

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

**ÇOK KÜÇÜK PRETERM BEBEKLERDE FARKLI TEDAVİ
YAKLAŞIMLARININ PATENT DUKTUS ARTERİOZUS
KAPANMASI VE PREMATÜRİTE İLİŞKİLİ MORBİDİTELER
ÜZERİNE ETKİSİ**

Sena KALKAN BULUT
0000-0002-8485-9095

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR
EKİM 2022

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

ÇOK KÜÇÜK PRETERM BEBEKLERDE FARKLI TEDAVİ
YAKLAŞIMLARININ PATENT DUKTUS ARTERİOZUS
KAPANMASI VE PREMATÜRİTE İLİŞKİLİ MORBİDİTELER
ÜZERİNE ETKİSİ

Sena KALKAN BULUT
0000-0002-8485-9095

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Funda ERDOĞAN

İZMİR
EKİM 2022

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜNE
ETİK BEYANI

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlayıp sunduğum ‘ÇOK KÜÇÜK PRETERM BEBEKLERDE FARKLI TEDAVİ YAKLAŞIMLARININ PATENT DUKTUS ARTERİOZUS KAPANMASI VE PREMATÜRİTE İLİŞKİLİ MORBİDİTELER ÜZERİNE ETKİSİ’ başlıklı Doktora tezim için elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve teklif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Sena KALKAN BULUT

5.10.2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilimsel yaklaşımı, tecrübelerini paylaşırken gösterdiği hoşgörü ve sabrı ile asistanı olmaktan onur duyduğum, tez çalışmam boyunca büyük bir özveri ile bana destek olan çok saygıdeğer ve sevgili hocam Prof. Dr. Funda Erdoğan'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen, hekimlik sanatı hakkında çok şey öğrendiğim saygıdeğer hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Murat Duman'a,

Pediatrist olma yolumda yanlarında çalışmaktan mutluluk duyduğum, bilgi, birikim ve tecrübelerini benimle paylaşmaktan kaçınmayan Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyeleri ve uzmanlarına,

Asistanlık sürecimi birlikte geçirmekten mutluluk duyduğum, iyi günümde de kötü günümde de yanımda olan çok sevgili arkadaşlarım Sevgi Kuş, Zeynep Ölmez Mart, Tuğçe Çeltik, Batuhan Özdoğar, tüm eşkıdemim ve asistan arkadaşlarıma,

Bu süreçte bana olan yardımlarıyla minnettar olduğum Asiye Tuba Özdoğar'a,

Hayatımın her döneminde olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca da benden sevgi ve desteğini esirgemeyen, bu günlere gelmemde benden çok emekleri olan canım annem, babam, ağabeyim ve anneanneme,

Tanıştığımız günden itibaren yanımda duran, elini omzumda ve kalbimde hep hissettiğim canım yol arkadaşım Sertaç'a ve hayatımı anlamlandıran, beni dünyanın en şanslı kadını yapan canım oğlum Aras'a;

Sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Sena KALKAN BULUT

Ekim 2022, İZMİR

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ.....	i
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Duktus Arteriozus.....	3
2.1.1. Duktus Arteriozus Anatomisi, Histolojisi.....	3
2.1.2. Duktus Arteriozusun İntrauterin Hayatta Fonksiyonu.....	4
2.1.3. Duktus Arteriozusun Kapanması.....	4
2.1.4. Duktus Arteriozusun Yeniden Açılması (Reopening).....	5
2.2. Patent Duktus Arteriozus.....	6
2.2.1. Patent Duktus Arteriozus Tanımı ve Pretermlerdeki Sıklığı.....	6
2.2.2. Preterm Bebeklerde PDA İçin Risk Faktörleri.....	6
2.2.3. PDA'nın Prematüre Bebekte Yaratacağı Patofizyolojik Değişiklikler...8	
2.2.3.1. PDA ve Soldan Sağa Şant.....	8
2.2.3.2. PDA'nın Pulmoner Sisteme Etkileri.....	9
2.2.3.3. PDA'nın Sistemik ve Serebral Dolaşım Üzerine Etkisi.....	10
2.2.4. PDA'da Klinik Bulgular.....	11
2.2.5. PDA'da Terminoloji.....	12
2.2.6. PDA Tanı Yöntemleri.....	13
2.2.6.1. Ekokardiyografi (EKO).....	13
2.2.6.2. Akciğer Grafisi ve Elektrokardiyografi.....	16
2.2.6.3. PDA'da Biyobelirteçler.....	16
2.2.6.4. Near Infrared Spectroscopy (NIRS).....	18
2.2.6.5. Perfüzyon İndeksi (PI).....	18
2.2.6.6. Trombosit Sayısı.....	19
2.2.6.7. Faz Kontrast Manyetik Rezonans Görüntüleme (PCMRI).....	19
2.2.6.8. Speckle Tracking Ekokardiyografi.....	19
2.2.7. PDA Ayırıcı Tanısı.....	19
2.2.8. Prematürlerde PDA Taraması.....	20
2.2.9. Prematür Bebeklerde PDA'nın Tedavisi.....	21
2.2.9.1. Konservatif Tedavi.....	22
2.2.9.1.1. Genel Destek Tedavisi.....	22
2.2.9.1.2. Sıvı Kısıtlaması.....	23
2.2.9.1.3. Diüretik Tedavisi.....	23
2.2.9.1.4. Beslenme.....	24

2.2.9.2. Farmakolojik Tedavi.....	25
2.2.9.2.1. Siklooksijenaz (COX) İnhibitörleri ile Tedavi.....	25
2.2.9.2.1.1. Profilaktik Tedavi.....	26
2.2.9.2.1.2. Erken Aseptomatik Tedavi (Preseptomatik).....	28
2.2.9.2.1.3. Çok Erken ve Erken Farmakolojik Tedavi.....	28
2.2.9.2.1.4. İndometazin.....	29
2.2.9.2.1.5. İbuprofen.....	31
2.2.9.2.2. Parasetamol.....	33
2.2.9.3. Cerrahi Tedavi.....	35
2.2.9.4. HAPDA Kapatılmasında Medikal ve Cerrahi Tedavinin Karşılaştırılması.....	37
2.2.9.5. Transkateter Yolla PDA'nın Kapatılması.....	38
2.2.9.6. PDA için Gelecekteki Tedavi Yaklaşımları.....	39
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
3.1. Dahil Edilme Kriterleri.....	41
3.2. Dışlanma Kriterleri.....	41
3.3. Hastalara Ait Özelliklerin Değerlendirilmesi.....	42
3.4. İstatiksel Analiz.....	45
4.BULGULAR.....	46
4.1. Olguların Demografik Özellikleri ve Yoğun Bakım İzlem Verileri.....	46
4.2. Olguların EKO Bulguları.....	48
4.3. Olguların Tedavi Yöntemleri.....	49
4.4. Medikal Tedavi Alan Olguların Özellikleri.....	51
4.5. İlk 72 Saatte Tedavi Alan Olguların Almayanlar ile Karşılaştırılması.....	52
4.6. İlk Yedi Günde Medikal Tedavi Alan Olguların Tedavisine Daha Geç Başlanan Olgular ile Karşılaştırılması.....	57
4.7. Farmakolojik Tedavi Ajanlarının İlk Kür Sonuçları.....	59
4.8. Tedavisine İbuprofen ile Başlanan Bebeklerin Parasetamol ile Başlanan Bebeklerle Karşılaştırılması.....	60
4.9. Medikal Tedavilerin Yan Etkileri.....	71
4.10. Cerrahi Tedavi Alan Olguların Özellikleri.....	72
4.11. Cerrahi Tedavi Alan Bebeklerin Medikal Tedavi Alan Bebekler ile Karşılaştırılması.....	73
4.12. Reopening Saptanan Olguların Özellikleri.....	80
4.13. Reopening Görülen Bebeklerin Görülmeyen Bebekler ile Karşılaştırılması.....	81
4.14. Konservatif Tedavi ile Medikal Tedavinin Karşılaştırılması.....	82
5.TARTIŞMA.....	86
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	95
7.KAYNAKLAR.....	99

8.EKLER.....112

8.1. Etik Kurul Onayı.....113

8.2. Veri Kayıt Formu.....116

8.3. Olguların Medikal Tedavilerinin Ayrıntılı İncelenmesi.....120



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Duktus Arteriozusun Spontan Kapanma Oranları.....	5
Tablo 2. PDA saptanan bebeklerin demografik verileri.....	46
Tablo 3. PDA saptanan bebeklerin yoğun bakım izlem verileri.....	47
Tablo 4. PDA saptanan bebeklerin PDA genişliği ve HAPDA varlığı açısından değerlendirilmesi.....	48
Tablo 5. PDA saptanan bebeklerin tedavi yöntemleri.....	50
Tablo 6. Medikal tedavi başlanan olgularda solunum desteği ve beslenme stratejisi.....	51
Tablo 7. İlk 72 saatte medikal tedavi alan olgular ile tedavi almayan olguların prenatal, natal ve postnatal verilerinin karşılaştırılması.....	52
Tablo 8. İlk 72 saatte medikal tedavi alan olgular ile tedavi almayan olguların PDA genişliği ve HAPDA varlığı açısından karşılaştırılması.....	53
Tablo 9. İlk 72 saatte medikal tedavi alan olgular ile tedavi almayan olguların ventilasyon stratejilerinin karşılaştırılması.....	54
Tablo 10. İlk 72 saatte medikal tedavi alan olgular ile tedavi almayan olguların sonuçlar üzerine etkilerinin karşılaştırılması.....	56
Tablo 11. Medikal tedaviye ilk yedi günde başlanan ve başlanmayan bebeklerde tedavi zamanının sonuçların üzerine etkisinin karşılaştırılması...58	
Tablo 12. Medikal tedavilerin ilk kür sonrası başarı oranları.....	60
Tablo 13. İlk tür tedavi olarak ibuprofen ve parasetamol başlanan bebeklerin demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	61
Tablo 14. İlk tür tedavi olarak ibuprofen ve parasetamol başlanan bebeklerin PDA genişliği ve HAPDA varlığı açısından karşılaştırılması.....	61
Tablo 15. İlk tür tedavi olarak ibuprofen ve parasetamol başlanan bebeklerin ventilasyon gereksinimleri açısından karşılaştırılması.....	62
Tablo 16. İlk tür tedavi olarak ibuprofen ve parasetamol başlanan bebeklerin tedavi sonuçları açısından karşılaştırılması.....	63
Tablo 17. Logistik regresyon analizi ile ibuprofen başlanan ve parasetamol başlanan bebeklerde fark gösteren değişkenlerin analizi.....	65
Tablo 18. 27. gestasyonel haftaya göre subgrup analizi ile ilk tür tedavi olarak ibuprofen ve parasetamol başlanan bebeklerin demografik ve natal	

özelliklerinin karşılaştırılması.....	66
Tablo 19. 27. gestasyonel haftaya göre subgrup analizi ile ilk tür tedavi olarak ibuprofen ve parasetamol başlanan bebeklerin PDA genişliği ve HAPDA varlığı açısından karşılaştırılması.....	67
Tablo 20. 27. gestasyonel haftaya göre subgrup analizi ile ilk tür tedavi olarak ibuprofen ve parasetamol başlanan bebeklerin ventilasyon stratejilerinin karşılaştırılması.....	68
Tablo 21. 27. gestasyonel haftaya göre subgrup analizi ile ilk tür tedavi olarak ibuprofen ve parasetamol başlanan bebeklerin sonuç parametrelerinin karşılaştırılması.....	70
Tablo 22. PDA kapatmada uygulanan farmakolojik tedavilerin yan etkilerinin kıyaslanması.....	72
Tablo 23. Cerrahi tedavi uygulanan olguların cerrahi ile ilgili verileri.....	72
Tablo 24. Sadece medikal tedavi alan olgular ile cerrahi tedavi gerektiren olguların demografik verilerinin karşılaştırılması.....	73
Tablo 25. Sadece medikal tedavi alan olgular ile cerrahi tedavi gerektiren olguların PDA genişliği ve HAPDA varlığı açısından karşılaştırılması.....	75
Tablo 26. Sadece medikal tedavi alan olgular ile cerrahi tedavi gerektiren olguların ventilasyon stratejilerinin karşılaştırılması.....	75
Tablo 27. Sadece medikal tedavi alan olgular ile cerrahi tedavi gerektiren olguların yoğun bakım izlem verilerinin karşılaştırılması.....	77
Tablo 28. Sadece medikal tedavi alan olgular ile cerrahi tedavi gerektiren olguların sonuç parametrelerinin karşılaştırılması.....	78
Tablo 29. Reopening oranı ve reopening sonrası tedavi tercihi.....	80
Tablo 30. Reopening görülen PDA bebeklerin görülmeyenler ile sonuçlarının karşılaştırılması.....	81
Tablo 31. Konservatif ve medikal tedavi uygulanan bebeklerin risk faktörleri, morbiditeler ve mortalite açısından karşılaştırılması.....	83

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. PDA Anatomisi.....	3
Şekil 2. Soldan Sağa Şantın Neden Olduğu Morbiditeler.....	9
Şekil 3. PDA Tedavisinde Farmakolojik Tedavi Seçeneklerinin Etkisi.....	25
Şekil 4. Hasta Akış Diagramı.....	42
Şekil 5. Medikal Tedavi Şeması.....	51



KISALTMALAR

ÇDDA:	Çok düşük doğum ağırlıklı
DA:	Duktus arteriozus
PDA:	Patent duktus arteriozus
GH:	Gestasyonel hafta
NEK:	Nekrotizan enterokolit
BPD:	Bronkopulmoner displazi
İVK:	İntraventriküler kanama
PK:	Pulmoner kanama
COX:	Siklooksijenaz
Gİ:	Gastrointestinal
GİS:	Gastrointestinal sistem
ROP:	Prematüre retinopatisi
DEÜH:	Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi
YYBÜ:	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi
PA:	Pulmoner arter
PDD:	Pulmoner damar direnci
PG:	Prostaglandin
NO:	Nitrik oksit
EKO:	Ekokardiyografi
RDS:	Respiratuvar distres sendromu
O ₂ :	Oksijen
IUGR:	İntrauterin büyüme kısıtlılığı
SGA:	Gestasyonel yaşına göre düşük doğum ağırlıklı
MV:	Mekanik ventilasyon
SMA:	Süperior mezenterik arter
HAPDA:	Hemodinamik anlamlı patent duktus arteriozus
PH:	Pulmoner hipertansiyon

SVK: Süperior vena kava
LA: Sol atrium
Ao: Aort kökü
SPA: Sol pulmoner arter
ADDA: Aşırı düşük doğum ağırlıklı
BNP: Beyin natriüretik peptid
NT-proBNP: Amino-terminal pro-B-tip natriüretik peptid
NGAL: Nötrofil jelatinaz-ilişkili lipokalin
H-FABP: Kalp yağ asidi bağlayıcı protein
ANP: Atrial natriüretik peptid
NIRS: Near Infrared Spectroscopy
PI: Perfüzyon indeksi
RKÇ: Randomize kontrollü çalışma
TND: Türk Neonatoloji Derneği
PEEP: Pozitif ekspiratuar sonu basıncı
İKK: İntrakraniyal kanama
PVK: Periventiküler kanama
PVL: Periventiküler lökomalazi
SD: Standart doz
YD: Yüksek doz
POX: Peroksidaz
VATS: Video-assisted torakoskopik cerrahi
ADO: Amplatzer duct occluder
VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü
P-EMR: Preterm erken membran rüptürü
GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
PBV: Pozitif basınçlı ventilasyon
CPAP: Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı

NIPPV: Non-invazif pozitif basınçlı ventilasyon

AC/VG: Asist kontrol-volüm garanti

HFOV: Yüksek Frekanslı Osilasyonlu Ventilasyon

USG: Ultrasonografi

C/S: Sezaryen

NSVY: Normal spontan vajinal yol

iv: İntravenöz

n: Kişi sayısı

m: Metre

ml: Mililitre

kg: Kilogram

gr: Gram

mg: Miligram

pg: Picogram

g: Gün

sn: Saniye

mm: Milimetre

ÇOK KÜÇÜK PRETERM BEBEKLERDE FARKLI TEDAVİ YAKLAŞIMLARININ PATENT DUKTUS ARTERİOZUS KAPANMASI VE PREMATÜRİTE İLİŞKİLİ MORBİDİTELER ÜZERİNE ETKİSİ

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Sena KALKAN BULUT

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Giriş ve amaç: Fetal dolaşımında önemli görevi olan duktus arteriozusun (DA) doğum sonrası ilk 72 saatte kapanmaması Patent Duktus Arteriozus (PDA) olarak tanımlanır. PDA hemodinamik olarak önemli değişikliklere neden olarak nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD), intraventriküler kanama (İVK) gibi prematür morbiditeleri ve mortalitesinde artışa neden olabilmektedir. Fakat PDA'nın erken tedavisinin azalmış morbidite ve mortalite ile sonuçlanmadığını gösteren çalışmaların artması, tedavide kullanılan ilaçların da önemli yan etkilerinin olması nedeni ile hangi PDA'nın tedavi gerektirdiği, tedaviye ne zaman başlanması gerektiği ve hangi farmakolojik ajanın tercih edilmesi gerektiği konuları henüz net cevap bulamamıştır. Çalışmamızın amacı PDA tedavisine başlama zamanının ve medikal tedavi tercihinin taburculukta PDA durumu, cerrahi ligasyon ihtiyacı, premetüre morbiditeleri ve mortalitesi üzerine etkisinin incelenerek hangi hastada, ne zaman, hangi tedavinin daha iyi sonuçlandığının gösterilmesidir.

Gereç ve yöntem: Çalışmamızda 01.01.2015 ile 31.12.2020 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi (DEÜH)'de yatan 32.gestasyonel haftadan önce doğup PDA tanısı alan 121 bebeğin kayıtları retrospektif olarak incelendi. Bebeklere ait maternal ve perinatal özelliklere, yoğun bakım izlemlerindeki morbidite ve mortalite verilerine hasta dosyaları ve hastanenin elektronik bilgi sisteminden ulaşıldı. Olgular PDA tedavisine başlama zamanlarına göre çok erken

medikal tedavi (ilk 72 saatte tedaviye başlanma) ve erken medikal tedavi (ilk yedi günde tedaviye başlanma) olarak gruplandırıldı. Medikal tedaviye başlangıç tercihlerine göre de ibuprofen ve parasetamol grubu olarak ayrılarak bu faktörlerin taburculukta PDA durumu, cerrahi ligasyon ihtiyacı, geç başlangıçlı sepsis, NEK, İVK, periventriküler lökomalazi (PVL), prematüre retinopatisi (ROP), BPD, BPD/ölüm, mortalite ve hastanede yatış süresi üzerine etkisi incelendi. Tek yönlü analizde anlamlı değişiklik gösteren parametreler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Veriler, IBM ® SPSS ® 25 programı ile analiz edildi.

Bulgular: Olguların medyan gestasyonel haftası 26,71, medyan doğum ağırlıkları 828 gr olarak saptandı, geniş PDA %41,7'sinde orta PDA %29,6'sında gözlemlendi. Olguların %70,1'ine medikal tedavi verilip, %64,6'sında da ilk kür ile başarılı duktal konstrüksiyon sağlandığı kaydedildi. Gestasyonel haftanın tedavi başlangıç zamanını değiştirmedeği, HAPDA tanısının ve ilk 72 saatte invazif mekanik ventilasyon desteği almanın ise klinisyeni çok erken medikal tedaviye (ilk 72 saatte başlanan tedavi) yönlendirdiği görüldü. Çok erken medikal tedavinin prematür morbidite ve mortalitesinde azalmaya neden olmadan farmakolojik ajan maruziyetini arttırdığı, ayrıca pulmoner kanama insidansında da artışa neden olduğu saptandı. Erken medikal tedavinin (ilk yedi günde başlanan tedavi) ise daha geç başlanan medikal tedaviyle prematür morbidite ve mortalite sonuçlarının benzer olduğu görüldü. Olguların %51,2'sinde ibuprofenle %46,3'ünde ise parasetamolle tedaviye başlandı, parasetamol ve ibuprofenin ilk kür sonrası başarılı duktal konstrüksiyon oranları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. PDA büyüklüğünün tedavi başlangıcında klinisyeni ibuprofen ya da parasetamolle yönlendirmediği fakat daha düşük doğum ağırlıklı bebeklerde başlangıç tedavisinde parasetamolün daha çok tercih edildiği görüldü. Tedavisine parasetamolle başlanan grupta taburculukta PDA durumu, evre 3 ve üzeri İVK, BPD/ölüm ve mortalite daha sık görülmekle birlikte prenatal ve natal verileri de ekleyerek yapılan çok değişkenli regresyon analizi sonucunda medikal tedaviye ibuprofenle ya da parasetamolle başlamanın taburculukta PDA durumu, cerrahi ligasyon ihtiyacı, geç başlangıçlı sepsis, prematüre morbiditeleri, mortalite ve hastanede yatış süresi üzerine etkisinin benzer olduğu görüldü. Subgrup analizi ile <27.gestasyonel hafta ve ≥27.gestasyonel haftanın ayrı ayrı incelendiği çok

değişkenli analizler sonucunda da tedaviye ibuprofenle başlama ya da parasetamolle başlamanın benzer sonuçlar ile ilişkili olduğu saptandı. İbuprofen kullanımı sonrası geçici renal ve gastrointestinal yan etkiler kaydedilirken parasetamol sonrası yan etki görülmedi. PDA tanısı alan olguların %10,7'sine cerrahi ligasyon uygulandı. Olguların yoğun bakım izlemlerinde cerrahi ligasyona gidişi öngörmede etkili bir faktör olmadığı görüldü. Cerrahi ligasyon uygulanan hastaların medikal tedavi alıp cerrahi ligasyon uygulanmayan hastalar ile karşılaştırıldığı çok değişkenli analiz sonucunda cerrahinin daha yüksek pnömotoraks dışında artmış prematüre morbidite ve mortalitesi ile ilişkili olmadığı görüldü.

