 1963, 2: 56.
87. De Cancq HE Jr. Repair of patent ductus arteriosus in a 1417 g infant. *Am J Dis Child;* 1963, 106: 402.
88. Giliberti P, Leonibus CD, Giordano L. The physiopathology of the patent ductus arteriosus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22: 6-9.
89. Reler MD, Rice MJ. Review of studies evaluating ductal patency in the premature infant. *J Pediatr* 1993; 122: S59-S62.
90. Giliberti P, Leonibus CD, Giordano L. The physiopathology of the patent ductus arteriosus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22: 6-9.
91. Moore P, Brook MM, Heymann MA. Patent ductus arteriosus. In: Allen HD, Clark EB, Gutgesell HP, Driscoll DJ, eds. *Moss and c Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents.* Lippincott Williams and Wilkins;

- Philadelphia: 2001, 652 - 669.
92. Chotigeat U, Jirapapa K, Layangkool T. A comparison of oral ibuprofen and intravenous indometacin for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Med Assoc Thai*, 2003; 86 Suppl 3: 563-569.
  93. Park MK. The pediatric cardiology pharmacopoeia. *Pediatric Cardiology for Practitioners* 2009; 115: 826-877.
  94. Koch J, Hensley G, Roy L et al: Prevalance of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *pediatrics* 2006; 117: 113-1121.
  95. Alzamora-Castro V, Battilana G, Abugattas R, et al. Patent ductus arteriosus and high altitude. *Am J Cardiol*; 1960, 5: 761-763.
  96. Dagle JM , Lepp NT , Cooper ME , Determination of genetic predisposition to patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics* 2009; 123: 1116-1123.
  97. Ergün Çil. Yenidoğan ve Prematürelerde Patent Duktus Arteriyozu Güncel *Pediatrici* 2006; 3: 69-71.
  98. Moss and Adams heart diseases in infants 2001; pp1226-1241.
  99. Tzipora S, Itai P, Elad J. Carina Angle Measurements for Diagnosis of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: *Neonatology* 2011; 99: 224–230.
  100. Atalay S, Saraçlar M, Özkutlu S. Duktus arteriosus açıklığı vakalarının iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmesi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1991; 19: 67-70.
  101. Valdes-Cruz LM, Cayre RO. Patent ductus arteriosus. In: *Echocardiographic Diagnosis of Congenital Heart Disease. An Embryologic and Anatomic Approach*. Philadelphia: Lippincott-Raven Pub: 1999; 489-495.
  102. Anderson RH, Baker EJ, Macartney FJ *pediatric kardiology* 2. Baskı 2002 pp813-1558.
  103. Krishenko A, Benson LN, Burrows P, et al. Angiographic classification of the isolated, persistently patent ductus arteriosus and implications for percutaneous catheter occlusion. *Am J Cardiol*; 1989, 63: 877-880.
  104. Treves S, Maltz DL, Adelstein SJ. Intracardiac shunts. In: Wagner HN, Cooke RE, eds. *Pediatric Nuclear Medicine*. Philadelphia: WB Saunders: 1974, 231-246.
  105. Kırallı K, Güler M, Dağlar B et al. Surgical repair in ruptured congenital sinus of Valsalva aneurysms: A 13-year experience. *J Heart Valve Dis*; 1999, 8: 424-

429.

106. Kırallı K, Erdoğan HB, Mansuroğlu et al. Konjenital VSD'nin cerrahi tedavisi: 15 yıllık deneyim. XVII. Ulusal Kardiyoloji Kongresi, İzmir, 2001.
107. Shankaran S, Johnson Y, Langer JC, Vohr BR, Fanaroff AA, Wright LL et al. Outcome of extremely low birthweight infants at highest risk: gestational age < or =24 weeks, birthweight < 750g and 1-minute Apgar < or =3. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 19: 1084-91.
108. Thompson AM, Bizzarro MJ. Necrotizing enterocolitis in newborns: pathogenesis, prevention and management. *Drugs* 2008;68: 1227-1238.
109. Lin PW, Nasr TR, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention. *Semin Perinatol* 2008; 32: 70-82.
110. Gomella T L. Neonatology. 5<sup>th</sup> Ed., USA : Appleton & Lange, 2004; 524-553.
111. Shah VA, Yeo CL, Ling YL, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34: 169-178.
112. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, Solimano A, Vincer M, Wright LL. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001; 344: 1966-1972.
113. Johnson DH, Rosenthal A, Nadas AS. A forty-year review of bacterial endocarditis in infancy and childhood. *Circulation* 1975; 51: 581-588.
114. Yanık A, Yetkin E, Şenen K, et al. Vegetation in pulmonary artery in a child with patent ductus arteriosus. *Arch Turkish Soc Cardiol*; 1999, 27: 429-430.
115. Lund JT, Jensen MB, Hjelms E. Aneurysm of the ductus arteriosus. A review of the literature and the surgical implications. *Eur J Cardiothoracic Surg*; 1991, 5: 566 -570.
116. Baden M, Kirks DR. Transient dilatation of the ductus arteriosus- the "ductus bump". *J Pediatr*; 1974, 84: 858 – 860.
117. Lund JT, Hansen D, Brocks V, Jensen MB, Jacobsen JR. Aneurysm of the ductus arteriosus in the neonate: Three case reports with a review of the literature. *Pediatr Cardiol*; 1992, 13: 222 - 226.
118. Falcone MW, Perloff JK, Roberts WC. Aneurysm of the nonpatent ductus arteriosus. *J Cardiol*; 1972 29: 422 - 426.