Sonuç: Sonuçlarımız PDA tedavisine parasetamol veya ibuprofenle başlanmanın duktal kapanma başarısı, cerrahi ligasyon ihtiyacı, prematüre morbiditeleri ve mortalite oranı açısından benzer sonuçlara yol açtığını göstermektedir. Değerlendirilen risk faktörleri ve mevcut ekokardiyografik inceleme bulgularıyla cerrahi ligasyon gereksinimini öngören bir parametre saptanamamıştır. Tedaviye başlangıç zamanı konusunda ise çok erken ve erken tedavinin sonuçlarda iyileşmeye neden olmadığı görülmüştür. Medikal tedavi ajanlarını ve medikal tedaviye başlangıç zamanını uzun dönem hastalıksız sağkalım açısından değerlendiren geniş örneklem büyüklüğüne sahip prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Mevcut veriler ışığında en uygun hasta seçimi, zamanlama ve tedavi açısından daha duyarlı ve seçici görüntüleme/monitorizasyon yöntemlerinin kullanıldığı bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımı en doğru yaklaşım olarak görünmektedir.

THE EFFECT OF DIFFERENT THERAPY APPROACHES ON PATENT DUCTUS ARTERIOSUS CLOSURE AND PREMATURITY-RELATED MORBIDITIES IN VERY SMALL PRETERM BABIES

Specialization Thesis in Medicine

Sena KALKAN BULUT, MD

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics

ABSTRACT

Failure of the ductus arteriosus (DA), which has an important role in fetal circulation, to close in the first 72 hours after birth is defined as Patent Ductus Arteriosus (PDA). PDA can cause hemodynamically significant changes, leading to an increase in premature morbidity and mortality such as necrotizing enterocolitis (NEC), bronchopulmonary dysplasia (BPD), intraventricular hemorrhage (IVH). However, due to the increase in studies showing that early treatment of PDA does not result in reduced morbidity and mortality, and the drugs used in the treatment also have significant side effects, the issues of which PDA requires treatment, when to start treatment and which pharmacological agent should be preferred have not yet found a clear answer. The aim of our study is to examine the effect of starting PDA treatment and medical treatment choice on PDA status at discharge, the need for surgical ligation, morbidity and mortality of prematurity, and to show in which patient, when and which treatment results better.

In our study, the records of 121 babies born before the 32nd gestational week and diagnosed with PDA who were hospitalized in Dokuz Eylül University Hospital (DEÜH) between 01.01.2015 and 31.12.2020 were analyzed retrospectively. The maternal and perinatal characteristics of the babies, the morbidity and mortality data in the intensive care follow-ups were obtained from the patient files and the electronic information system of the hospital. The cases were grouped as very early medical treatment (starting treatment in the first 72

hours) and early medical treatment (starting treatment in the first seven days) according to the starting time of PDA treatment. They are divided into ibuprofen and paracetamol groups according to their medical treatment initiation preferences, and these factors are PDA status at discharge, need for surgical ligation, late-onset sepsis, NEC, IVH, periventricular leukomalacia (PVL), retinopathy of prematurity (ROP), BPD, BPD/death, mortality and the effect on the length of hospital stay was investigated. Parameters that showed significant changes in one-way analysis were evaluated with logistic regression analysis. The data were analyzed with the IBM ® SPSS ® 25 program.

The median gestational week of the cases was 26.71, the median birth weight was 828 g, wide PDA was observed in 41.7% and middle PDA in 29.6%. It was noted that medical treatment was given to 70.1% of the cases, and successful ductal construction was achieved in 64.6% of the cases with the first cure. It was observed that the gestational week did not change the starting time of treatment, and the diagnosis of hemodynamically significant-PDA and receiving invasive mechanical ventilation support in the first 72 hours led the clinician to very early medical treatment (treatment started in the first 72 hours). It was determined that very early medical treatment increased the pharmacological agent exposure without causing a decrease in premature morbidity and mortality, and also caused an increase in the incidence of pulmonary hemorrhage. Early medical treatment (treatment started in the first seven days) was found to have similar premature morbidity and mortality results with later medical treatment. Treatment with ibuprofen was started in 51.2% of the cases and with paracetamol in 46.3% of the cases, no statistically significant difference was found between the successful ductal construction rates of paracetamol and ibuprofen after the first cure. It was observed that PDA size did not direct the clinician to ibuprofen or paracetamol at the beginning of the treatment, but paracetamol was more preferred in the initial treatment in lower birth weight infants. Although PDA status at discharge, stage 3 and higher IVH, BPD/death and mortality were seen more frequently in the group whose treatment was started with paracetamol, as a result of multivariate regression analysis performed by adding prenatal and natal data, starting medical treatment with ibuprofen or paracetamol, PDA status at discharge, need for

surgical ligation, The effects on late-onset sepsis, premature morbidity, mortality and length of hospital stay were similar. As a result of multivariate analyzes in which subgroup analysis and <27 gestation week and ≥ 27 gestation week were examined separately, it was determined that starting treatment with ibuprofen or starting treatment with paracetamol was associated with similar results. While transient renal and gastrointestinal side effects were recorded after ibuprofen use, no side effects were observed after paracetamol. Surgical ligation was performed in 10.7% of the cases diagnosed with PDA. In the intensive care follow-up of the cases, it was seen that there was no effective factor in predicting the surgical ligation. As a result of multivariate analysis in which patients who underwent surgical ligation were compared with patients who received medical treatment and did not undergo surgical ligation, it was seen that surgery was not associated with increased premature morbidity and mortality, except for higher pneumothorax.

Starting PDA treatment with paracetamol or ibuprofen provides similar ductal closure success with open DA at discharge, need for surgical ligation, premature morbidity and mortality rate. No parameter predicted the need for surgical ligation. Regarding the starting time of treatment, it was observed that very early and early treatment did not lead to an improvement in the results. An individualized treatment approach in the presence of more sensitive and selective imaging/monitorization methods seems to be the most appropriate approach to determine patient selection, treatment choice and timing.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Neonatoloji ve obstetri alanındaki gelişmelerle birlikte son yıllarda çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerin doğum ve sağ kalım oranları giderek artmıştır. Dolayısıyla prematüre bebeklere özgü sorunlar da artmıştır, fetal dolaşımında önemli görevi olan duktus arteriozusun (DA) zamanında kapanmaması da bu sorunlardan biridir. DA'nın yaşamın ilk 72 saatinden sonra hala kapanmamış olması Patent Duktus Arteriozus (PDA) olarak tanımlanır.

PDA prematüre infantlarda en sık karşılaşılan kardiyovasküler durumdur. 28.gestasyonel haftanın (GH) üzerinde doğan bebeklerde DA çoğunlukla yaşamın ilk haftasında spontan olarak kapanırken 28.GH'nın altında doğan prematüre infantların %50-70'inde PDA yaşamın ilk haftasının sonunda sebat etmektedir (1). Gestasyonel haftadan bağımsız doğum ağırlığı ile olan ilişkiye bakıldığında ise, 1000gr üzeri doğan bebeklerin %67'sinde PDA kendiliğinden ilk yedi günde ve %94 oranında taburculuktan önce kapanırken, 1000 gram altı bebeklerin sadece %34'ünde PDA'nın ilk yedi günde kendiliğinden kapandığı, yaklaşık %60-65'inde ilk haftanın sonunda sebat ettiği bilinmektedir.

PDA hemodinamik açıdan önemli değişikliklere neden olarak nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD), intraventriküler kanama (İVK) gibi prematüre morbiditelerinde ve mortalitesinde artışa neden olabilir (2,3). 28.GH ve daha öncesinde doğan bebeklerde PDA'nın erken tanı ve tedavisinin özellikle pulmoner kanama (PK) ve mortalite üzerine olumlu etkilerinin olduğunu gösteren yayınların olması (4,5), klinisyenlerin prematüre bebeklerde PDA'yı kapatmak istemelerine neden olmuştur.

PDA'yı kapatmak için konservatif tedavi, farmakolojik tedavi ve cerrahi tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Farmakolojik tedavi olarak siklooksijenaz (COX) inhibitörlerinden indometazin ve ibuprofenin PDA tedavisinde etkinliği kanıtlanmıştır. COX inhibitörlerinin geçici renal disfonksiyon, gastrointestinal (Gİ) kanama, fokal Gİ perforasyon, NEK, hiperbilirubinemi gibi yan etkileri vardır. Bir diğer farmakolojik tedavi seçeneği peroksidaz inhibitörü olan parasetamoldür, COX inhibitörleri ile tedaviye dirençli PDA'larda ya da bunların kontrendike olduğu

hastalarda kullanılmaya başlanmış, etkinliğinin yüksek olduğunun gösterilmesiyle ilk tercih olarak da kullanılabilen bir seçenek haline gelmiştir. Fakat parasetamol için de hepatotoksisite ve uzun dönem nörogelişimsel sonuçlar açısından endişe mevcuttur. Cerrahi tedavi ise daha çok farmakolojik tedaviye yanıt vermeyen hastalarda kullanılmaktadır. Cerrahi tedavinin de hipotansiyon, vokal kord paralizisi, skolyoz gibi ciddi yan etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu yan etkiler nedeniyle konservatif yönetime ilgi artmıştır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda PDA'nın diğer prematüre morbiditeleri ile direk bir neden sonuç ilişkisi içinde mi olduğu yoksa prematürelige bağlı olarak bu morbiditelerin birliktelik mi gösterdiği konusunda kesin bir sonuca varılamamış olması kafa karışıklığına neden olmuştur. Ayrıca, erken farmakolojik tedavinin bu morbiditelerde ve mortalitede azalma ile sonuçlanmadığının (6), hatta bazı çalışmalarda erken medikal tedavinin mortalite ve BPD/ölüm riskinde artışa neden olduğunun gösterilmesi (7), tedavi seçeneklerinin ciddi yan etkilerinin olduğunun bilinmesi ve spontan duktal kapanma oranlarının da çok düşük olmaması klinisyenlerin bu konuda karar vermesini zorlaştırmaktadır. Hangi PDA'nın tedavi gerektirdiği, gerektiriyorsa tedaviye ne zaman başlanacağı ve nasıl tedavi edileceği soruları henüz net cevap bulamamıştır (8–10).

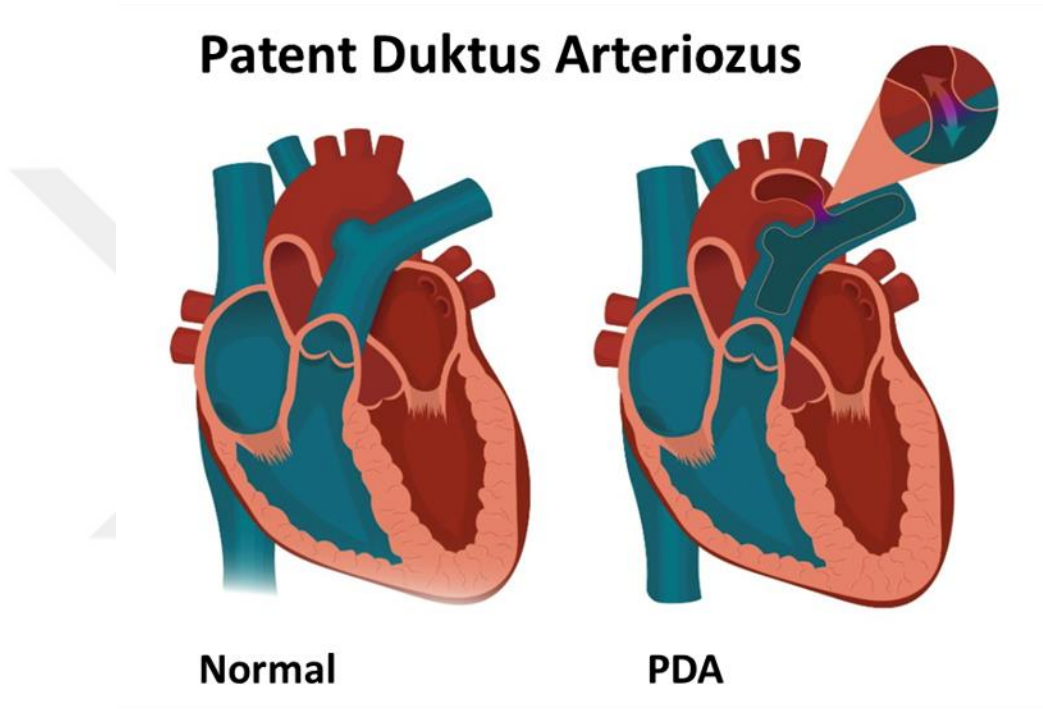
Çalışmamızın amacı medikal tedaviye başlama zamanı ve farmakolojik tedavi seçeneklerinin PDA kapanması, cerrahi ligasyon gereksinimi, hastanede yatış süresi, prematürite morbiditeleri (geç başlangıçlı sepsis, İVK, NEK, BPD, BPD/ölüm, ROP) ve mortalite üzerinde etkilerini karşılaştırmak, cerrahi tedavi ve medikal tedavinin prematürite morbiditeleri ve mortalitesi üzerine etkilerini karşılaştırmak ve hangi hastada, ne zaman, hangi tedaviyi tercih etmenin daha iyi sonuçlar doğurduğunu irdelemektir. Bu amaçla 01.01.2015 ile 31.12.2020 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi (DEÜH) Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (YYBÜ)'nde yatıp PDA tanısı alan, 32.GH'dan önce doğan prematüre bebeklere uygulanan tedavi yaklaşımları ve bu tedavilerin sonuçları restrospektif olarak incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Duktus Arteriozus

2.1.1. Duktus Arteriozus Anatomisi, Histolojisi

Duktus arteriozus (DA), pulmoner arteri (PA) proksimal inen aortaya sol PA ile kesişim bölgesinden bağlayan kanaldır (Şekil 1).



Şekil 1. PDA Anatomisi

DA muskuler bir arterdir. Media tabakasının düz kastan oluşması nedeni ile yapıcı aorta ve pulmoner arterden farklıdır. İntimal tabakanın etrafında iç kısımda uzunlamasına dış kısımda ise dairesel yerleşimli belirgin kas tabakası vardır. Elastik laminada mukuslu yapılar ve subendotelyal bölgede de küçük damarlar mevcuttur.

DA ilk olarak tübüler yapıdadır fakat kapanma PA ucundan başladığı için patent kalırsa tipik konik şeklini alır (8,11).

2.1.2. Duktus Arteriozusun İntrauterin Hayatta Fonksiyonu

İntrauterin hayatta pulmoner damar direnci (PDD) oldukça yüksek olduğundan sağ ventrikülden çıkan kanın çoğu DA aracılığıyla akciğerler bypass edilip direk olarak inen aortaya iletilmektedir. Duktustaki akım ventrikül debisinin %55-60 kadarıdır ve bu dönemde duktusun asıl görevi ventrikül iş yükünün azaltılmasıdır (12).

2.1.3. Duktus Arteriozusun Kapanması

Doğumdan sonra PDD'nin düşmesi ve akciğerlerin kanlanmasının artması ile erişkin tipi dolaşıma geçiş olur ve DA'ya gerek kalmaz. Kandaki oksijen saturasyonunun artması ile lokal prostoglandin (PG) metabolizması etkilenir ve üretimi azalır, plasentadan salınan PG'ler de ortadan kalkmıştır, ayrıca kanlanması artan akciğerde de PG metabolizması hızlanır ve dolaşımdaki PG seviyeleri hızla düşer. Bu mekanizma DA kapanmasında ana etkindir. İlk nefesle birlikte alınan bradikininin de DA kapanmasında etkilidir.

Term bebekte DA kapanması iki basamakta gerçekleşir; fonksiyonel kapanma ve yapısal (anatomik) kapanma (8,13). Fonksiyonel kapanma bebeklerin %90'ında ilk 48 saatte, neredeyse tamamında ise ilk 72 saatte gerçekleşir. Fonksiyonel kapanmada oksijen saturasyonundaki yükselme ile PG seviyesinde düşme etkilidir. Yapısal kapanma ise doğumdan hemen sonra PaO₂'nin artması ve DA medial tabakasındaki düz kasların kasılması ile başlar, iç yastıkçıkların gelişimi ve daralan lümende türbülant akım ile gelişen mekanik değişimler, daralan DA vazo vazorumlarının sıkışmasına bağlı intramural hipoksi ve trombositlerin damar duvarıyla etkileşimi ile devam eder ve fibrozisle birlikte DA kalıcı olarak kapanarak 2-3 hafta içinde Ligamentum Arteriosus'a dönüşür.

Term bebeklerde DA sorunsuz bir şekilde kapanırken preterm bebeklerde yapısal özellikleri nedeni ile kapanamayabilir. Bunun nedenlerinin pretermelerde DA'nın prostaglandinler, nitrik oksit (NO) ve endoteline artmış duyarlılığı, PG metabolizmasının yavaş olması, oksijene bağlı konstrüktör yolların yetersiz gelişimi ve DA'nın ince olması nedeniyle damar duvarının gerekli oksijen ve besini direkt lümeninden alabilmesi sonucu hipoksik ortam oluşumunun engellenmesi olduğu

bilinmektedir (8).

ÇDDA prematür bebeklerin çoğunda yaşamın ilk bir yılında DA kendiliğinden kapanır (14,15). 1000gr üzeri doğan bebeklerde DA %67 ilk yedi günde, %94 oranında ise taburculuktan önce kendiliğinden kapanır. 1000 gram altı bebeklerin ise %34'ünde DA ilk yedi günde kendiliğinden kapanmaktadır (Tablo 1).

Son dönemlerde yapılan bir literatür incelemesinde 28.GH'nın altında spontan duktal kapanma oranları üçüncü günde %34, yedinci günde %41, <37.GH için ise üçüncü günde %55, yedinci günde %78 olarak raporlanmıştır (16).

Tablo 1. Duktus Arteriozusun Spontan Kapanma Oranları

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

2.1.4. Duktus Arteriozusun Yeniden Açılması (Reopening)

Term bebeklerde DA daralmasını takiben histolojik değişiklikler hızla meydana gelir ve sonrasında yeniden açılmayı önler. Preterm bebeklerde ise DA kendiliğinden ya da farmakolojik tedavi ile kapanma sonrası yeniden açılabilir (17).

Reopening oranlarına bakılan bir çalışmada indometazin tedavisi ile PDA'sı kapanan bebeklerin %21'inde reopening saptandığı ve bu durumun daha çok GH'sı küçük bebeklerde görüldüğü bildirilmiştir. 27.GH altında doğanlarda reopening oranı

%37 iken, 27-33.GH arası doğanlarda bu oran %11'dir (18). Bu çalışmada sonuç olarak daha preterm bebeklerde DA'nın daralmaya neden olan iskemik hasara karşı daha dirençli olduğu vurgulanmıştır. Reopeningin ekokardiyografik (EKO) olarak değil klinik bulgular ile tanımlanması bu çalışmanın önemli bir kısıtlılığıdır. Günümüzde yeniden açılmayı etkileyen faktörlerle ilişkili kanıta dayalı veriler yetersizdir.

2.2. Patent Duktus Arteriozus

2.2.1. Patent Duktus Arteriozus Tanımı ve Pretermlerdeki Sıklığı

DA'nın yaşamın ilk 72 saatinden sonra hala kapanmamış olması PDA olarak tanımlanır.

PDA preterm infantlarda en sık karşılaşılan kardiyovasküler durumdur. GH küçüldükçe PDA riski artmaktadır. Term bebeklerde PDA insidansı 100.000 canlı doğumda 57 iken, pratik olarak ÇDDA bebeklerin üçte birinde PDA bulunduğu kabul edilmektedir. 28.GH'dan önce doğan ve <1000g prematüre bebeklerde bu oranın %55 olduğu tahmin edilmektedir.

28.GH'nın üzerinde doğan bebeklerde DA çoğunlukla yaşamın ilk haftasında spontan olarak kapanırken 28.GH'nın altında doğan preterm infantların %50-70'inde PDA yaşamın ilk haftasının sonunda sebat etmektedir (1). Bir çalışmada gebelik yaşı ile spontan kapanma arasında doğrudan bir ilişki olduğu, 23.GH'nın üzerindeki her hafta için spontan kapanma olasılığının 1,5 kat arttığı raporlanmıştır (17).

2.2.2. Preterm Bebeklerde PDA İçin Risk Faktörleri

PDA için en önemli iki risk faktörü erken doğum haftası ve düşük doğum ağırlığıdır (12). Perinatal asfiksi ve yüksek rakımda doğma da PDA ile ilişkilendirilmiştir.

Otuz haftanın altında doğan ve respiratuvar distres sendromu (RDS) nedeni ile tedavi alan bebeklerde de PDA sıklığı artmış olup yaşamın dördüncü gününde %65 oranında bildirilmiştir (12).

Antenatal kortikosteroidlere maruz kalmamış prematüre bebekler de PDA açısından riskli kabul edilir (19). Glukokortikoidlerin DA dokusunda O₂ ve PG'lere duyarlılığı artırdığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir.

Koryoamnionitin de PDA riskini arttırdığı gösterilmiştir. 17.000'den fazla bebeği kapsayan bir metaanalizde riski 1,43 kat arttırdığı raporlanmıştır. Subgrup analizinde ise klinik koryoamniyonit ile PDA arasında ilişki bulunmamış, histolojik veya hem klinik hem histolojik koryoamniyonit ile PDA arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (20). Ayrıca koryoamniyonit varlığı COX inhibitörlerine verilen PDA kapanma yanıtı da azaltmaktadır (21). Antenatal steroid kullanımı koryoamniyonitli bebeklerde de PDA riskini azaltmaktadır (20).

Sepsis de duktus kapanmasını geciktirir, farmakolojik ajanlara verilen yanıtı azaltır. Ayrıca reopeninge de neden olabileceği için PDA açısından risk faktörleri arasındadır.

İntrauterin büyüme kısıtlılığı (IUGR) da PDA açısından riskli olup gestasyonel yaşına göre düşük doğum ağırlıklı (SGA) bebeklerde EKO ile değerlendirmenin daha erken yapılması önerilmektedir (22). Plasental yetmezliğe bağlı olarak pulmoner kan akımının artması ve duktal çalma bulguları SGA bebeklerde daha erken ortaya çıkmaktadır. Fakat son dönemde yapılan bazı çalışmalarda IUGR ve/veya SGA'nın PDA riskini azalttığı raporlanmıştır (23,24). Bu sonucun IUGR/SGA bebeklerde PDA gösterilemeden meydana gelen erken mortaliteye bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Genetik faktörlerin de duktus kapanmasında önemli olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Duktus daralması ve genişlemesinde rol alan iyon kanallarını kontrol eden genler oldukça aktiftir. İkiz çalışmalarında tek başına genetik faktörlerin %12,6 oranında duktusun açık kalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (25).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kullanılan bazı ilaçlar da PG sentezini etkileyerek DA'nın açık kalmasına neden olabilir (26). Bu ilaçların en sık kullanılanı Furosemid'dir. NO ve donörleri olan nitrogliserin ve nitroprusid de DA'da vazodilatör etki yapmaktadır. NO'nun riski artırması söz konusu olsa da yapılan çalışmalarda PDA sıklığını artırdığı gösterilememiştir. Ayrıca heparin ve gentamisin

de DA üzerine vazodilatör etki göstermekle birlikte bu ilaçları da PDA ile ilişkilendiren klinik çalışmalar henüz yoktur.

Doğum sonrası sıvı yönetimi de PDA gelişim riski açısından önem kazanmaktadır. Bu konuda kesin bir görüş birliği olmamakla birlikte, 170ml/kg'dan yüksek sıvı verilmesinin bu riski artırdığını gösteren çalışmalar vardır. Bu konuda önerilen yakın hemodinamik takip, idrar çıkışı ve biyokimyasal parametrelerin izlemine göre hasta bazında karar verme ve sıvı tedavisinin de 170ml/kg/g sınırını aşmamadır (12).

Fototerapinin eski yayınlarda PDA ile ilişkili olduğu gösterilse de yeni bilgiler bu hipotezi desteklememektedir (27).

2.2.3. PDA'nın Prematüre Bebekte Yaratacağı Patofizyolojik Değişiklikler

2.2.3.1. PDA ve Soldan Sağa Şant

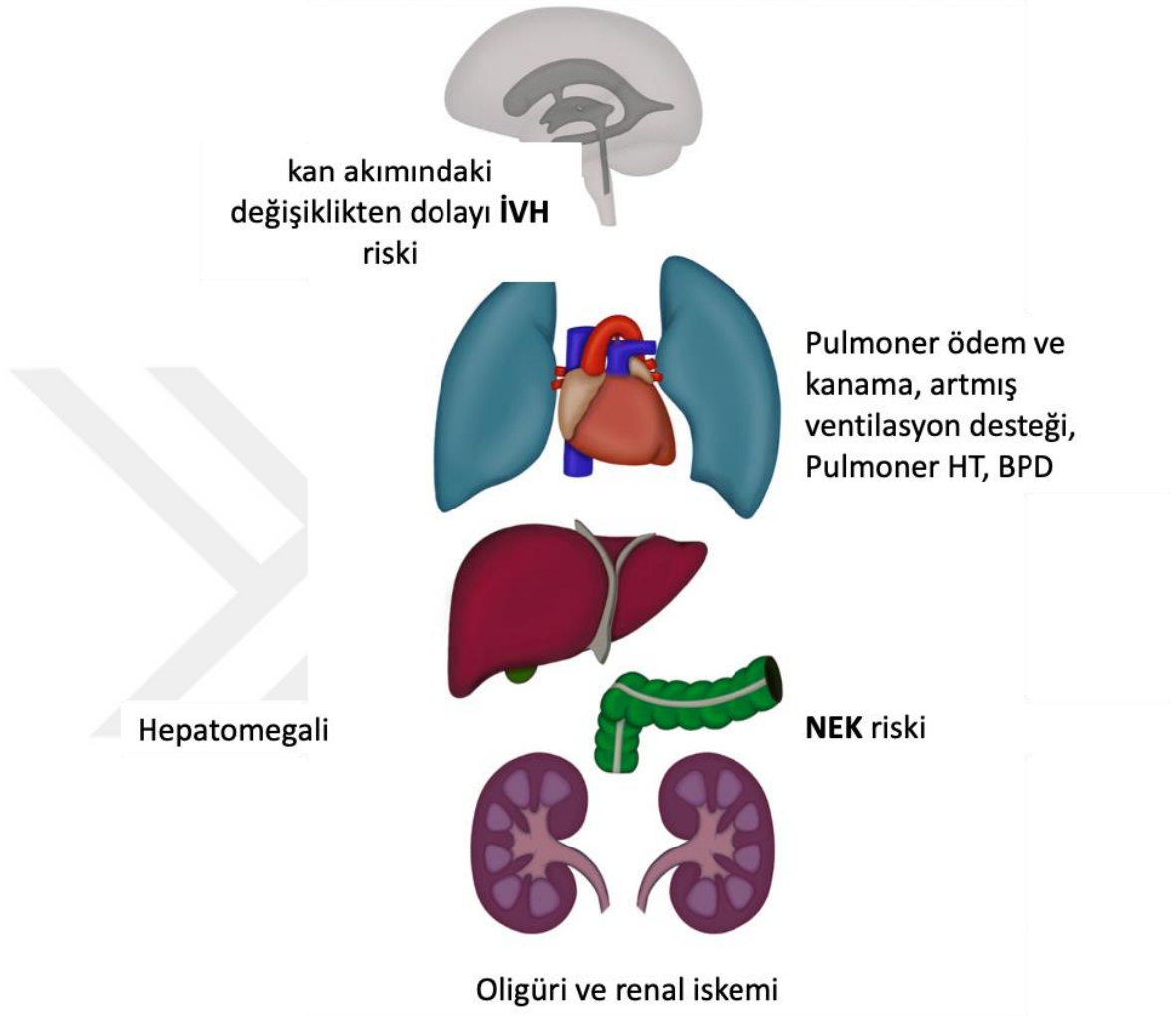
İntrauterin dönemde sistemik damar direnci düşük PDD yüksek olduğu için DA'da akım sağdan sola doğrudur. İlk nefes ve akciğerlerin havalanması ile PDD düşüp sistemik damar direncinin yükselmesi ile şantın yönü değişip akım soldan sağa olur.

Prematürelerde RDS varlığında yüksek olan PDD surfaktan tedavisi sonrası düşer ve DA'da soldan sağa şant oluşur.

DA'nın çapı ve uzunluğu akıma verilen direnci belirlemede oldukça önemlidir. Küçük bir PDA varlığında sistemik dolaşım ile pulmoner dolaşım arasındaki basınç farkı yüksek olsa bile aradaki şant miktarı azdır. Fakat büyük bir PDA varlığında şantın miktarı oldukça fazla olabilir ve iki sistem arasındaki basıncı eşitleme eğilimindedir; dolayısıyla şanttaki kan miktarını iki sistem arasındaki basınç farkı belirler. Doğum sonrası dönemde PDD daha çok değişikliğe uğradığı için akımı belirlemede daha önemlidir.

Soldan sağa şant ile sistemik dolaşım yerine akciğerlere kanın gitmesi duktal çalma olarak adlandırılır. Duktal çalma beyin, bağırsaklar ve böbrekler gibi uç

organlarda hipoperfüzyona neden olmaktadır (Şekil 2). Prematüreler için önemli morbiditeler olan İVK, NEK ve BPD'ye neden olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (2,3).



Şekil 2. Soldan Sağa Şantın Neden Olduğu Morbiditeler (28)

2.2.3.2. PDA'nın Pulmoner Sisteme Etkileri

Pulmoner ödem, pulmoner venöz basınçtaki artışa bağlı olarak hem arteriyel hem de venöz uçta kapiller permeabilitenin artması nedeniyle gelişebilir. Pulmoner ödem, kompliyansı azaltıp mekanik ventilasyon (MV) ve O₂ gereksiniminde artışa neden olacağından önemli bir komplikasyondur.

PK, RDS'nin iyileşmesiyle birlikte PDD'nin düşmesi ve akciğere artmış kan akımı sonucu görülebilir. PK duktal çapın daha büyük, pulmoner akımın daha fazla olduğu bebeklerde daha çok görülmektedir (29).

PDA nedeni ile sürekli soldan sağa şant olması hidrostatik basınç ile akciğer intertisyumunda sıvı infiltrasyonuna neden olup alveol gelişimini ve dolayısıyla pulmoner mekanikleri bozup MV'de kalma süresini uzatır (30). Preklinik çalışmalarda da PDA'nın farmakolojik olarak kapatılmasının alveolarizasyondaki gecikmeyi düzelttiği gösterilmiştir. PDA'nın kısa dönemde akciğer mekaniklerini etkilediği bilinmektedir ama PDA ve BPD gelişimi arasındaki neden sonuç ilişkisinin kesin kanıtı yoktur. Bebek daha preterm ve hasta olduğu için mi BPD PDA birlikteliği var yoksa arada bir ilişki mi var sorusu henüz tam cevap bulamamıştır. Yeni çalışmalarda, özellikle PDA'nın taranıp erken tedavi edildiği çalışmalarda PDA ile BPD gelişimi arasında birebir neden sonuç ilişkisinden ziyade BPD gelişiminin gebelik haftasına ile daha ilişkili olduğu gösterilmiştir (5,31). Bunun yanında yakın zamanda Türkiye'de yapılan bir çalışmada PDA nedeni ile ilk yedi günde tedavi edilen bebeklerin daha sonra tedavi edilen bebeklerden daha yüksek BPD/ölüm oranına sahip olduğu gösterilmiştir (7). Daha uzun süre PDA maruziyetine rağmen daha geç tedavi edilenlerde BPD sıklığının değişmemiş olması ve erken tedavi ile BPD/ölüm oranının artması bu konudaki soru işaretlerini artırmıştır.

2.2.3.3. PDA'nın Sistemik ve Serebral Dolaşım Üzerine Etkisi

Soldan sağa şantın neden olduğu artmış hacim yüküne immatür miyokard ve vasküler sistemin yeterli kompanzatuvar yanıt verememesi sonucu oluşan etkilerdir. Pulmoner kan akımı sistemik kan akımının %50'sinden fazla olduğunda hemodinamik bozulma belirginleşir; sol ventrikül atım hacmi artarken sistemik kan akımında artış olmaz ve kalp yetmezliği gelişir (32).

Orta ve büyük PDA'lar klinik olarak önemli hipotansiyona neden olup farmakolojik tedavi gerektirebilir (33,34). Bu çalışmalarda dopaminin sistemik kan akımını artırarak şant etkisini azaltabileceği ve hipotansiyon tedavisi için iyi bir seçenek olduğu rapor edilmiştir. PDA'nın kendisi hipotansiyona neden olabileceği gibi cerrahi ligasyonu sonrasında da bozulmuş vasküler tonus nedeni ile olabileceği

düşünülen, düşük kortizol seviyesi ile birlikte vazopressör tedaviye dirençli hipotansiyon görülebilmektedir (35,36).

Orta ve büyük PDA'ların İVK riskini artırabileceği gösterilmiştir. İlk 24 saatten sonra medyana gelen geç İVK'ların, PDD düşmesi ile başlangıçta düşük olan kalp debisinin hızla artması sonucu iskemi reperfüzyon hasarından kaynaklandığı düşünülmektedir.

İnce bağırsaklar ve sağ kolonun kanlanması superior mezenterik arter (SMA) ile sağlanır. Sağlıklı ve term bebeklerde postprandiyel SMA akımında artış ile bağırsağın emilim ve sindirimi sırasında artan metabolik ihtiyacı sağlanırken, PDA'sı olan bebeklerde duktal çalma ile SMA'daki kan akımının azalması beslenme intoleransından NEK'e kadar ulaşabilen yelpazede GI sorunlara neden olmaktadır (37).

Duktal çalma ile böbreklere ve karaciğere giden kan akımının azalması sonucu böbrek yetmezliği ve hepatomegali de beklenebilir (37).

2.2.4. PDA'da Klinik Bulgular

PDA'da klinik bulgular özgül değildir ve daha çok şantın büyüklüğüne bağlıdır. Hemodinamik anlamlı PDA (HAPDA) varlığında artmış pulmoner dolaşım ve sol kalp yüklenmesi bulguları tipik olarak doğumdan sonraki iki üç günden sonra görülecektir. RDS nedeni ile surfaktan tedavisi alan bebeklerde ise PDD'de düşme ile bulgular daha erken ortaya çıkmaktadır.

İlk bulgular sıklıkla solunum destek ihtiyacında artış ve alveolar ödem sonrası PaCO₂ düzeyinde yükselmedir (12).

Üfürüm 24-72. saatler arasında duyulmaya başlar. Küçük PDA'sı olan hastalarda üfürüm hiç duyulmayabilir. HAPDA'sı olan hastalarda bile ilk üç gün içinde üfürüm duyulmayabilir, hastalar asemptomatik olabilir. Bu durum ilk zamanlarda duktustan akımın az olmasından kaynaklanır, PDD'nin de düşmesiyle birlikte duktustaki akım giderek artacaktır. Bu nedenle PDA riski yüksek olan pretermelerde EKO geciktirilmemelidir (38). Üfürümün şiddeti şantın miktarı arttıkça

artar, sistolik karakterde ve yüksek frekanslıdır, ikinci kalp sesinin sonundan diyastole kadar uzayabilir. Sol sternal kenar boyunca, 2-3.interkostal aralıkta duyulur. Şant çok büyükse ventriküle hızlı doluma bağlı apekte 3.kalp sesi de duyulabilmektedir. Klinik bulgular arasında üfürüm PDA'yı göstermede en yüksek özgüllüğe sahip olsa da duyarlılığı düşüktür. Kapanmış duktuslarda %11, küçük duktuslarda %24 oranında üfürümün duyulabildiğinin gösterilmesi bunu desteklemektedir. Üfürüme dayanarak PDA yönetmek klinisyenleri yanıltabilir.

Sol ventrikül aşırı yüklenmesine bağlı olarak apikal vuruda sola doğru yer değiştirme, hiperaktif prekordiyum görülebilir. Şant çok büyükse sol ventrikül yetmezliği bulguları; taşikardi, takipne, akciğerlerde raller ve ilerleyen vakalarda apne ve bradikardi, hepatomegali görülebilir.

Sistolik ve diyastolik kan basıncında düşme; hipotansiyon görülebilir. Diyastolik kan basıncında düşme daha ciddi olduğundan nabız basıncında genişleme beklenir. Geniş PDA gelişimini öngörmede en tutarlı klinik bulgunun ilk günde kan basıncı düşüklüğü olduğu kabul (39).

Artan hipotansiyon ve azalan periferik perfüzyona bağlı olarak metabolik asidoz, oligüri ve abdominal distansiyon görülebilir.

Duktusta akım arttıkça özellikle palmar ve ön kol nabızlarında güçlenme görülebilir.

Bu bulgulardan hangisinin en önemli olduğu ya da tanı için gerekli olduğu konusu net değildir. Klinik bulgulara ve EKO bulgularına dayanarak daha önce birçok PDA skorlaması yapılmıştır (40–42). Skorlama sistemleri hangi hastalarda HAPDA beklenebileceği ve PDA morbiditelerini öngörme açısından yol gösterici olabilirler ancak bu konuda daha çok prospektif inceleme gerekmektedir.

2.2.5. PDA'da Terminoloji

Klinik belirgin PDA tanısı, PDA ile uyumlu üfürüm, prekordiyal vuruda ve periferik nabızlarda belirginleşme gibi fizik muayene bulgularından en az biri ve klinik şüphe varlığında konulur. Mümkünse EKO ile doğrulanmalıdır çünkü gerek üfürüm

gerekse diğerk fizik muayane bulgularının duyarlılık ve özgüllüğü çok yüksek değildir. Ayrıca klinisyenler arasında da bulguların değerklendirilmesi arasında farklar vardır.

Semptomatik PDA tanısı ise pulmoner hiperperfüzyon ya da sistemik hipoperfüzyon gelişmesi, bunun sonucunda da solunum ve dolaşım sistemindeki semptomların ortaya çıkması ile konulur. Semptomatik PDA’da birinci haftada gelişebilecek en özgül bulgu PK’dır. Bunun dışında MV’den ayrılmada güçlük, solunumsal parametreler ve MV ayarlarında kötüleşme, apne atakları ve hipotansiyon görülebilmektedir.

Bebek PDA kliniğine sahipse ve EKO’daki bulgular anlamlı şant varlığına işaret ediyorsa HAPDA’dan söz edilir fakat henüz tam olarak nasıl tanımlanacağı ile ilgili bir görüş birliği yoktur (2,43,44). HAPDA’nın oluşturacağı klinik bulgular DA’daki şantın miktarına; yani PDD’ne, pulmoner ve sistemik dolaşımın şantı kompanse etmek için vereceğı hemodinamik yanıt ve miyokardın PDA’yı kompanse edebilme yeteneğine bağılıdır. HAPDA’yı 28.GH’dan önce doğan bebeklerde PK, İVK gibi ciddi morbiditeler ve mortalite ile ilişkilendiren yayınlar ve PDA’nın erken tanı ve tedavisinin özellikle PK ve mortalite üzerine olumlu etkilerinin olduğunu gösteren yayınlar vardır (4,5). Klinisyenlerin bu komplikasyonları önlemek için PDA’da kapama tedavisi vermek istemeleri bu tanımı önemli kılmaktadır. Fakat son zamanlarda yapılan bir çalışmada 29.GH altında doğan ve orta-geniş PDA’sı olan hastalarda medikal tedavinin taburculukta PDA açıklığı, PDA kapaması için cerrahi ihtiyacı ve prematürite ilişkili morbiditelerde bir azalma sağlamadığı da gösterilmiştir (7). HAPDA morbiditeler ve mortaliteler için önemli bir risk faktörü olmakla birlikte tedavi kararı için tek başına değerklendirilmemelidir. Henüz hangi PDA’nın tedavi gerektirdiğı, gerektiriyorsa tedaviye ne zaman başlanacağı ve nasıl tedavi edileceğı konusunda kesin bir görüş birliği yoktur (8,9).