119. Heikkinen ES, Simila S, Laitinen J, Larmi T. Infantile aneurysm of the ductus arteriosus. Diagnosis, incidence, pathogenesis, and prognosis. *Acta Paediatr Scand*; 1974, 63: 241 – 248.
120. Day JRS, Walesby RK. A spontaneous ductal aneurysm presenting with left recurrent laryngeal nerve palsy. *Ann Thorac Surg*; 2001, 72: 608 - 609.
121. KC Sekar and KE Corff, Treatment of patent ductus arteriosus: indomethacin or ibuprofen?. *Journal of Perinatology* 2008; 28: S60–S62.
122. Ramesh Agarwal, Ashok K Deorari, Vinod K Paul. Prematüre Yenidoğan Patent Ductus Arteriosus. AIIMS-NICU protokolleri 2007 Ansari Nagar, Yeni Delhi -110.029.
123. Noori S, Mc Coy M, Friedlich P et al: Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants, *pediatrics* 2009; 123: e138-e144.
124. Gregoire N, Gualano V, Geneteau A, et al. Population pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers in very premature neonates. *J Clin Pharmacol*, 2004; 44: 1114-1124.
125. Coceani F, Olley PM, Bodach E. Lamb ductus arteriosus: effect of prostaglandin synthesis inhibitors on the muscle tone and the response to prostaglandin E2. *Prostaglandins* 1975; 9: 299–308.
126. Clyman RI, Ballard PL, Sniderman S, Ballard RA, Roth R, et al. Prenatal administration of betamethasone for prevention of patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1981; 98: 123–126.
127. PH, Chen JY, Su CM, et al. Comparison of ibuprofen and indometacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatr Intern*, 2003; 45: 665-670.
128. Chotigeat U, Jirapapa K, Layangkool T. A comparison of oral ibuprofen and intravenous indometacin for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Med Assoc Thai*, 2003; 86 Suppl 3: 563-569.
129. Heyman E, Morag I, Batash D, et al. Closure of patent ductus arteriosus with oral ibuprofen suspension in premature newborns: a pilot study. *Pediatrics*, 2003; 112: 354-358.
130. Ment LR, Duncan CC, Ehrenkranz RA, et al. Randomised low dose indomethacin trial for prevention of intraventricular haemorrhage in very low birth weight neonates. *J Pediatr*, 1988; 112: 948-955.

131. Speziale MV, Allen RG, Henderson CR, Barrington KJ, Finer NN. Effects of ibuprofen and indomethacin on the regional circulation in newborn piglets. *Biol Neonate*,1999; 76: 242-252.
132. VanOvermeire B, Follens I, Hartmann S, Creten WL, Van Acker KJ. Treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen. *Arch Dis Child*, 1997; 76: 179-184.
133. F. Coceani, E. White and E. Bodach. Age dependent changes in the response of the lamb ductus arteriosus to oxygen and ibuprofen. *Can J Physiol Pharmacol* 1979; 57: 825–831.
134. Patel J, Marks KA, Roberts I, Azzopardi D, Edwards AD. Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. *Lancet* 1995; 346: 255.
135. Aksü M, Özyürek AR, Dorak C, Parlar A, Kültürsay N. Prematüre bebeklerde patent duktus arteriyozusun tedavisinde enteral ibuprofen ve indometazin. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2001; 44: 56-60.
136. Lago P, Bettiol T, Salvadori S. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomised controlled trial. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 202- 207.
137. Gökmen T, Erdeve Ö, Altuğ N. Efficacy and Safety of Oral Versus Intravenous Ibuprofen in Very Low Birth Weight Preterm Infants with Patent Ductus Arteriosus. *J Pediatr* 2011; 158: 549-54
138. Patel HT, Cao QL, Rhodes J, et al. Longterm outcome of transcatheter closure of small to large patent ductus arteriosus. *Catheter Cardiovasc Interv*; 1999, 47: 457-461.
139. Narayanan Sankar M, Ckyman RI. Pharmacological closure of patent ductus arteriosus in the neonate. *Neo Rev* 2003; 8: 215-221.
140. Kajino H, Goldbarg S, Roman C. Vaso vasorum hypoperfusion is responsible for medial hypoxia and anatomic remodeling in the newborn lamb ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2002; 51: 228-235.
141. Reller, M.D, M. Ziegler, MJ. Rice, R. C. Solin, R.W. McDonald: Duration of ductal shunting in healthy preterm infants: An echocardiographic color flow Doppler study. *J Pediatr* 1988;112:441-446.
142. Koch J, Hensley G, Roy L, et al: Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1,000 grams or less. *Pediatrics* 2006; 117: 1113–1121.