2.2.6. PDA Tanı Yöntemleri

2.2.6.1. Ekokardiyografi (EKO)

EKO PDA tanısında klinik bulgulardan daha duyarlı ve özgüldür. Duktusu direk olarak görüntüleyebildiğinden, şant büyüklüğünü ve bu durumun bebek için klinik

önemini gösteren altın standarttır. İki boyutlu EKO ve renkli akım doppler görüntüleme PDA tanısı için duyarlı ve spesifiktir (45). EKO ile klinik bulgulardan ortalama 1,8 gün önce HAPDA tanısının konabileceği gösterilmiştir (2,38). İlk 4 gün boyunca PDA şant akımının doppler EKO ile değerlendirilmesinin HAPDA gelişimini öngörmeye faydalı olduğu da gösterilmiştir (46).

EKO’da değerlendirilen parametreler şunlardır:

PDA çapı: duktusun en dar yeri bulunarak ölçülür. Kapanma pulmoner uçtan başlayıp aortaya doğru olduğundan en dar yer PA komşuluğundadır. Çapı <1.5mm olan PDA’lar küçük kabul edilir. Küçük PDA’lar genelde restriktiftir ve pulmoner kanlanmada belirgin artışa neden olmazlar. Çapı >1.5mm olan PDA’ların orta büyüklükte mi geniş mi olduğu kararı şantın hacmine bakılarak belirlenir ancak yine de bu PDA’lar önemli kabul edilir (2,7,8,47). Genel olarak PDA çapı şantın hacmiyle bağlantılı olsa da PDA’daki akımın değişkenliği, PDA çapının HAPDA tanısı koydurmada tek başına yetemeyeceğini gösterir. Duktusun çapı bebeğin ağırlığıyla da ilişkili olduğu için HAPDA standardizasyonunda DA çapının >1.4mm/kg olması anlamlı kabul edilir. Sadece DA çapı değerlendirildiğinde ise DA çapı 1.5-2mm ise orta, >2mm ise geniş kabul edilir.

PDA’daki akım paterni: hemodinamik durum, PDA’nın akibeti ve tedavi planlaması hakkında fikir verir. Pulmoner hipertansiyon (PH) paterni, PDD henüz düşmemişken gözlenir. İki yönlüdür, erken sistolde sağdan sola, diyastolde soldan sağa şanlıdır. Büyüyen PDA, bu patern PDD’deki düşmeyle birlikte soldan sağa şantın daha hakim olduğu paternidir, klinisyeni anlamlı PDA gelişebileceği konusunda uyarıcıdır. Pulsatil paternde şant tek yönlü ve soldan sağa doğrudur. Tepe akım hızı 1.5m/sn’dir, 2-3. günlerde izlenir ve HAPDA’yı gösterir. Kapanmakta olan paternde ise soldan sağa şant tüm kardiyak siklus boyunca sabittir ve tepe akım hızı pulsatil akımdan fazladır (2m/sn). Bu patern duktusun konstrükte olduğunu ve akımın hızlandığını gösterir. Kapalı paternde ise duktusta sadece fizyolojik akım alınır.

Duktustaki akım direkt hesaplanamadığı için şant hacmi indirekt yöntemlerle hesaplanır (48). Soldan sağa yüksek hacimli şantlarda, PA dallarında antegrad total ve diyastolik akımda, sol atrium ve sol ventrikül dolum sonu hacminde artış olur. Mitral

kapak ve sol ventrikül de yüksek hacimden etkilenir. PDA'ya bağı hemodinamiklerin etkilendiği yapısal olarak normal kalplerde sağ ventrikül debisi sistemik dolaşımı yansıtır, sol ventrikül debisi de pulmoner kan akımına eşittir (2). Sağ ve sol ventrikül atım hacimlerinin oranı ile sol ventrikül debisinin superior vena kava (SVK)'daki akıma oranı hesaplanabilir. Bu oran >4 olduğunda PDA ile akciğere giden kanın yaklaşık %50 artmış olduğu öngürülebilir (49).

Sol kalp ölçümleri de PDA'da sıvı yüklenmesi hakkında fikir verir. Dilate sol ventrikül PDA'daki büyük şantı gösterir. Sol atrium: Aort kök oranı (LA/Ao) sol kalp ölçümleri arasında en sık kullanılandır. Bebek büyüklüğüne göre sol atrium büyüklüğü değişebileceğinden aort köküne oranı kullanılır. Soldan sağa şantın büyüklüğü arttıkça bu oran da artar. Bu oranın $\geq 1,4$ olmasını, $>1,4$ olmasını ve $>1,5$ olmasını anlamlı kabul eden çalışmalar mevcuttur (2), TND PDA protokolünde de bu oranın $>1,4$ olmasının HAPDA'yı göstermede kullanılan bir kriter olduğu belirtilmiştir (12).

İnen aortada retrograd diyastolik akımın gösterilmesi de HAPDA için oldukça önemli bir göstergedir. Soldan sağa şanta neden olan geniş PDA, abdominal aorta ve torasik aortada belirgin bir retrograd diyastolik akım oluşturur ve bu akım total aortik akımın %50'sinden fazla olabilir. Bu durum klinikte duktal çalma olarak karşımıza çıkar. İnen aortadan pulse wave Doppler'le retrograd akımın olup olmadığının belirlenmesi önerilmektedir (50).

HAPDA varlığında miyokardiyal akım hızı düşük, miyokardiyal fonksiyon indeksi yüksek olarak bulunur. Bu durum sistolik ve diyastolik disfonksiyon varlığını gösterir.

Transmitral pasif ve aktif akım (E ve A dalgaları) da sol ventrikül diyastolik dolumun göstergesidir. Pasif ve aktif akım hızı oranları PDA'ya bağı şant varlığında pulmoner aşırı kanlanma ve sistemik hipoperfüzyona bağı olarak yükselir. Geniş şant varlığında E/A oranı >1 olarak bulunur. Bu ölçümün duyarlılığı foramen ovale varlığında azalır ve tek başına PDA tanısı koymada yeterli değildir (12).

PDA'daki şantta end diyastolik/tepe sistolik akım hızı oranı da değerlendirilen parametreler arasındadır. Şant arttıkça bu oran azalır (<0.5).

HAPDA varlığında miyokardiyal akım hızı düşük, miyokardiyal fonksiyon indeksi yüksek olarak bulunur. Bu durum sistolik ve diyastolik disfonksiyon varlığını gösterir.

PDA/Sol pulmoner arter (SPA) oranı, 2D EKO ile ana PA bifurkasyonundan ölçülür. HAPDA varlığında artar. <0.5 küçük, $0.5-1$ arası orta, ≥ 1 büyük kabul edilir.

Antegrad PA diyastolik akım hızı da değerlendirilen bir parametredir. PA'de diyastolde de akım olması HAPDA varlığını gösterir, çünkü DA açık değilse PA'de yalnızca sistolik akım izlenir. Aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebeklerde yapılmış bir çalışmada bu parametrenin, gebelik haftası ve doğum ağırlığı kontrol edildiğinde kendiliğinden kapanmayı belirlemede önemli olduğu gösterilmiş (51).

2.2.6.2. Akciğer Grafisi ve Elektrokardiyografi

Ekokardiyografi ve doppler dışında tanıda akciğer grafisi ve elektrokardiyografi de kullanılabilir. Önemli boyutlardaki şant uzun süre devam ederse sol kalpte yüklenmeye bağlı akciğer grafisinde sol atrium ve ventrikülde büyüme, pulmoner konjesyona bağlı akciğerde flulaşma gözlenebilir. Elektrokardiyografide de sol ventrikül hipertrofisi ve sol atriyal genişleme bulguları izlenebilir.

2.2.6.3. PDA'da Biyobelirteçler

EKO'ya erişebilmenin her zaman mümkün olmaması ve klinisyenler arasında ölçüm farklarının olması nedeniyle, PDA'yı erken dönemde kolayca tanıyabilecek özgül ve duyarlılığı yüksek markerlar aranmaya başlanmıştır. Bu markerlar ekokardiyografi olmadığında tanı amaçlı, tedavi kararını kesinleştirmek için ekokardiyografiyle birlikte ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılırlar. Natriüretik peptidler bu amaçla uzun yıllardır kullanılmaktadır (52,53). Bu testlerin duyarlılığı ve özgüllüğünün popülasyonlar arasında farklılık göstermektedir. Bu nedenle bu biyobelirteçlerin rutin kullanımından önce daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünen klinisyenler vardır (54).

PDA tanı ve tedavisinde kullanılan biyobelirteçler şunlardır:

Beyin natriüretik peptid (BNP): Ventriküllerden yüklenmeye bağlı olarak pro-BNP olarak salınır. Miyositlerin içinde aktif BNP ve inaktif NT-proBNP parçalarına ayrılır, yarı ömrü 20 dakikadır. Miyokardiyal relaksasyona neden olur, diürez ve vazodilatasyon ile ventrikül yükünün azaltılmasını sağlar. Renin aldosteron üretimini de inhibe eder. Yaşamın ilk 3 gününde düzeyi zaten yüksek olduğu için üçüncü günden sonra kullanımı güvenilirdir. BNP ve pro-BNP böbreklerden atılır, böbrek yetmezliğinde seviyelerinin yüksek olması beklenir. PDA durumunda da sol ventriküler duvardaki gerilmeye ve yüklenmeye bağlı olarak BNP seviyeleri yükselir. Klinik kullanımı en pratik olan biyobelirteçtir. Seviyesi ekokardiyografi bulguları ile korelasyon gösterir, büyük duktuslarda daha yüksek olma eğilimindedir. PDA kapandığında seviyesi düşer. BNP takibi PDA hakkında fikir verse de duyarlılığı düşüktür. Taramada, akımın büyüklüğünü belirleme ve tedaviye yanıtı değerlendirme amacı ile kullanılabilir. Fakat PDA'sı olmayan ya da küçük PDA'sı olan bebeklerle, orta büyük PDA'sı olan bebeklerin değerleri arasında çakışmalar olması tanı ve tedavi amaçlı kullanımını kısıtlamaktadır. Bir çalışmada BNP aralıkları, PDA'sı olmayanlarda 0-118 pg/mL, ince PDA'da 5-451 pg/mL, orta PDA'da 5-1270 pg/mL ve geniş PDA'da 33-4510 pg/mL olarak bulunmuştur (55). BNP aralıklarındaki bu çakışmaların interatriyal şantlar ya da PH nedeni ile olabileceği düşünülmekle birlikte nedeni net olarak belirlenememiştir. Bu sonuçlar BNP'nin tek başına kullanımını kısıtlamaktadır.

Amino-terminal pro-B-tip natriüretik peptid (NT- proBNP): Yarı ömrü 60-120 dakikadır, BNP'den daha uzundur. Duktal çap ile idrar NT-proBNP arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (56). Ama yine BNP gibi sonuçlarında PDA boyutları arasında çakışmalar vardır.

BNP ve NT-proBNP en sık çalışılan biyobelirteçlerdir ve HAPDA'sı olan prematürlerde plazma ve idrarda seviyelerinin yüksek olduğu, tedavi sonrasında ise seviyelerinin normale döndüğü gösterilmiştir. ÇDDA bebeklerde yapılan bir çalışmada 48-96. saatler arasında NT-proBNP taramasının HAPDA açısından düşük risk altındaki prematürelerin belirlemede etkili olduğu gösterilmiştir (57).

Yakın zamanlı bir meta-analizde biyobelirteçlerin EKO'yla kanıtlanmış PDA ile korelasyonu değerlendirilmiş; BNP için duyarlılık %88 özgüllük %92, NT-proBNP içinse duyarlılık %90 özgüllük %84 olarak bulunmuştur (54). Sonuç olarak yalnızca BNP ya da NT-proBNP'ye bakılarak hastaların bir kısmı gözden kaçabilir, ardışık ölçümler yapılarak seviyenin düşmediğinin gösterilmesi daha anlamlı olabilir.

Nötrofil jelatinaz-ilişkili lipokalin (NGAL): PDA nedeni ile böbrek kan akımının azalması sonucu seviyesi yükselir (58).

Kalp yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP): İskemi esnasında, özellikle de kalp ve bağırsak iskemisinde seviyesi yükselir. PDA'da sistemik hipoperfüzyon nedeni ile seviyesi yükselebilir.

ÇDDA bebeklerde yapılan bir çalışmada idrar NT-proBNP, NGAL ve H-FABP düzeyleri ile HAPDA ilişkisi incelenmiş ve HAPDA'sı olanlarda yaşamın ilk gününde NGAL ve H-FABP, 2-4. ve 6-8. günlerde ise üç biyobelirteçin de seviyesinin yüksek olduğu gösterilmiştir ve bu biyobelirteçlerin tedavi kararında kullanılması önerilmiştir (58).

Troponin-T: Miyokardiyal hasarı gösterir. HAPDA'da anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır (53).

Atrial natriüretik peptid (ANP), Endotelin-1 ve C-terminal pro-endotelin-1'de bu amaçla kullanılan biyobelirteçler arasındadır.

2.2.6.4. Near Infrared Spectroscopy (NIRS)

NIRS, PDA'nın beyin kan akımı üzerindeki etkilerini değerlendirmede kullanılabilir. Tek bir organ hakkında fikir vermesi ve uzun monitorizasyon süresi dezavantajlarıdır.

2.2.6.5. Perfüzyon İndeksi (PI)

Organ perfüzyonunu gösterir. Periferik perfüzyon, atım hacmi, kalp debisi ve SVK'daki akımla koreledir. HAPDA'da düşme beklense de hiperdinamik dolaşım

nedeni ile yüksek PI izlenebilir. Özellikle yaşamın 37.saatinden sonra PI'daki bu artış HAPDA olgularında anlamlıdır (59).

2.2.6.6. Trombosit Sayısı

Yaşamın 1-3.günlerinde trombosit sayısı $<150 \times 10^9$ olanlarda PDA riski 1,2 kat, $<100 \times 10^9$ olanlarda ise 1,5 kat artar. Belirgin PDA riskinin de $<100 \times 10^9$ olanlarda arttığı bilinmektedir. 3-7.günlerdeki trombosit sayısı ile PDA sıklığı arasında bir ilişki bulunmadığı gösteren çalışmalar da vardır (60).

Trombosit sayısının bebeğin immatüritesini gösterdiği için PDA ile indirekt bir ilişki içinde de olabileceği düşünülmektedir. Fakat son metaanalizlerde trombositopeninin spontan duktal kapanmama için bağımsız bir risk faktörü olduğu, ayrıca farmakolojik tedavi başarısızlığını da artırdığı raporlanmıştır (61,62). Trombosit fonksiyonunun da önemli olduğu, trombosit disfonksiyonun duktal kapanmama için bir risk faktörü olduğunu vurgulayan çalışmalar da mevcuttur (63).

PDA'lı hastalarda, PDA tedavisi amacı ile trombosit trasfüzyonunun PDA açısından bir fayda sağlamadığı, hatta bu yaklaşımın İVK riskini arttırdığı gösteren çalışmalar da yayınlanmıştır (64).

2.2.6.7. Faz Kontrast Manyetik Rezonans Görüntüleme (PCMRI)

DA, torasik arter ve venlerdeki akım hacmini görüntülenmek için kullanılabilir (65).

2.2.6.8. Speckle Tracking Ekokardiyografi

PDA sonucu gelişen hacimce yüklenme bulgularını gösterir. Bu yöntemle PDA'sı olan bebeklerde yaşamın 3.gününde atım hacminin %33 arttığı gösterilmiştir. PDA çapının $>1.5\text{mm}$ olduğu prematürelde bu etki daha belirgindir ve PDA kapanmazsa artarak devam eder (66).

2.2.7. PDA Ayırıcı Tanısı

Nadir görülmekle birlikte sistemik arteriyovenöz malformasyonlar, fistül, aorto-

pulmoner pencere de sistol ve diyastolde sürekli üfürüme neden olabilir. Yine çok nadir görülen kombine aort stenozu ve regürjitasyon, kombine pulmoner stenoz ve regürjitasyon da hem sistol hem diyastolde duyulan ‘to-and-fro’ adı verilen üfürüme neden olabilmektedir. Klinik olarak üfürüm ayırıcı tanısında bu tanılar yer alsa da EKO ile PDA’nın tanısı kolayca doğrulanabilmektedir.

2.2.8. Prematürlerde PDA Taraması

Klinisyenlerin bazıları tüm küçük prematürelere EKO ile tararken bazı klinisyenler PDA’yı düşündüren klinik varlığında EKO yapmaktadır ve hangisinin daha doğru bir yaklaşım olduğu konusunda henüz bir görüş birliği yoktur.

PDA klinik vermeden taranıp tedavi başlandığında prognozun daha iyi olduğunu savunan grup tüm küçük prematürelere tarama yapılmasını önermektedir (4). ADDA bebeklerde geniş PDA olsa bile yaşamın ilk haftasında klinik bulgu vermeyebileceğinden EKO ile ilk günlerde PDA taraması önerilmektedir. 1513 ÇDDA bebekte yapılmış bir çalışmada EKO ile erken PDA taraması (üçüncü günden önce) yapılan 29 haftanın altında doğan bebeklerin, tarama yapılmayan gruba göre taburculuk öncesi mortalite ve PK sıklığının daha düşük olduğu gösterilmiştir. NEK, ağır BPD ve ciddi serebral lezyonlar açısından ise iki grup arasında fark raporlanmamıştır (5). Bu çalışmada ayrıca tarama amaçlı EKO yapılan bebeklerin %62’sinde, klinik bulgularla EKO yapılan hastaların %59’unda $\geq 1.5\text{mm/kg}$ PDA olduğu gösterilmiştir. Bu verilerle çalışmada 29 haftadan küçük bebeklerin PDA varlığında asemptomatik de olabilecekleri göz önünde bulundurularak erken dönemde EKO ile tarama desteklenmiştir. Tarama yapılmayan grupta daha yüksek ölüm oranı öncelikle tedavi edilmeyen bebeklerde gözlenmiştir. Ancak bu çalışmada tarama yapılmayan bebekler daha kötü oldukları için semptomatik olarak değerlendirilmiş olabilirler. Yine 28.gestasyonel hafta öncesinde doğan bebeklerle yapılan başka bir çalışmada üçüncü günde özellikle de $\geq 1.5\text{mm}$ PDA varlığının ölüm riskini 3,4 kat arttırmakta olduğu gösterilmiştir (67). Bu çalışma da erken dönemde EKO ile değerlendirmenin önemine işaret etmektedir.

Son çalışmalar ÇDDA bebeklerde PDA’nın rutin taramasını destekliyor olsa da daha büyük prematürelere için bu uygulamanın gerekli olduğunu göstermemektedir.

Randomize kontrollü çalışmalarla (RKÇ) rutin tarama ve semptomatik bebeklere yapılan EKO'nun maliyet-yarar sonuçları netleşinceye kadar, klinik bulgular ışığında EKO ile değerlendirme kararı uygun gibi görünmektedir. Fakat özellikle 28 GH ve altında doğan bebeklerde erken tanı ve tedavinin, PK ve mortalite üzerine olumlu etkisinin gösterilmiş olması bu grupta rutin taramanın yararlı olacağını düşündürmektedir (4,5).

Türk Neonatoloji Derneği'nin (TND) prematüre bebeklerde PDA'yı EKO ile tarama önerileri şöyledir: (12)

- 28 hafta altı ve/veya 1000 gramın altındaki bebeklerde ilk 72 saatte EKO ile inceleme önerilir.
- 28 hafta altı ve/veya 1000 gramın altında, RDS nedeniyle ventilatörde olan yüksek riskli bebeklerde PDA'nın erken tanı ve tedavisinin özellikle PK ve mortalite üzerinde olumlu etkisi olabilir. Bu nedenle, RDS nedeniyle ventilatörde olan yüksek riske sahip bebeklerde ilk 24-72 saatte EKO ile incelemenin yapılması HAPDA'nın erken tedavisi açısından bir seçenektir.
- 28 hafta ve/veya 1000 gram üstünde olan ventilatördeki bebeklerde klinik ve respiratuvar bulgular duktal şantı düşündüğünde EKO ile inceleme önerilir.

2.2.9. Prematür Bebeklerde PDA'nın Tedavisi

Farklı tedavi stratejilerini karşılaştıran büyük RKÇ'ler yeterli olmadığından, preterm bebeklerde en doğru tedavi yönetimi belirsizliğini korumaktadır. Bu belirsizliğe neden olan sorulardan başlıcaları şunlardır:

Hangi PDA'nın kapatılması gerekir? Semptomatik PDA'lı bebeklerin önemli bir kısmında spontan kapanma olmasına dair artan çalışmalar ışığında farmakolojik veya cerrahi tedavi hangi hastalar için gerekli?

PDA kapatma endikasyonları nelerdir ve kapatma zamanlaması nasıl seçilmelidir? Hastanın kliniği, şanta maruz kalma süresi ve şant yüzdesi tedavi zamanlamasını ne kadar etkilemektedir?

PDA kapatılma kararı verildiğinde hangi tıbbi yaklaşım tercih edilmelidir? Tedavi seçeneklerinin birbirlerine üstünlükleri nelerdir?

Son zamanlardaki çalışmalardan bazılarında PDA'nın BPD, NEK gibi daha birçok neonatal morbiditeler ile kesin bir neden sonuç ilişkisinden ziyade, bu durumların prematüreliliğin sonucu olarak birliktelik gösterdiği vurgulanmaktadır. DA'un farklı zamanlarda ve farklı tedavi yöntemleriyle kapatılmasının neonatal morbiditeler üzerine etkisini inceleyen çalışmalarda da morbiditelerin PDA'daki soldan sağa şanta mı, tedavi yöntemine mi yoksa prematüreliliğinin kendisine mi bağlı olduğu net olarak gösterilememiştir (9).

HAPDA yaklaşımı yıllar içinde değişiklik göstermiş öncelikle konservatif tedaviden agresif medikal ve cerrahi tedaviye kayarken günümüzde tekrar konservatif tedaviye eğilim artmaya başlamıştır. >1000 gram bebeklerin %67'sinde PDA'nın kendiliğinden ilk 7 günde ve >%94 oranında ise taburculuktan önce kapanması, <1000 gram bebeklerde %40 oranında kendiliğinden kapanma olması, erken agresif tedaviye bağlı Gİ kanama, NEK, bağırsak perforasyonu ve oligüri gibi komplikasyonların görülmesi ve erken agresif tedavinin BPD, NEK ve nörogelişimsel morbiditelerde azalmaya neden olmadığını gösteren yayınların artması konservatif tedaviye eğilimin artmasının nedenleridir.

PDA tedavi seçenekleri şunlardır;

- Konservatif tedavi
- Medikal tedavi
- Cerrahi tedavi

2.2.9.1.Konservatif Tedavi

2.2.9.1.1.Genel Destek Tedavisi

Nötral termal çevrenin ve yeterli oksijenasyonun sağlanması, hematokritin %35-40 arasında tutulması, pozitif ekspiratuar sonu basıncını (PEEP) yüksek tutulması (>5) ile kısa inspirasyon zamanı (<0.35sn) genel destek tedavileri arasında yer almaktadır (12).

2.2.9.1.2. Sıvı Kısıtlaması

Sıvı yüklenmesi, pulmoner ödem ve ciddi solunum sıkıntısı bulguları olan HAPDA'lı hastalarda günlük sıvı miktarının 110-130ml/kg/g olarak kısıtlı tutulması önerilmektedir.

Sıvı yüklenmesi sol ventrikül ön yükünü artırıp ve pulmoner ödeme neden olarak PDA kliniğini olumsuz etkiler. Gereğinden fazla sıvı kullanımı ekstraselüler sıvıdaki fizyolojik azalmayı geciktirir. Preterm bebeklerde 170ml/kg/gün'den fazla sıvının PDA insidansını arttırdığı gösterilmiştir (68).

Cochrane metaanalizinde sıvı kısıtlamasının (50-80ml/kg/g), liberal sıvı kullanımına (80-170ml/kg/g) göre PDA ve NEK riskini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (69). Fakat bu metaanalizde ayrıca sıvı kısıtlamasının doğum sonrası tartı kaybını istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttırdığı, BPD, intrakraniyal kanama (İKK) ve mortalite riskinde ise bir miktar azalma sağladığı ama bunun istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı da belirtilmiştir. Yine başka bir çalışmada postnatal üçüncü günde >170ml/kg sıvı kullanımının PDA için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte şiddetli ve uzamış sıvı kısıtlamasının da prematüre beslenmesini ve büyümesini kötü etkileyeceği, sistemik kan akımını azaltabileceği akılda tutulmalıdır. TND bu doğrultuda dehidratasyon bulguları oluşturacak kadar aşırı sıvı kısıtlamasından ve sıvı yüklenmesinden kaçınılmasını önermektedir (12).

2.2.9.1.3. Diüretik Tedavisi

Sıvı yüklenmesi, pulmoner ödem ve ventilatör desteğinin arttığı durumlarda tiazid diüretikleri kullanılabilir.

Loop diüretikleri ise renal PGE₂ sentezini artırarak DA kapanmasına engel olabildiği için PDA'sı olan bebeklerde tercih edilmezler. Ayrıca, 32. GH'nın altındaki bebeklerde yapılan bir çalışmada furosemid kullanımının idrar çıkışını arttırmadan serum kreatinin düzeylerinde artış ve hiponatremiye neden olduğu gösterilmiştir (70).

2.2.9.1.4. Beslenme

Semptomatik PDA ve tedavisi esnasında beslenmenin herhangi olumsuz bir etkisinin olmadığı gösterilmiş, hatta tedavi esnasında trofik beslenme alan hastaların total enteral beslenmeye daha hızlı ulaşabildikleri gösterilmiştir (71). Bu nedenle volüm yükü ve beslenme intoleransı açısından yakın takip edilerek enteral beslenmeye devam edilmesi önerilmektedir.

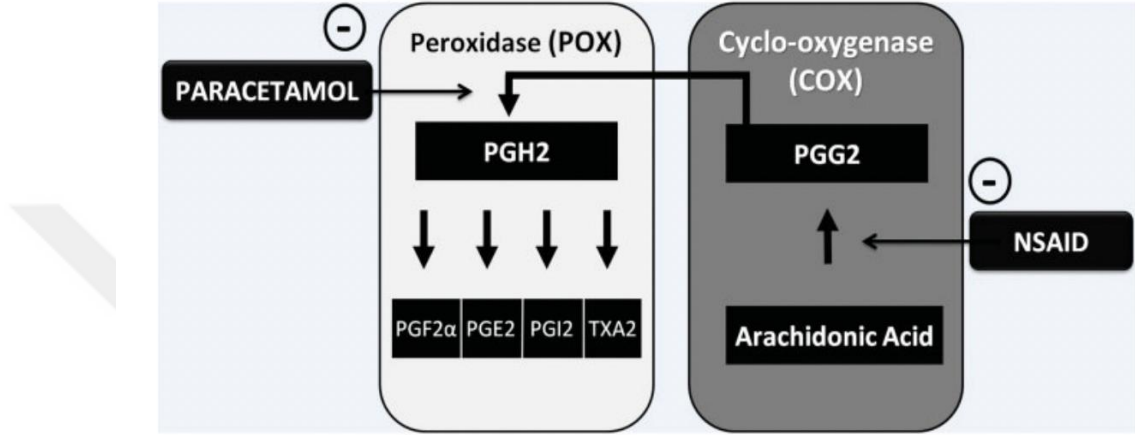
Konservatif tedavi yaklaşımı sonuçlarının iyi olması, ayrıca farmakolojik tedavi seçeneklerinin yan etkisinden ve cerrahi ligasyonun komplikasyonlarından kaçınmak adına güvenli bir seçenektir. Bazı merkezler ilk yedi-on gün konservatif tedavi, sonrasında gerekirse yedinci günden sonra farmakolojik tedaviyi tercih etmeye başlamıştır. Ancak daha küçük preterm bebeklerde (23-25 hafta) PDA'nın kendiliğinden kapanma olasılığı giderek azaldığı için bu grubun ilk 48-72. saatten sonra COX inhibitörleriyle tedavisinin uygun olacağı görüşü de devam etmektedir.

2021 yılında yayınlanan bir sistematik derlemede 12 kohort çalışması ve dört RKÇ incelenerek konservatif tedavi ile farmakolojik ve/veya cerrahi tedavi almış (aktif tedavi) hastaların sonuçları karşılaştırılmıştır. Kohort çalışmalarına bakıldığında konservatif tedavinin aktif tedaviye göre mortalite riskini önemli ölçüde arttırdığı fakat BPD, NEK, İVK ve ROP riskini de önemli ölçüde azalttığı raporlanmıştır. RKÇ'ler incelendiğinde ise iki tedavi grubunda sonuçlar açısından fark olmadığı raporlanmıştır (72).

HAPDA tedavisinde konservatif tedavi ile oral ibuprofenin karşılaştırıldığı başka bir RKÇ'de ise mortalite, BPD ve diğer morbiditeler açısından iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (73). Bunun gibi sonuçların artması ile konservatif tedavi artmış morbidite ve mortalite riski olmadan, farmakolojik tedavi yan etkilerinden kaçınarak PDA yönetimi konusunda iyi bir seçenek gibi görünmektedir. Bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.2.9.2. Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavi ile PG sentezinde, özellikle de PGE₂ düzeyinde azalma ile duktusun konstrüksiyonu ve kapanması uyarılmış olur. Non-selektif COX inhibitörleri (ibuprofen ve indometazin) COX1 ve 2 aşamasına etki ederler. Parasetamol de peroksidaz aşamasına etki ederek duktus kapanmasını sağlamaktadır (Şekil 3).



Şekil 3. PDA Tedavisinde Farmakolojik Tedavi Seçeneklerin Etkisi (74)

2.2.9.2.1. Siklooksijenaz (COX) İnhibitörleri ile Tedavi

COX inhibitörleri tedavi seçenekleri indometazin ve ibuprofendir. İndometazin ve ibuprofenin intravenöz (iv) uygulanması ile PDA kapanma oranları benzerdir (75).

İki ajanın da potansiyel yan etkileri mevcuttur. COX inhibitörleri genel olarak serebral, Gİ ve renal kan akımını azaltırlar. Gİ problemler özellikle yaşamın ilk haftasında kortikosteroid kullanımı ve hipotansiyon ile birliktelik gösterirken iki ilaçla da beslenme intoleransı, Gİ kanama, spontan intestinal perforasyon görülebilmektedir. İndometazin İVK insidansında koruyucu etkiye sahipken, ibuprofenin de indometazine göre NEK ve geçici renal yetmezlik riski daha düşüktür (76). İki ajan ile ROP, sepsis, cerrahi ligasyon oranı, hastanede yatış süresi ve mortalite sonuçları benzerdir. Ayrıca hem indometazin hem de ibuprofen albümine bağlanmada bilirubin ile yarışarak kernikterus riskini artırır. Fakat indometazinin bilirubin bağlanmasını klinik olarak kullanılanın çok üzerinde plazma konsantrasyonlarında etkilediğini

gösteren çalışmalar vardır (77). Buna karşın ibuprofenin klinikte kullanılan dozlarında da bu etkiyi oluşturduğu gösterilmiştir (78,79).

Farmakolojik tedavi esnasında hem PDA'nın mezenterik perfüzyonu etkileyebilme potansiyeli hem de COX inhibitörlerinin GİS üzerine olan yan etkileri nedeniyle beslenme konusunda endişeler mevcuttur. Son çalışmalarda COX inhibitörleri ile tedavi esnasında beslenmenin güvenilir olduğu gösterilmiştir. Retrospektif bir çalışmada 29.GH ve öncesinde doğan 64 bebek anne sütü ile beslenmiş, indometazin tedavisi alan grup ile tedavi almayan grup arasında beslenme intoleransı açısından bir fark olmadığı gösterilmiştir. Çok merkezli başka bir çalışmada 30.GH ve öncesinde doğan, indometazin veya ibuprofen ile PDA kapama tedavisi alan bebekler başlangıçta trofik beslenme verilen ve verilmeyenler olarak randomize edilmiş, iki grup arasında NEK, sepsis, spontan intestinal perforasyon açısından fark bulunmazken, tam enteral beslenmeye geçiş zamanı trofik beslenme verilen grupta daha erken kaydedilmiştir (71). Bu bilgilerle COX inhibitörleri ile tedavi esnasında da beslenmeye devam edilmesi önerilmektedir.

COX inhibitörlerinin kontrendikasyonları ise şunlardır:

- Kanıtlanmış ya da şüpheli sepsis
- Aktif kanama (özellikle İKK ya da Gİ kanama)
- Şüpheli ya da kesin NEK
- Renal yetmezlik
- İdrar çıkışı <0,6 ml/kg/saat
- Kreatinin >1,6 mg/dl
- Gİ veya renal anomali
- Duktus bağımlı konjenital kalp hastalıkları (pulmoner atrezi, Fallot tetralojisi, şiddetli aort koarktasyonu)

2.2.9.2.1.1. Profilaktik Tedavi

Yüksek riskli hasta grubunda semptomlar gelişmeden ilk 12-24 saat içinde tedavi başlanmasıdır. PDA'yı ve İKK'yı önlemek için indometazin ve ibuprofen

profilaktik olarak kullanılmıştır.

Profilaktik indometazin ile HAPDA'da %50, evre 2 ve üzeri İKK'da %35, cerrahi ligasyon ihtiyacında %50 azalma olduğu fakat respiratuar morbiditelere etkinin çok az olduğu metaanaliz sonuçlarında raporlanmıştır (80). Aynı metaanalizde mortalite veya 18-36.aydaki mortalite ve nörogelişimsel prognoz üzerine bir etkisinin olmadığı da gösterilmiştir. ADDA 1202 bebekle yapılan başka bir çalışmada da profilaktik indometazin uygulaması ile PDA ve şiddetli İVK ve PVK insidansında azalma görülmüş, ancak mortalite, BPD insidansı ve 18-36.aydaki nörogelişimsel prognoz üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (81). İndometazin profilaksisi ile PK sıklığının azaldığı da gösteren yayınlar vardır. Bu sonuçlara rağmen indometazin serebral kan akımını azaltması nedeni ile profilaktik tedavide yaygın kabul görmemiştir. Ayrıca profilaktik indometazinin oksijen ihtiyacında artma ve oligüri gibi potansiyel yan etkileri de vardır.

İbuprofen profilaksisi iv yol ile veya oral olarak verilebilir. İlk doz 10mg/kg, sonrasında iki doz 5mg/kg şeklinde uygulanır. 2019'da yayınlanan son Cochrane metaanalizde profilaktik ibuprofen ile PDA insidansında, COX inhibitörleri ile kurtarma tedavisi ihtiyacında ve cerrahi ligasyon ihtiyacında anlamlı derecede azalma olduğu, ayrıca evre 2 ve üzeri İKK'da da sınırlı anlamda azalma gösterilmiştir. Fakat mortalite, BPD, NEK ve tam enteral beslenmeye ulaşma zamanında bir fark olmadığı gösterilmiştir. Oligüri riskinde artış, serum kreatinin düzeylerinde artış ve GİS kanama riskinde artış da yan etkiler olarak gösterilmiştir. Mevcut kanıtlar ile PDA için profilaktik ibuprofen kullanımı desteklenmemiştir (82).

Sonuç olarak TND indometazin ve ibuprofen ile profilaktik tedaviyi çoğu prematür bebeği HAPDA'sı olmadan ilaç yan etkilerine maruz bırakması ve uzun dönem nörogelişimsel prognoza ve sekelsiz yaşam oranına olumlu etkisi olmaması nedeniyle desteklenmemektedir (12).

Amerikan Pediatri Akademisinin PDA ile ilgili 2016 önerisinde ise, İKK oranları yüksek veya ciddi PK'nın sık görüldüğü merkezlerde profilaktik indometazin tedavisinin uygulanabileceği ama bunun uzun dönem sonuçları iyileştirmedeği vurgulanmıştır (83).

2.2.9.2.1.2. Erken Aseptomatik Tedavi (Preseptomatik)

EKO ya da klinik ile PDA tanısı sonrası semptomlar gelişmeden uygulanan tedavidir. Erken aseptomatik tedavinin ölüm, ROP, NEK veya BPD üzerinde olumlu bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. ADDA bebeklerle yapılan bir çalışmada bu tedavi yaklaşımı ile semptomatik PDA insidansının, oksijen tedavi süresinin, PK sıklığının az bir oranda azaltıldığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada <29 GH'lık 164 bebek yaşamlarının ilk 12 saatinde PDA açısından taranmış, bu hastaların %92'sinde geniş PDA saptanıp hastalar indometazin ve plasebo grubu olarak randomize edilmişlerdir. Erken indometazin alan grupta PK, PVK/İVK ve ardışık tedavi ihtiyacı daha düşük bulunmuştur (4). Bu çalışmaya dayanarak erken hedeflenmiş bireysel yaklaşım uygulanabilir ve güvenilir bir metot gibi görünmektedir fakat rutin olarak kullanılabilmesi için mortalite ve serebral hasarı da kapsayan, kısa ve uzun dönem prognoz ve nörogelişimsel sonuçları değerlendiren RKÇ'lere ihtiyaç vardır.

2.2.9.2.1.3. Çok Erken ve Erken Farmakolojik Tedavi

Eski çalışmalarda MV süresini ve BPD sıklığını azalttığı için erken semptomatik tedavi desteklenmektedir. Fakat günümüzde yeni gelişmeler ile antenatal steroid ve surfaktan uygulamalarının artması, entübasyon süresinin kısalması ve non-invazif respiratuar yaklaşımların artması ile değişen koşullarda iki tedavi yaklaşımını karşılaştıran yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Erken farmakolojik tedavi ilk yedi günde başlanan tedavi, çok erken farmakolojik tedavi ise ilk 72 saatte başlanan tedavi olarak tanımlanır (84). Ayrıca TND PDA protokolünde erken semptomatik tedavi iki ve beşinci günler arasında başlanan tedavi, geç semptomatik tedavi ise 10-14 günler arasında başlanan tedavi olarak tanımlanmıştır (12).

2020'de yayınlanan Cochrane metaanalizi HAPDA tedavisinde erken farmakolojik tedavi ve çok erken farmakolojik tedavinin konservatif tedaviye göre mortalite ve morbideler üzerine etkisini incelemiştir. Erken farmakolojik tedavinin mortalite, BPD, İVK ve NEK'i azaltmadan COX inhibitörlerine maruziyeti arttırdığı gösterilmiştir. Çok erken tedavinin de cerrahi ligasyon ihtiyacı, şiddetli İVK ve NEK,

BPD'yi azaltmadan hastanede yatış süresini kısalttığı gösterilmiştir ve HAPDA'nın erken hedefli tedavisi için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (84).

2.2.9.2.1.4. İndometazin

İndometazin PDA tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir ilaçtır (85). 3559 yenidoğanın incelediği çok merkezli bir çalışmada 421 bebekte HAPDA saptanmış ve indometazin ile plasebo tedavisi karşılaştırılmış, ilk 48 saatte indometazin alan grupta %79 oranında duktal kapanma görülürken, plasebo grubunda ise %28 oranında fonksiyonel PDA kapanması kaydedilmiş ve indometazinin PDA kapanmasındaki etkisi raporlanmıştır (86).

İndometazin genel olarak iv yol ile 0,1-0,2mg/kg/doz olarak 12-24 saat ara ile aralıklı dozlar şeklinde uygulanır. Kısa kür (≤ 3 doz) daha çok tercih edilir çünkü uzun kür (4-6gün) ile PDA tedavi başarısının artmadığı, BPD, İKK ve mortalitenin azalmadığı, NEK riskinin ise arttığı gösterilmiştir (87).

İndometazinin farmakokinetiği prematüre bebekler arasında farklılık gösterir. Postnatal yaş arttıkça yarılanma süresi azalır. Bazı çalışmalar doz ayarlaması için indometazin plazma konsantrasyonuna bakılarak duktal kapanma oranının iyileştirilebileceğini öne sürse de, duktal konstrüksiyonun ve yan etkilerin plazma konsantrasyonu ile korelasyon gösterdiğini kanıtlayan çalışmalar yoktur.

İndometazinin yan etkilerine bakıldığında, bir COX inhibitörü olarak serebral, Gİ ve renal kan akımını azaltır, ibuprofen ile karşılaştırıldığında bu azalma daha belirgindir (88). Geçici renal bozukluk, Gİ kanama, fokal GİS perforasyona neden olabilir. İlk dozdan sonra bile serum kreatinin klirensinde azalma ve oligüri sık görülen yan etkilerdir. Renal disfonksiyon ilk dozlardan veya ilacın kesilmesinden sonra düzelmektedir. İndometazin ayrıca serebral oksijenasyonu azaltır ve trombosit adezyonunu da bozar.