143. Yu VYH. Patent ductus arteriosus in the preterm infant. *Early Hum Dev* 1993; 35: 1-14.
144. Rajadudai VS, Yu VYH. Intravenous indomethacin therapy in preterm neonates with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1991; 27: 370-375.
145. Fujiwara T, Macta H, Chida S. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980; 1: 55-59.
146. Taahushi Y, Horada K, Uida A, et al. Left ventricular preload reserve in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child*. 1994; 71: 118-122.
147. Uraş ve arkadaşları; Preterm Bebeklerde Patent Duktus Arteriyozusun Enteral ibuprofen ile Tedavisi. *Yeni Tıp Derigisi* 2007; 24: 164-167.
148. Terek D, Ayık F, Köroğlu Ö. Ligation of Patent Ductus Arteriosus in the Neonatal Intensive Care Unit *Ege pediatri bülteni* 2009, 16: 165-169.
149. Brown ER. increased risk of bronchopulmonary dysplasia in infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr* 1979; 95: 865-866.
150. ShortJand DB, Gibson NA, Levene MI: Patent ductus arteriosus and cerebral circulation in preterm infants. *Dev Med Child Neurol*, 1990; 32: 386-93.
151. Meyers RL, Alpan G, Lin E, et al. Patent ductus arteriosus, indomethacin and intestinal distension. Effects on intestinal blood flow and oxygen consumption. *Pediatr Res* 1991; 29: 659-665.
152. O'Rourke DJ, El-Khuffash A, Moody C, et al: Patent ductus arteriosus evaluation by serial echocardiography in preterm infants. *Acta Paediatr* 2008; 97: 574-578.
153. Hirschklau MJ, DiSessa TG, Higgins CB, Friedman WF. Echocardiographic diagnosis: pitfalls in the premature infant with a large patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1978; 92: 474-477.
154. Le Roux A, Nathalie R, Saelinger C. Value of tracheal bifurcation angle measurement as a radiographic sign of left atrial enlargement in dogs. Article first published online: 23 oct 2011.
155. Taskin V, Bates MC, Chillag SA. Tracheal carinal angle and left atrial size. Department of Medicine, West Virginia University Health Sciences Center, Charleston Division 25304. *Arch Intern Med* 1991; 151: 307.
156. Ramakrishnan S, Heung YM, Round J. Early N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurements predict clinically significant ductus arteriosus in preterm

- infants. Acta Paediatr 2009; 98: 1254-1259.
157. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2010; (4): CD003481.
158. Kervancıoğlu ve arkadaşları. Preterm Bebeklerde Patent Duktus Arteriyozus Tedavisinde Oral İbuprofenin Etkinliğinin ve Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi. Dicle Tıp Dergisi, 2005; 32: 3 (140-144) .
159. Akısü M, Özyürek AR, Dorak C, ParlarA, Kültürsay N. Prematüre bebeklerde patentduktus arteriozusun tedavisinde enteralibuprofen ve indometazin. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2001; 44: 56-60.
160. Tekşam Ö, Yiğit Ş, Karagöz T ve ark. Yenidoğan bebeklerde patent duktusarteriozusun tedavisinde oral ibuprofen ve intravenöz indometazin: bir retrospektif çalışma. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2004; 47: 96-102.
161. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (4): CD003481.
162. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (7): CD004213.

## **ÖZGEÇMİŞ**

**Dr. Serap KARAMAN**

1982 yılında Siirt'in Aydınlar ilçesinde doğdu. İlköğretimi Van'da, liseyi Van Kazım Karabekir Lisesi'nde bitirdi. 2006 yılında Dicle Üniversitesi Dicle Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. Aynı yıl Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dalında ihtisasına başladı. Halen aynı üniversitede ihtisas yapmaktadır.