İndometazinin serebral kan akımı ve velositeyi azaltmasının yanında HAPDA'nın kendisi de serebral perfüzyonu azaltmaktadır. İndometazinin serebral kan akımı üzerine olan etkisi iv uygulama sonrası 40.dakikada pik yapar ve 12 saat

boyunca devam eder. İndometazine vazokonstriktif cevap relatif hipoksi ve doku hasarı yaratabilir. İndometazin yavaş infüzyon olarak uygulanırsa azalmış serebral velosite düzelir. Bir çalışmada 36 saatlik devamlı infüzyon şeklinde uygulamanın bolus uygulama kadar serebral, renal ve mezenterik kan akımlarını ve idrar çıkışını azaltmadığı gösterilmiştir (89). Cochrane metaanalizinde indometazin infüzyon süresinin, 2 ve 5.günlerde PDA kapanma oranını, reopening oranını, mortaliteyi, İKK ve NEK sıklığını etkilemediği bildirilmiştir. Ayrıca devamlı infüzyon şeklinde uygulama serebral, renal ve mezenterik dolaşımlarda bolus uygulamaya göre az değişikliğe neden olsa da bu etkinin klinik anlamının belirsiz olduğu raporlanmıştır (90). Yine de renal yan etkinin azaltılabilmesi adına indometazini devamlı infüzyon şeklinde uygulamanın tercih edilmesi önerilmektedir.

İndometazin tedavisinin önemli fizyolojik değişikliklere neden olduğunun bilinmesine rağmen, NEK, Gİ perforasyon, ROP, BPD, PVL gibi önemli neonatal morbiditeleri arttırdığını kanıtlayan RKÇ henüz bulunmamaktadır. Gİ perforasyon ve NEK insidansının postnatal steroid ile birlikte kullanıldığında arttığını gösteren yayınlar vardır.

Erken tedavinin (1-3 gün) geç tedaviye (7-10 gün) göre pulmoner morbiditeyi, cerrahi ligasyon ihtiyacını ve NEK sıklığını azalttığı raporlanmıştır; fakat erken dönemde PDA çoğu bebekte 24-48 saatte kendiliğinden kapanır ve asemptomatik olabilmektedir. Bu nedenle erken tedavi kararı iyi düşünülmelidir. Erken iv indometazin uygulaması ile PDA kapanma oranının yüksek olduğu ama renal yan etkinin ve diğer komplikasyonların daha ağır seyrettiği, ventilasyon desteği verilen surfaktan tedavisi almış bebeklerde solunumsal bir avantaj oluşturmadığı prospektif bir çalışma ile gösterilmiştir (91). Erken ve geç tedavinin avantaj ve dezavantajlarını inceleyen daha çok çalışmalara ihtiyaç vardır.

Serebral vazokonstriktif etkisi nedeni ile profilaktik indometazin tedavisinden vazgeçilmiştir. Profilaktik indometazinin 18.aydaki nörogelişimsel prognaza bir etkisi olmadığını gösteren çalışmaların yanında 4.5-8 yaştaki uzun dönem prognoz üzerine olumlu etkisi olabileceğini gösteren çalışmalar da vardır(92,93)

Prematürelerin üçte birinde indometazinin ilk kürü sonrası PDA sebat etmektedir. Retrospektif bir çalışmada, ikinci kür ile %42, üçüncü kür ile %43 duktal kapanma bildirilmiştir. Üç kür ile duktal kapanma %90'na ulaşırsa da, üç kür alanlarda PVL insidansında artış dikkat çekmektedir (94). Bu artışın serebral vazokonstriksiyona bağlı mı prematürelliğe bağlı mı olduğu kesin açıklanamamıştır. Genel bir fikir birliği olmasa da kabul gören yaklaşım ikinci kür indometazin tedavisi sonrasında kapanma olmazsa cerrahi ligasyon düşünülmelidir şeklindedir.

2.2.9.2.1.5. İbuprofen

İbuprofenin PDA kapanmasında indometazin kadar etkili olduğu, ayrıca daha düşük NEK ve renal yetmezlik riski olduğu Cochrane metaanalizinde gösterilmiştir (95). Mortalite, ≥ 3 derece İVK, PK, Gİ kanama, sepsis ve ROP açısından ibuprofen ve indometazin arasında riskler benzerdir.

İbuprofenin lizin ve ibuprofen THAM (Na-ibuprofen) olmak üzere iki formülasyonu vardır. Ticari preparatların çoğu Na-ibuprofen olmasına rağmen çalışmalarda sıklıkla lizin-ibuprofen preparatı kullanılmaktadır. Na-ibuprofen ile yapılan bir çalışma NEK sıklığının, renal, respiratuar ve Gİ yan etkilerin fazla olması nedeni ile sonlandırılmıştır. Restrospektif küçük bir çalışmada iki preparat karşılaştırılmış duktus kapanma oranları Na-ibuprofende %73, lizin-ibuprofende %50 olarak bulunmuştur (96). Ancak henüz ticari preparatları karşılaştıran çalışmalar bulunmamaktadır.

PDA tedavisinde kullanılan ibuprofenin standart tedavisi ilk gün başlangıç dozu olarak 10mg/kg, sonrasında 24 saat ara ile 5mg/kg iki doz daha şeklindedir, uygulama yolu olarak iv yol ya da oral yol tercih edilebilir. İv preparatın pahalılığı nedeniyle eskiden sadece gelişmiş ülkelerde iv preparat daha sık kullanılırken son zamanlarda yapılan çalışmalarda oral formun duktal kapanma başarısının en az iv form kadar olduğu ve daha az yan etkiye neden olabileceğinin vurgulanmasıyla oral form tercihi giderek artmıştır. Türkiye'de yapılan bir RKÇ'de oral ve iv yolun etkinliği karşılaştırılmış ve ilk tedavi küründen sonra duktal kapanmanın oral ibuprofenle anlamlı olarak daha yüksek olduğu, ayrıca BPD nedeniyle steroid kullanım ihtiyacının da bu grupta daha düşük olduğu rapor edilmiştir (97,98). Bu durum oral ibuprofenin

yarılanma süresinin daha uzun olmasıyla açıklanabilir. Fakat çalışmaların hepsinde oral ibuprofen kullanımı 48-96 saat aralığında başladığı için rutin kullanımda 48 saatten küçük bebekler için oral form kullanımı önerilemez.

Düşük gebelik haftalarında PDA kapatılmasında yüksek doz rejiminin daha etkili olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (99). Yüksek doz rejimde ilk doz 20 mg/kg, sonraki iki doz 24 saat ara ile 10 mg/kg olacak şekilde verilmektedir. Çalışmalarda iv yol ve oral yoldan verilen yüksek doz tedavi ile yan etki riskinin artmadığı gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılmış bir metaanalizde yüksek doz oral ibuprofen, iv standart doz ibuprofen ve iv indometazin ile karşılaştırıldığında daha yüksek HAPDA kapanması ile ilişkili olarak gösterilmiştir (6).

Farmakokinetik bir diğer çalışmada ibuprofen dozları <70 saat bebekler için ilk doz 10mg/kg sonraki iki doz 5mg/kg, 70-108 saatlik bebekler için ilk doz 14mg/kg sonraki iki doz 7mg/kg, 108-180 saatlik bebekler için ilk doz 18mg/kg sonraki iki doz 9mg/kg olarak önerilmiştir (100).

İbuprofenin gestasyonel yaşa bağlı olarak renal klirensi arttığı için yüksek doz rejimi 70 saatin üstündeki bebekler için önerilmektedir. Daha çok ilk kürü standart doz (SD) olarak alıp PDA'sı kapanmayan bebeklerde ikinci kür olarak tercih edilmektedir. Ancak ilk kür için yüksek doz uygulamanın daha efektif ve yan etkiler açısından da benzer olduğu da rapor edilmiştir (99).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada oral ibuprofen kullanımı esnasında plazma ibuprofen düzeyleri kaydedilmiş ve PDA kapanması ile ilişkisi incelenmiştir. Bu çalışmada duktal kapanma oranının serum ibuprofen düzeyleri ile korelasyon göstermediği ama ilk gün ibuprofen seviyesinin düşük olmasının PDA kapanmaması ile istatistiksel olarak anlamlı ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir (101).

Sonuç olarak ibuprofen PDA tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır fakat optimal uygulama zamanı, yaşa uygun doz şeması konusu tartışmalıdır. İbuprofenin uzun dönem sonuçlarını, yüksek ve SD uygulamalarını değerlendirecek prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.2.9.2.2. Parasetamol

Parasetamol PG sentezini peroksidaz (POX) aşamasında inhibe eder. İlk olarak COX inhibitörleriyle tedaviye rağmen kapanmayan duktuslarda ya da COX inhibitörlerinin kontrendike olduğu hastalarda kullanılmış ve etkinliğinin %90'nın üzerinde olduğu gözlenmiştir (102). Sonrasında yapılan iki gözlemsel çalışmada 60mg/kg/g dozunda iv parasetamol iki-yedi gün arasında verilmiş ve %100 duktal kapanma sağlanmıştır (103,104). Oral parasetamol ile oral ibuprofenin karşılaştırıldığı Türkiye'de yapılan bir başka çalışmada duktal kapanma oranlarının iki tedavi seçeneği ile aynı olduğu, ayrıca reopening oranlarının ve cerrahi ligasyon ihtiyacının da her iki tedavi seçeneğinde benzer olduğu, yan etkiler açısından da anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (105).

Çalışmalarda etkinliğinin de gösterilmesi üzerine önerilen tedavi dozu 15mg/kg/doz, altı saatte bir olacak şekilde günde 60mg/kg/gün'dür. Tedavi süresi olarak iki-yedi gün önerilmektedir.

PDA kapanması için kullanılan doz ağrı ve ateş için önerilen dozdan yüksek olduğu için hepatotoksisite ve uzun dönem nörogelişimsel sonuçları endişeye neden olmaktadır. Hayvan çalışmalarında parasetamolun gelişen beyin üzerine olumsuz etkileri olduğu, prenatal maruziyetin çocukluk çağı otizm spektrum bozukluğu ile ilişkili olduğunun gösterilmesi nedeniyle parasetamol PDA tedavisinde uzun dönem standart tedavi olarak kabul görememiştir. Fakat son yıllarda parasetamol etkinliği ve güvenliği ile ilgili çalışmalar giderek artmaktadır. Bu çalışmalardan bazılarında parasetamolün yaygın kabul gören dozundan daha farklı dozların da etkinlik ve sonuçlar araştırılmıştır. RKÇ'de 32 GH'nın altı doğan hastalar rastgele parasetamol profilaksi grubu ve plasebo grubu olarak ayrılmış, parasetamol profilaksi grubuna ilk 24 saatte 20mg/kg parasetamol verilmiş ardından dört gün boyunca da 7.5mg/kg doz olacak şekilde günde dört doz verilmiştir. Sonuçlara bakıldığında parasetamol profilaksisi alan grupta duktal kapanmanın anlamlı olarak daha önce olduğu ve parasetamolle ilişkili hiçbir yan etkinin görülmediği raporlanmıştır (106). Aynı hastaların izleminde beş yıllık takip sonrası parasetamol alan grupta nörolojik ve nöropsikiyatrik sorunların, hastaneye yatış gerektiren solunum problemlerinin ve

astım gelişiminin plasebo grubu ile benzer olduğu, parasetamolün uzun dönem sonuçları hakkında endişeye gerek olmadığı raporlanmıştır (107). Yine bir başka RKÇ’de bir gruba SD ibuprofen tedavisine parasetamol tedavisi eklenmiş, diğer gruba da SD ibuprofen tedavisine plasebo eklenmiştir. Parasetamol ilk gün 20 mg/kg yükleme sonrası, üç gün boyunca 10mg/kg doz olacak şekilde günde dört doz olarak uygulanmıştır. Parasetamol eklenen grupta HAPDA’da kapanma oranı daha yüksek bulunmuş fakat istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir. Ayrıca parasetamol eklenmesi ile klinik ve laboratuvar açıdan hiçbir yan etki görülmemiştir (74). Son yıllarda giderek artan bu gibi çalışmalar parasetamolün güvenilirliğini arttırmaktadır.

2022’de yayınlanan, PDA tanı ve tedavisinde görüş birliğinin olmadığı vurgulandığı neonatologlar arasında yapılan bir ankette farmakolojik tedavide ilk tercihin ibuprofen olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte henüz kabul görmüş bir tedavi protokolü olmamasına rağmen %14 oranında ilk tedavi olarak parasetamolün de tercih edildiği raporlanmıştır (10).

RKÇ’de HAPDA tedavisinde ilk tedavi tercihi olarak SD iv ibuprofen ile iv parasetamol tedavisi (15mg/kg/doz, günde dört doz, üç gün boyunca) karşılaştırılmış, parasetamolün duktal kapanmada ibuprofenden daha az etkili olduğu ama duktal daralma oranlarının benzer olduğu gösterilmiştir. Reopening, cerrahi ligasyon ihtiyacı ve yan etkiler açısından iki ilaç arasında fark olmaması nedeniyle ilk tercih olarak iki ilacın da seçilebileceği belirtilmiştir (108).

Parasetamolle ilgili olumlu sonuçlara rağmen PDA tedavisi için parasetamole kuşkuyla yaklaşan klinisyeler de bulunmaktadır. Doğum öncesi parasetamole maruz kalan bebeklerde olumsuz nörogelişimsel sonuçların ve atopi riskinin arttığını, erken neonatal yaşlarda parasetamol kullanımının yedi ve 11. yaşlarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu veya otizim spektrum bozukluğu riskini arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Tüm bu çekinceler nedeniyle parasetamolün rutin kullanımından önce daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu, o zamana kadar diğer medikal tedavilere yönelmenin daha doğru yaklaşım olacağını belirten çalışmalar da mevcuttur (109). İlk tedavi seçeneği olarak parasetamolün kullanılmaması, sadece ibuprofen veya indometazin kullanımı için bir kontrendikasyon varsa ya da COX

inhibitörlerine yanıt alınamamışsa tercih edilmesini öneren çalışmalar da vardır (10).

2020’de yayınlanan son Cochrane metaanalizinde parasetamol ile ibuprofen ve indometazin tedavisini karşılaştıran çalışmalar toplanmış, parasetamolün PDA kapanmasında daha yüksek yan etki profili olmaksızın ibuprofen ve indometazin kadar etkili olduğu ayrıca, ibuprofen ile karşılaştırıldığında 18-24 aylık nörogelişimsel sonuçların iki ilaç için benzer olduğu gösterilmiştir (110). Sonuç olarak parasetamol güvenli bir tercih gibi görünmekle birlikte bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

HAPDA tedavisinde kombine tedaviler de son zamanlarda kullanılmaya başlanmıştır. Monoterapiye yanıt vermeyen HAPDA’lı hastalarda ibuprofen ile birlikte parasetamol tedavisi cerrahi ligasyon öncesi denenmiş ve yan etki görülmeden başarı sağlandığı kaydedilmiştir (111).

2.2.9.3. Cerrahi Tedavi

COX inhibitörleri ile bir veya iki kür tedavi almasına rağmen sebat eden semptomatik PDA’larda ya da COX inhibitörlerinin kontrendike olduğu durumlarda cerrahi ligasyon tercih edilirken, son zamanlarda cerrahi ligasyon öncesi parasetamol tedavisi de giderek artan oranda kullanılmakta, parasetamolle de başarılı duktal kapanma sağlanamamışsa cerrahi tedavi tercih edilmektedir. HAPDA cerrahi ligasyon ile %98-100 oranında tedavi edilmektedir Cerrahi ligasyon bazı merkezlerde özellikle geniş soldan sağa şantı olan <800 gr bebeklerde ilk tedavi seçeneği olarak da kullanılmaktadır fakat bu yaygın kabul görmüş bir yaklaşım değildir (112).

Cerrahi ligasyon gereksinimi GH küçüldükçe artmaktadır. 24-25 haftalık bebeklerin %80’i, 26-27 haftalık bebeklerin %56’sı, 28-29 haftalık bebeklerin ise %14’üne cerrahi ligasyon yapılmaktadır. Ligasyon ihtiyacının gecikmesi ile cerrahi ilişkili morbiditelerin (hipotansiyon ve inotrop destek ihtiyacı, vokal kord paralizi, BPD) görülme sıklığında azalma olduğu bilinmektedir (12).

Semptomatik PDA’nın cerrahi ligasyonu, akciğer kompliyansını ve hemodinaminiği düzeltip MV süresini kısaltır, fakat BPD riskini azalttığını kanıtlayan

RKÇ yoktur. Retrospektif bir kohort çalışmasında cerrahi ligasyon yapılan 166 ve medikal tedavi alan 142 aşırı prematüre bebek karşılaştırılmış ve iki grup arasında mortalite, nörogelişimsel bozukluk, BPD ve ROP açısından bir fark olmadığı gösterilmiştir (113). Cochrane metaanalizinde de PDA'da profilaktik cerrahi ligasyonun, ADDA bebeklerde mortaliteyi veya BPD'yi azaltmadığı, ama evre 2 ve 3 NEK'de azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (114). Başka bir RKÇ'de profilaktik cerrahi ile semptomatik cerrahi karşılaştırılmış ve profilaktik cerrahi grubunda BPD riskinin arttığı gösterilmiştir (115). Bu sonuçlara dayanarak PDA'nın spontan kapanma oranının yüksek olması, etkili tıbbi tedavilerin mevcudiyeti ve cerrahi ligasyonun komplikasyonları göz önüne alınarak prematürelere profilaktik cerrahinin endike olmadığı belirtilmiştir.

Cerrahi ligasyonun komplikasyonları ciddi hipotansiyon (%25), tek taraflı vokal kord paralizi ve skolyozdur (116–118).

Cerrahi uygulanan hastalarda postoperatif dönemde sol ventrikül debisinde düşme ve hipoperfüzyon görülebilir. Post Ligasyon Kardiyak Sendrom adı verilen bu durumun tanısı ligasyon sonrası 24 saat içinde aşağıdaki kriterler ile konulur:

- Sistemik hipoperfüzyon: en az bir saat boyunca süren ve yeni bir inotropik ajan gerektiren hipotansiyon ya da ligasyon öncesi inotrop dozundan en az %20 artma
- Oksijenasyonda bozukluk: en az bir saat süren, FiO_2 ve/veya MAP'ın ligasyon öncesi değerinden en az %20 artma
- Ventilasyon başarısızlığı: konvansiyonel modda yeterli ventilasyon sağlanamamasına bağlı HFOV ihtiyacı ya da en az bir saat süren HFOV amplitüdünde en az %20 artma

Daha düşük doğum ağırlığı, daha küçük GH, daha yüksek ventilatör desteği alan ve anneleri doğum öncesi steroid alan bebeklerin PDA ligasyonu sonrasındaki 72 saat içinde vazopressör ihtiyacı riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (116). İntraoperatif serebral O_2 satürasyonundaki değişiklikler ve bu postoperatif hemodinamik instabilite beyin hasarı riskini arttırmaktadır. Bu nedenle cerrahi ligasyon sonrası hastaların postoperatif bakımı sürekli kardiyak monitörizasyonu ve

perfüzyonu içermeli, kan basıncı dikkatli izlenmeli, gerekirse volüm yükleme ve inotrop destek tedavisi geciktirmeden verilmelidir.

PDA cerrahi ligasyonu eskiden posterolateral torakotomi ile yapılırken günümüzde çoğu merkezde video-assisted torakoskopik cerrahi (VATS) ile yapılmaktadır. İki yöntemin de sonuçları benzerdir, VATS daha az invazif bir yöntem olması nedeni ile tercih edilebilir.

HAPDA tedavisinde cerrahi ligasyon zamanı için fikir birliği henüz yoktur. Erken cerrahinin kan basıncında dalgalanmalar, solunum sıkıntıları, enfeksiyon, İVK, şilotoraks, tekrarlayan laringeal sinir paralizi, BPD ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (119). Cerrahi gereken HAPDA'lı hastalarda klinik ve EKO bulgularına göre şekillenen bir evreleme sisteminin bu karara ışık tutacağı düşünülmektedir. Bu konuda daha çok RKÇ'lere ihtiyaç vardır.

Ligasyonun hasta başında mı yapılacağı ameliyathanede mi yapılacağı konusu da önemlidir. Retrospektif bir kohort çalışmasında ameliyathanede ligasyon yapılanların YYBÜ'ne nakli sırasında hemodinamik instabiliteye artış saptanmış, ama iki grup arasında mortalite ve cerrahi alan enfeksiyonu oranlarının benzer olduğu kaydedilmiştir (120). Bu konu hakkında da daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.2.9.4. HAPDA Kapatılmasında Medikal ve Cerrahi Tedavinin Karşılaştırılması

Medikal tedavi de cerrahi tedavi de duktus kapatılmasında etkili iki yöntemdir. Bir merkezin yaptığı kohort çalışmasında eski yaklaşımları olan ≤ 27 GH'da doğan veya indometazin tedavisi sonrası duktal kapanma sağlanamayan tüm bebeklere beslenmenin durdurulup erken cerrahi ligasyon uygulaması ile, sonraki yaklaşımları olan indometazin tedavisi verilip beslenmenin devam ettiği sadece kardiyopulmoner yetmezlik geliştiğinde cerrahi ligasyon uygulandığı iki yaklaşım karşılaştırılmış. Bu karşılaştırmada yeni yaklaşım ile cerrahi ligasyon ihtiyacının azaldığı, daha uzun dönem büyük PDA'ya maruziyete rağmen BPD, sepsis, ROP, nörolojik hasar ve mortalite oranlarının eski yaklaşım ile aynı olduğu, NEK insidansının ise azaldığı

raporlanmıştır (121). Semptomatik PDA'lı hastalarda cerrahi ligasyon ve medikal tedavinin klinik sonuçlarını karşılaştıran bir başka çalışmada iki seçenek arasında mortalite, BPD, kanama, NEK, sepsis, renal yetmezlik ve İKK açısından fark olmadığı bildirilmiştir. Fakat cerrahi tedavi alan grupta pnömotoraks ve ağır ROP oranı indometazin tedavisi alan gruptan daha yüksek bulunmuştur (86). Son zamanlarda yapılan diğer çalışmalarda da cerrahi tedavi ile BPD, ROP ve nörosensöriyel bozukluk riskinin arttığı raporlanmıştır (122,123). Bu sonuçlar ile cerrahi tedavinin COX inhibitörlerinin kontrendike olduğunda ya da medikal tedaviye yanıtız vakalarda kullanılması önerilmektedir (12).

2.2.9.5. Transkateter Yolla PDA'nın Kapatılması

Cerrahi kapatma, 1939 yılından beri yapılan basit ve güvenilir bir tedavi yöntemidir. Fakat genel anestezi ve torakotomi gerektiriyor olması, hastanede uzun kalış süresi, skar dokusu oluşumu, nervus rekürrens paralizi ve psikolojik travma gibi ciddi dezavantajları vardır. Transkateter yolla PDA kapatılması genel anestezi gerektirmemesi, daha kısa hastanede yatış süresi, torakotomi skarına neden olmaması, yüksek başarı gibi avantajları olması nedeni ile son zamanlarda giderek daha fazla tercih edilmeye başlanmıştır.

Transkateter PDA kapatılması işleminde hasta seçiminin yanında uygun cihaza karar vermek de önemlidir. Uygun cihaz kararında duktus çapı ve morfolojisi belirleyicidir. En sık tercih edilen cihaz Amplatzer duct occluder (ADO) ile tam oklüzyon oranının %96-99 arasında olduğunu gösteren yayınlar vardır. Ama bu işlemin de ciddi komplikasyonları vardır. Majör komplikasyonları olarak transfüzyon gerektirecek kadar kanama, enfektif endokardit, pulmoner stenoz, cihazın kitle etkisine bağlı PA veya aortaya protrüzyon, hemoliz ve embolizasyon sayılabilir. Transkateter yolla kapama yapılan hastalarda sol akciğerde perfüzyonda bozulma da oluşabilmektedir ama takiplerde bu etki çoğunda gerilemiştir.

Perkutan transkateter oklüzyonun çok erken preterm bebeklerde cerrahi ligasyon kadar etkili ve güvenilir olup olmadığı konusu henüz tam belirlenememiştir. 2021'de yayınlanan, 28 çalışmayı inceleyen ≤ 1500 gram 373, toplamda 1794 bebeğin dahil edildiği bir metanalizde, %96 oranında başarı ile duktal kapanmanın sağlandığı ama 5

hastada prosedüre bağılı ölüm görüldüğü, %27 yan etki; %8 majör yan etkinin görüldüğü raporlanmıştır. Çalışmada gestasyonel yaş azaldıkça işlem başarısızlığı ve yan etki sıklığının arttığı raporlanmıştır (124).

Küçük prematüre bebeklerde ekstremitte iskemisi ve katater malpozisyonu gibi komplikasyonların riskinin artması nedeniyle rutin kullanımı sadece term bebeklerde önerilir. ADO II AS cihazın daha küçük bebeklerde de kullanılmasına cesaret veren çalışmalar vardır (125), fakat pretermelerde rutin kullanıma girebilmesi için hem etkinlik hem de güvenlik açısından cerrahi ligasyona eşdeğer olabildiğini gösteren daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

TND'nin PDA tedavisi önerileri şu şekildedir:

- 28 hafta ve/veya 1000 gr'ın altındaki bebeklerde herhangi bir endikasyon ile daha erken gerekmediği takdirde ilk 72 saatte yapılan EKO ile saptanmış HAPDA var ise tedavi başlanmalıdır.
- 28 hafta ve/veya 1000 gr üstünde olan ventilatördeki bebeklerde klinik ve respiratuvar bulgular duktal şantı düşündürdüğünde EKO ile inceleme önerilir. Klinik ve EKO bulguları HAPDA'yı desteklerse tedavi başlanır.
- Ülkemizde ilk tedavi seçeneği ibuprofendir.
- İbuprofen 10mg/kg+5mg/kg+5mg/kg olarak kullanılır. İbuprofen ilk 48 saatte iv kullanılır.
- Semptomatik PDA'yı 48 saatten sonra tedavi etmek gerekirse ve bebek beslenmeyi tolere ediyorsa oral tedavi kullanılmalıdır.
- İdeal koşul ikinci doz medikal tedaviden önce ekokardiyografinin tekrarlanmasıdır. Duktus çapı <1.5mm ise ardışık dozların verilmesine gerek olmadığını gösteren kanıtlar mevcuttur.

2.2.9.6. PDA için Gelecekteki Tedavi Yaklaşımları

Yüksek PGE2 düzeyleri ile idame eden PDA'nın tedavisinde, PGE2 reseptörü olan EP4 reseptör antagonistlerinin işe yarayabileceği düşünülerek yapılan hayvan deneylerinde bu ajanların etkili olabileceği gösterilmiştir (126).

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) pretem ve term bebeklerde DA'da bulunmaktadır, gebeliğin sonlarına doğru ekspresyonu artar ve bunun duktal kapanmada etkili olduğu düşünülmektedir. Hayvan çalışmalarında VEGF bağımlı olarak, duktusun kalıcı kapanmasında etkili olan neointimal kalınlaşma ve vazo vazorumların arttığı gösterilmiştir. İleride PDA tedavisinde potansiyel yaklaşımlardan biri olabilir (127).

İndometazinle beraber nonselektif NO sentaz inhibitörünün kombine tedavisinin de duktal konstrüksiyonu arttırdığı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (128).

İndometazin ve steroid kombinasyonlarının duktal konstrüksiyonu arttırdığını gösteren deneysel çalışmalar da mevcuttur (129). Bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tek merkezli retrospektif tanımlayıcı kesitsel olarak planladığımız çalışma 01.01.2015 ile 31.12.2020 tarihleri arasında DEÜH’de doğan ya da dış merkezde doğup ilk 24 saat içinde DEÜH YYBÜ’ye kabulü yapılan 32.GH altı çok küçük prematüre bebeklerin ve annelerinin dosya kayıtları üzerinden gerçekleştirildi. Hasta verilerine ulaşmak için DEÜH YYBÜ’nün hasta dosyaları ve hastanenin hasta bilgi sistemi (Probel) kayıtları incelendi. Bu tez çalışması, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul’nun 14.09.2022 tarihinde yayınlanan 2022/29-14 Kararnamesi ile etik kurul onayı alınarak yapıldı.

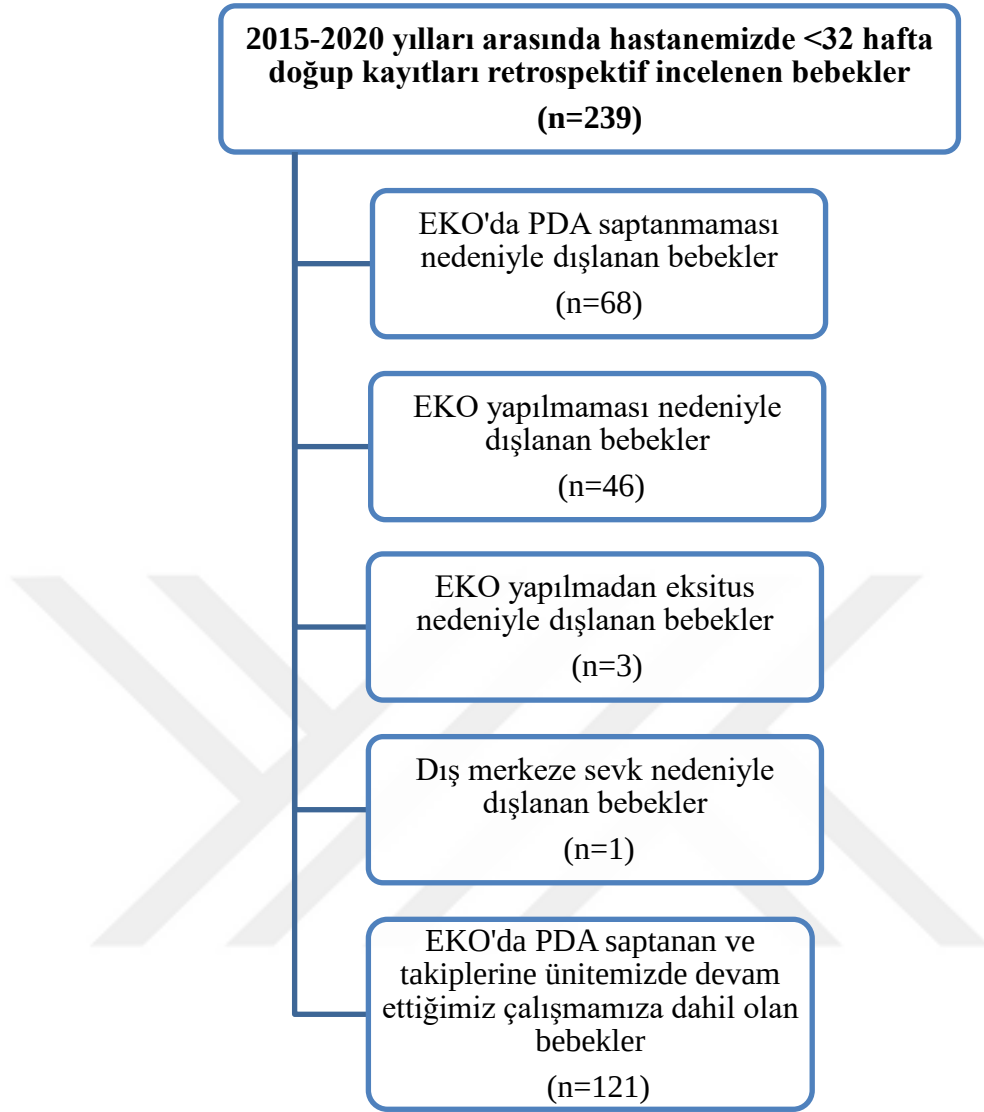
Belirtilen tarihler arasında toplam 239 prematüre bebeğin kayıtları retrospektif olarak incelendi. 68 (%28,5) bebek EKO’da PDA saptanmaması, 46 bebek (%19,2) EKO yapılmaması (bu grubun ortanca gestasyonel haftası 30,5 (28,54-31,14)), 3 bebek (%1,3) EKO yapılmadan eksitus olması, 1 bebek (%0,4) de dış merkeze sevk nedeniyle çalışmadan dışlandı. PDA tanısı alıp takipleri ünitemizde yapılan 121 bebek (%50,6) çalışmaya dahil edildi (Şekil 4).

3.1. Dahil Edilme Kriterleri

- USG veya son adet tarihine göre 32.GH’dan önce DEÜH’de doğma ya da dış merkezde doğup ilk 24 saat içinde DEÜH-YYBÜ’ne kabul edilme
- DEÜH-YYBÜ’de yatırılarak taburculuğa ya da mortaliteye kadar izlenme
- EKO ile PDA tanısı alma

3.2. Dışlanma Kriterleri

- EKO’da PDA saptanmama ya da EKO yapılmama
- Major konjenital anomali
- Dış merkeze sevk



Şekil 4. Hasta Akış Diagramı

3.3. Hastalara ait özelliklerin değerlendirilmesi

Veri kayıt formu (Ek1) oluşturularak hastaların verileri kaydedildi. Hastaların prenatal öykülerinde; annede preeklampsi, koryoamniyonit, preterm erken membran rüptürü (P-EMR), GDM, antenatal steroid kullanımı ve kordun geç klemplenmesi kaydedildi. P-EMR doğum başlamadan en az 18 saat öncesinde amniyon mayisinin gelmesi olarak tanımlandı. Natal öyküde; APGAR, gestasyon yaşı, doğum ağırlığı ve persentili, doğum şekli, çoğul gebelik durumu, cinsiyet ve doğum odasında müdahale ihtiyacı kaydedildi. Bebeklerin doğum ağırlığı persentili Intergrowth 21 doğum vücut

eğrileri standartlarına göre değerlendirildi. Doğum odasında müdahale ihtiyacı pozitif basınçlı ventilasyon (PBV), endotrakeal entübasyon ve kardiyak bası-ileri canlandırma olarak kategorize edildi. Postnatal öyküde; sürfaktan kullanımı ve sayısı, RDS durumu, sistemik steroid kullanımı ve kümülatif dozu, nebulize steroid kullanımı ve süresi, primer ventilasyon modu, CPAP/NIPV başarısızlığı, yoğun bakımda solunum desteği ve süresi (profilaktik CPAP hariç), ilk 72 saat ventilasyon stratejisi (CPAP/NIPPV, PC-AC/VG, HFOV), PK, pnömotoraks, antibiyotik kullanımı ve süresi, erken başlangıçlı sepsis, inotrop ihtiyacı, kullanılan inotropik ajan, çoklu inotrop ihtiyacı, inotrop dirençli hipotansiyon, fototerapi gereksinimi, postnatal birinci gün kan sayımı parametreleri, ilk hafta ve toplamda eritrosit süspansiyonu ve trombosit transfüzyon sayısı, transaminaz değerleri ve böbrek fonksiyonları, beslenmeyle ilgili özellikler kaydedildi.

Hastaların ilk EKO günü ve EKO sonuçları kaydedildi. EKO'da PDA varlığı, HAPDA varlığı, PDA büyüklüğü, PDA çapı, LA/Ao, PA basıncı, inen aortadaki akım değişiklikleri dikkate alındı. PDA iç çapı <1.5mm olanlar ince, 1.5-2 mm arası olanlar orta ve >2mm olanlar geniş PDA olarak kabul edildi. HAPDA varlığı tanısında:

- i. PDA çapı (mm)/doğum ağırlığı (kg)'nın >1.4 olması veya
- ii. Orta-geniş PDA ile beraber inen aortada retrograd diastolik akım saptanması ya da LA/Ao oranının > 1.5 olması kullanıldı. İnen aorta kan akımına ait veriler ve LA/Ao oranına daha az bebekte ulaşılabilmesi nedeniyle HAPDA varlığı tanısında PDA çapı (mm)/doğum ağırlığı (kg) kullanıldı.

Kapalı duktus doppler görüntülemeye akımın olmadığına görülmesi olarak tanımlandı.

Hastalar PDA tedavi yaklaşımlarına göre konservatif tedavi ve medikal tedavi olarak gruplandırıldı. Konservatif tedavide nötral termal çevre, yeterli oksijenasyon, yüksek PEEP (>6 cm H₂O), sıvı kısıtlaması ve diüretik kullanım durumu kaydedildi. Medikal tedavi kayıtları ayrıntılı incelendi. Medikal tedaviye başlanan ajan (oral indometazin, oral yüksek doz ibuprofen, oral SD ibuprofen, iv SD ibuprofen, iv parasetamol, oral parasetamol ve iv/oral ibuprofen ile kombine parasetamol), ilk tedavi

günü ve küre kaç gün devam edildiği kaydedildi. Aynı işlem diğer kürler için de uygulandı. Tedavi öncesindeki kan gazı, tedavi başlangıcında solunum desteği alıp almadığı non-invazif MV veya invazif MV modu ve FiO₂ kaydedildi. PDA tedavisi sırasında beslenme stratejisi kaydedildi. Medikal tedavi sırasında ve sonrasında oluşabilecek ilaç yan etkileri (beslenme intoleransı, Gİ kanama ve perforasyon, idrar çıkışında azalma, böbrek fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme) kaydedildi. Ayrıca non-invazif ventilasyon süresi, invazif ventilasyon süresi, toplam oksijen tedavi süresi ve hastanede yatış süresi kaydedildi.

Hastalar duktusun yeniden açılması “reopening” açısından da incelendi. Reopening daha önce spontan olarak veya tedavi sonrası kapandığı gösterilen, doppler incelemede akım görülmeyen duktusların tekrar açılması olarak tanımlandı. Reopening günü, sonrasında hangi tedavinin tercih edildiği kaydedildi. Reopening olan hastaların sonuçları olmayan hastalar ile karşılaştırıldı.

Cerrahi gereken hastaları kayıtları ayrıntılı incelendi; cerrahi günü, cerrahi sırasında MV modu, Post Ligasyon Kardiyak Sendrom varlığı ve başarılı ekstübasyon günü kaydedildi.

Sonuç olarak da tedavi yaklaşımlarının taburculukta PDA’nın durumu (açık/kapalı), cerrahi ligasyon gereksinimi ve prematürite morbiditeleri (geç başlangıçlı sepsis, İVK, PVL, NEK, BPD, BPD/ölüm, ROP) ve mortalite üzerine etkileri incelendi.

RDS, HAPDA, İVK, NEK, PVL, BPD, ROP, erken ve geç başlangıçlı sepsis tanısı için TND Tanı ve Tedavi Rehberleri kullanıldı (12,130–134). Doğum sonrası sürfaktan tedavisiyle birlikte non-invazif veya invazif solunum desteği alan hastalar anlamlı RDS olarak değerlendirildi. EMA Sepsis skorlaması ile hastalar değerlendirildi; kriterleri karşılayanlar yaşamın ilk 72 saati içindeyse erken klinik sepsis, 4-30 gün arasında ise geç klinik sepsis olarak kabul edildi, kültürde etken üretilmesi durumuna göre kültür +/- olarak belirtildi. İVK için kraniyal USG bulguları ve Volpe’nin sınıflaması (135), PVL için kraniyal USG bulguları ve Papil ve De Vries evrelemeleri (136), NEK için Modifiye Bell Skorlama sistemi kullanıldı (137). ROP

için hastaların yatışları sırasında ve taburculuk sonrasında göz poliklinik izlem notları değerlendirildi.

3.4. İstatiksel Analiz

Veriler IBM SPSS (Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılarak analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov/Shapiro Wilk testleri ve grafiklerin incelenmesi ile belirlendi. Değişkenler normal dağılım göstermediği için tüm analizler parametrik olmayan yöntemler ile yapıldı. Gruplar arasındaki farklar ki-kare ile değerlendirildi. Grup sayısı iki olan karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grup sayısının ikiden fazla olduğu durumlarda karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis sıralamalı tek yönlü varyans analizi kullanılıp post-hoc analizler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçları etkileyen faktörlerin varlığının belirlenmesi için ikili lojistik regresyon analizleri kullanıldı. Elde edilen verilerin tanımlayıcı analizleri sürekli verilerde ortalama (standart sapma) ve kategorik verilerde sayı (yüzde değerleri) şeklinde sunuldu. Anlamlılık düzeyi tüm analizler için $p < 0,05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

4.1. Olguların Demografik Özellikleri ve Yoğun Bakım İzlem Verileri

PDA tanısı alıp takipleri ünitemizde yapılan 121 bebeğin demografik verileri incelendiğinde, ortanca GH'nın 26,71 (25,0-28,36), ortanca doğum ağırlığının 828 gr (649,0-1077,0) ve ortanca doğum ağırlığı persentilinin 44,09 (15,41-69,10) olduğu saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. PDA saptanan bebeklerin demografik verileri

Demografik veriler	n (%)
Prenatal demografik veriler	
Preeklampsi (n=121)	31 (25,6)
GDM (n=120)	10 (8,3)
Koryoamniyonit (n=120)	29 (24,2)
Koryoamniyonit tipi	
<i>Klinik</i>	2 (6,9)
<i>Histopatolojik</i>	27 (93,1)
P-EMR (n=121)	30 (24,8)
Antenatal Steroid Kullanımı (n=121)	88 (74,6)
<i>Tam kür + ek</i>	1 (1,1)
<i>Tam kür</i>	71 (81,6)
<i>Yarım kür</i>	15 (17,2)
Kordun Geç Klemplenmesi (n=121)	106 (87,6)
Natal demografik veriler	
Gestasyonel Hafta*	26,71 (25,0-28,36)
Doğum Ağırlığı (gr)*	828,0 (649,0-1077,0)
Doğum Ağırlığı- Persentil*	44,09 (15,41-69,10)
Doğum Şekli-C/S	97 (81,5)
Çoğul Gebelik	
<i>Tek</i>	84 (69,4)
<i>İkiz</i>	31 (25,6)
<i>Üçüz</i>	6 (5,0)
Cinsiyet-Kız	53 (43,8)
Doğum Odasında Müdahale (n=121)	88 (72,7)
Doğum Odasında Müdahale Tipi	
<i>PBV</i>	16 (18,2)
<i>Endotrakeal entübasyon</i>	66 (75,0)
<i>Kardiyak bası veya ileri canlandırma</i>	6 (6,8)
Apgar 1.dakika*	5,0 (3,0-7,0)
Apgar 5.dakika*	7,0 (4,0-8,0)

*: Medyan (25-75q)

P-EMR: Preterm Erken Membran Rüptürü, GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus, gr: Gram, C/S: Sezaryen Doğum, PBV: Pozitif Basınçlı Ventilasyon.

PDA'sı olan hastaların yoğun bakım izlem verileri değerlendirildiğinde hastaların %55,9'unun yoğun bakıma kabul  öncesinde veya hemen sonrasında entübe olduğu ve primer ventilasyon olarak en çok konvansiyonel Asist kontrol-VG modun kullanıldığı görüldü. Solunum desteğine non-invazif ventilasyon ile başlanan bebeklerin %75'inin yoğun bakım izleminin ilerleyen günlerinde entübe olduğu görüldü. Bu hastaların ortanca entübasyon günü 1(1,0-3,0) olarak kaydedildi (Tablo 3).

Tablo 3. PDA saptanan bebeklerin yoğun bakım izlem verileri

<u>Yoğun Bakım İzlem Verileri</u>	n (%)
Primer Ventilasyon	
Non-invazif	52 (%44,1)
İnvazif	66 (%55,9)
Primer Ventilasyon Modu	
NCPAP	23 (19,5)
NIPPV	29 (24,6)
Konvansiyonel-VG	61 (51,7)
HFOV	5 (4,2)
CPAP/NIPPV Başarıszlığı (n=52)	39 (75)
CPAP/NIPPV Başarıszlığı (gün)*	1,0 (1,0-3,0)
RDS (n=121)	98 (81,0)
Surfaktan dozu	
Yok	20 (16,5)
1	44 (36,4)
2 ve �zeri	57 (47,1)
Surfaktan sayısı*	1,0 (1,0-2,0)
Sistemik Steroid Tedavisi (n=111)	42 (37,8)
Sistemik Steroid Tedavisi Kümülatif Doz (mg/kg)*	0,65 (0,50-0,75)
Nebülize Steroid Tedavisi (n=112)	22 (19,6)
Nebülize Steroid Tedavisi Süresi (gün)*	8,0 (5,5-18,0)
Yoğun Bakımda Solunum Desteği (n=121)	116 (95,9)
Yoğun Bakım Solunum Desteği (gün)*	28,0 (13,25-51,25)
Pulmoner Kanama (n=118)	5 (4,2)
Pnömotoraks (n=118)	21 (17,8)
Antibiyotik Kullanım Süresi (gün)*	12,0 (7,0-25,0)

Erken Başlangıçlı Sepsis (n=121)	77 (63,6)
Erken Başlangıçlı Sepsis Tipi	
<i>Kültür negatif klinik sepsis</i>	73 (94,8)
<i>Kültür pozitif sepsis</i>	4 (5,2)
İnotrop İhtiyacı (n=114)	29 (25,4)
İnotrop İhtiyacı/ İlk Tedavi	
<i>Dopamin</i>	27 (93,2)
<i>Dobutamin</i>	2 (6,9)
İnotrop İhtiyacı	
<i>Tek İlaç</i>	23 (79,3)
<i>Çoklu İlaç</i>	6 (20,7)
İnotrop İhtiyacı	
<i>İnotropa yanıtı hipotansiyon</i>	25 (86,2)
<i>İnotropa yanıtı hipotansiyon</i>	4 (13,8)
*: Medyan (25-75q) RDS: Respiratuar Distres Sendromu, NCPAP: Nazal Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı, NIPPV: Non-invazif pozitif basınçlı ventilasyon, VG: Volüm Garanti, HFOV: Yüksek Frekanslı Osilasyonlu Ventilasyon, mg: Miligram, kg: Kilogram.	

4.2. Olguların EKO Bulguları

32.gestasyonel haftanın altında doğup EKO'su yapılan bebeklerin %18'inde ince PDA, %18,6'sında orta PDA, %26,2'sinde geniş PDA saptandı, %37,2'sinde ise PDA yoktu. GH'ya göre orta-büyük PDA insidansına bakıldığında 24.GH için %57,1, 25.GH için %54, 26.GH için %48, 27.GH için %78,6, 28.GH için %37,5, 29.GH için %25, 30.GH için %39, 31.GH için %31 olarak bulundu. PDA'sı olan bebekler PDA büyüklüğü açısından incelendiğinde ise 48'inde (%41,7) geniş PDA, 34'ünde (%29,6) orta PDA, 33'ünde (%28,7) ince PDA olduğu tespit edildi (Tablo 4). PDA tanısı alan 121 bebeğin 80'ninde HAPDA kriterleri değerlendirilebildi. Bebeklerin 41'i EKO ölçümlerinin yetersiz olması nedeniyle HAPDA varlığı açısından değerlendirilemedi, çocuk kardiyoloğunun ince-orta-geniş sınıflaması baz alındı.. Toplam 58 (%72,5) bebekte HAPDA tespit edildi. Ortanca ilk EKO günü 3 (2-3) olarak bulundu.

Tablo 4. PDA saptanan bebeklerin PDA genişliği ve HAPDA varlığı açısından değerlendirilmesi

Parametre	n (%)
PDA Genişliği (n=115)	
<i>İnce</i>	33 (28,7)
<i>Orta</i>	34 (29,6)

<i>Geniş</i>	48 (41,7)
Hemodinamik Anlamlı PDA Varlığı (n=80)	58 (72,5)
PDA Çapı (mm)*	1,89 (1,4-2,3)
LA/Ao Oranı*	1,55 (1,32-1,71)
PA Basıncı (mmHg)*	43,5 (36,25-50,0)
*: Medyan (25-75q) PDA: Patent Duktus Arteriozus, mm: Milimetre, LA/Ao: Sol Atriyum/Aort Kökü.	

4.3. Olguların Tedavi Yöntemleri

PDA'sı olan bebeklerin tedavileri incelendiğinde 116 bebeğin (%99,1) konservatif tedavi aldığı, 34 bebeğin (%29,06) ise sadece konservatif tedavi aldığı, aktif tedavi (medikal ve/veya cerrahi tedavi) almadığı görüldü (Tablo 5). Konservatif tedavide tüm hastalara yüksek PEEP, optimal oksijenizasyon ve nötral termal çevre sağlandı. Retrospektif incelemede verileri tam olan 111 bebek sıvı kısıtlama ve diüretik kullanımı açısından incelendi. 47 (%42,3) bebeğe sıvı kısıtlaması uygulandığı, 11 (%9,9) bebeğe diüretik tedavi uygulandığı saptandı.

Medikal tedavinin 82 (%70,1) bebeğe verildiği görüldü. Tedavi verilen bebeklerin 38'ine (%46,3) ilk medikal tedavi olarak parasetamol iv olarak uygulandı (Şekil 5). İlk medikal tedavi olarak 38 bebeğe SD ibuprofen verilirken, 25 (30,5) bebeğe iv yol ile, 13 (%15,9) bebeğe de oral yol ile verildiği saptandı. Yüksek doz ibuprofen tedavisi oral yol ile 4 (%4,9) bebeğe verilirken, 2 (%2,4) bebeğe de indometazin tedavisinin oral yol ile başlangıç tedavisi olarak uygulandığı kaydedildi. Medikal tedavinin ilk günü ortanca olarak 4 (2,25-7,0) olarak saptandı. Tedavi başlanan 82 olgudan 53'ünde (%64,6) ilk kürden sonra duktal kapanmanın sağlanması, duktusun belirgin restrikte olması ya da duktal çapın <1.5mm olup kliniğe neden olmaması nedeniyle ikinci medikal tedaviye ihtiyaç duyulmadı. 29 olgunun (%35,4) ikinci kür medikal tedavi aldığı, ikinci kür için en çok tercih edilen ajanın da SD ibuprofen (oral veya iv), ikinci tercihin de iv parasetamol olduğu görüldü. 16 olgunun (%19,5) üçüncü kür medikal tedaviyi, yedi olgunun dördüncü kür medikal tedaviyi ve bir olgunun da beşinci medikal tedaviyi aldığı görüldü. Medikal tedavi kür sayısı üçün üzerinde olan yedi bebeğin beşine cerrahi tedavi uygulandı, bu bebekler cerrahi tedavi hazırlıkları beklenirken kontrendikasyon olmaması nedeni ile tekrar medikal tedavi denenilen bebeklerdi. Diğer iki bebek de cerrahi planı sırasında medikal tedaviye devam

edilen hastalardı; bu bebeklerde medikal tedaviyle duktal konstrüksiyon sağlandığı için cerrahi tedaviye gerek kalmadığı görüldü. İzlem süresi boyunca YD ibuprofen ve indometazin tedavisinin sadece oral yol ile, parasetamol tedavisinin ise sadece iv yol ile verildiği, ayrıca kombine tedavinin (ibuprofen+parasetamol) kullanılmadığı görüldü.

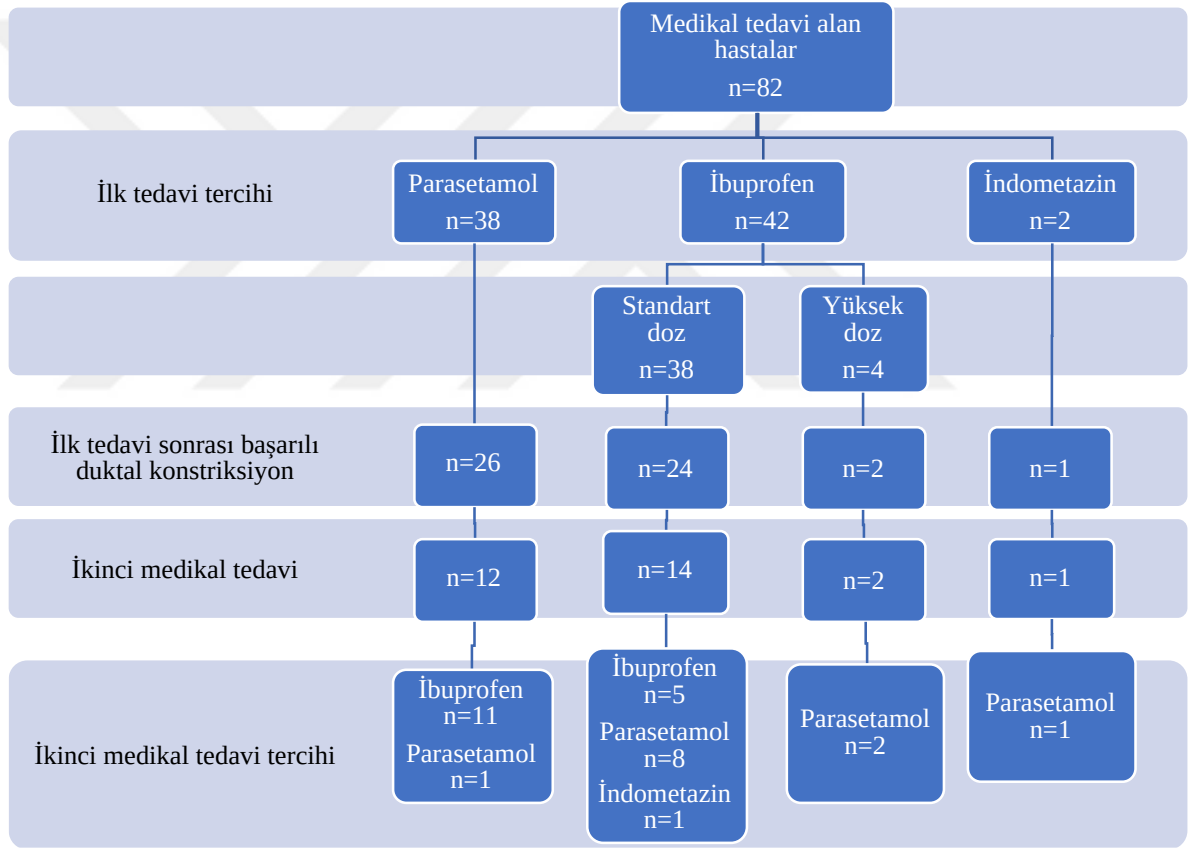
PDA'sı olan 121 hastanın 13'üne (%10,7) cerrahi tedavi uygulandı. Cerrahi ligasyonunun ortanca günü 24 (18-21) olarak saptandı.

Tablo 5. PDA saptanan bebeklerin tedavi yöntemleri

<u>Tedavi Verileri</u>	<u>n (%)</u>
Konservatif Tedavi (n=117)	116 (99,1)
Konservatif Tedavi – Sıvı Kısıtlama (n=111)	47 (42,3)
Konservatif Tedavi – Diüretik Kullanımı (n=111)	11 (9,9)
Medikal Tedavi (n=117)	82 (70,1)
Medikal Tedavi – Başlangıç Tedavisi (n=82)	
<i>IV indometazin</i>	2 (2,4)
<i>Oral yüksek doz ibuprofen</i>	4 (4,9)
<i>Oral standart doz ibuprofen</i>	13 (15,9)
<i>IV ibuprofen</i>	25 (30,5)
<i>IV parasetamol</i>	38 (46,3)
Birinci Kür Medikal Tedavi – başlangıç zamanı (gün) *	4,0 (2,25-7,0)
Medikal Tedavi – İkinci Kür Tedavi (n=29)	
<i>IV indometazin</i>	1 (3,5)
<i>Oral standart doz ibuprofen</i>	13 (44,8)
<i>IV ibuprofen</i>	3 (10,3)
<i>IV parasetamol</i>	12 (41,4)
İkinci Medikal Tedavi – başlangıç zamanı (gün) *	10,0 (7,0-18,75)
Medikal Tedavi – Üçüncü Kür Tedavi (n=16)	
<i>Oral standart doz ibuprofen</i>	4 (25)
<i>IV ibuprofen</i>	2 (12,5)
<i>IV parasetamol</i>	10 (62,5)
Üçüncü Medikal Tedavi – başlangıç zamanı (gün) *	24,0 (18,0-21,0)
Cerrahi Tedavi (n=121)	13 (10,7)
Cerrahi Tedavi zamanı (gün)*	29,0 (19,0-40,0)
*: Medyan (25-75q)	

4.4. Medikal Tedavi Alan Olguların Özellikleri

Medikal tedavi uygulanan hastaların medikal tedavi başlangıcındaki ventilasyon desteklerine bakıldığında hastaların %65'inin entübe olduğu, en sık kullanılan ventilasyon modunun da HFOV olduğu saptandı. Hastaların medikal tedavi öncesinde kan gazlarına bakıldığında %92,7'sinde respiratuar asidoz mevcuttu. Medikal tedavi başlanan hastaların beslenme stratejileri incelendiğinde hastaların %76,6'sında beslenmenin aynı şekilde devam edildiği görüldü (Tablo 6).



Şekil 5. Medikal tedavi şeması

Tablo 6. Medikal tedavi başlanan olgularda solunum desteği ve beslenme stratejisi

	n (%)
Medikal Tedavi Başlangıcında Ventilasyon Stratejisi	
<i>Spontan</i>	1 (1,3)
<i>CPAP</i>	4 (5,2)

<i>NIPPV</i>	22 (28,6)
<i>Konvansiyonel-VG</i>	23 (29,9)
<i>HFOV</i>	27 (35,1)
Medikal Tedavi Başlangıcında FiO₂*	26,5 (21,0-30,0)
Medikal Tedavi Öncesi Kan Gazında Asidoz (n=55)	51 (92,7)
PDA Tedavisi Sırasında Beslenme Stratejisi	
<i>Normal</i>	59 (76,6)
<i>Yavaşlatılmış</i>	5 (6,5)
<i>Kesilmiş</i>	13 (10,7)
*: Medyan (25-75q) NCPAP: Nazal Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı, NIPPV: Non-invazif pozitif basınçlı ventilasyon, VG: Volüm Garanti, HFOV: Yüksek Frekanslı Osilasyonlu Ventilasyon.	

4.5. İlk 72 Saatte Tedavi Alan Olguların Almayanlar ile Karşılaştırılması

Tedavi başlangıç zamanının sonuçlar üzerine etkisini değerlendirmek için hastaları ilk 72 saatte medikal tedavi başlananlar (çok erken başlangıçlı medikal tedavi grubu) ve ilk 72 saatte medikal tedavi başlanmayanlar olarak iki gruba ayırdık. Antenatal steroid kullanımının, koryoamniyotik varlığının, GH'nın, doğum ağırlığının ve persentilinin, RDS varlığının ve erken başlangıçlı sepsis varlığının iki grup arasında benzer olduğu görüldü. Erken dönemde tedaviye başlanmayan hastaların 43 (%55,1)'üne daha sonra medikal tedavi verildiği dikkat çekti. (Tablo 7). Çok erken medikal tedavi grubunun tedaviye ortalama 2.günde, daha geç tedavi başlanan grubun ise tedaviye ortalama 6.günde başladığı görüldü ($p<0,001$).

Tablo 7. İlk 72 saatte medikal tedavi alan olgular ile tedavi almayan olguların prenatal, natal ve postnatal verilerinin karşılaştırılması

	İlk 72 saat içerisinde medikal tedavi başlananlar (n=37)	İlk 72 saat içerisinde medikal tedavi başlanmayanlar (n=78)	p
Antenatal Steroid Kullanımı**	30 (81,1)	52 (69,3)	0,187
Koryoamniyotik**	8 (21,6)	20 (26,0)	0,613
Gestasyonel Hafta*	26,28 (24,57-27,71)	26,93 (25,0-29,0)	0,105
Doğum Ağırlığı (gr)*	808,0 (702,0-1058,5)	835,0 (646,0-1106,25)	0,586
Doğum Ağırlığı-Persentil**	41,14 (14,63-69,0)	44,43 (17,04-70,05)	0,993

RDS varlığı	33 (89,2)	61 (78,2)	0,154
Erken Başlangıçlı Sepsis	22 (59,5)	51 (66,2)	0,480
Tedavi başlanan hasta sayısı**	37 (100)	43 (55,1)	<0,001
Tedavi başlangıç zamanı gün*	2,0 (2,0-3,0)	6,0 (5,0-8,0)	<0,001
*: Medyan (25-75q), **: n (%) gr: Gram, RDS: Respiratuar Distres Sendromu			

Erken tedavi başlama kararını etkileyen parametreleri değerlendirmek amacıyla PDA genişliği ve ventilasyon parametreleri açısından gruplar karşılaştırıldı. Bu iki grup arasında PDA büyüklüğü ve şiddeti karşılaştırıldığında, çok erken başlangıçlı medikal tedavi alan grupta HAPDA varlığının daha yüksek olduğu görüldü (p=0,008) (Tablo 8). Diğer PDA parametreleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 8. İlk 72 saatte medikal tedavi alan olgular ile tedavi almayan olguların PDA genişliği ve HAPDA varlığı açısından karşılaştırılması

	İlk 72 saat içerisinde medikal tedavi başlananlar (n=37)	İlk 72 saat içerisinde medikal tedavi başlanmayanlar (n=78)	p
HAPDA Varlığı**			
<i>Yok</i>	3 (10,3)	19 (38,0)	0,008
<i>Var</i>	26 (89,7)	31 (62,0)	
PDA Genişliği**			
<i>İnce</i>	7 (20,0)	25 (32,5)	0,088
<i>Orta</i>	8 (22,9)	25 (32,5)	
<i>Geniş</i>	20 (57,1)	27 (35,1)	
PDA Çapı (mm)*	2,0 (1,5-2,4)	1,70 (1,3-2,3)	0,129
LA/Ao Oranı*	1,38 (1,23-1,7)	1,59 (1,40-1,74)	0,067
*: Medyan (25-75q), **: n (%) HAPDA: Hemodinamik anlamlı patent duktus arteriozus, PDA: Patent duktus arteriozus, mm: Milimetre, LA/Ao: Sol Atriyum/Aort Kökü.			

Medikal tedaviye ilk 72 saatte başlanan ve başlanmayan iki grup başlangıç ventilasyon stratejileri açısından karşılaştırıldığında başlangıç ventilasyon modları, CPAP/NIPPV başarısızlığı, ilk 48 saatteki ventilasyon modu için iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 9). 48-72 saat arasındaki ventilasyon modunda ise iki grup arasında farklılık saptandı ($p=0,022$). Çok erken tedavi başlanan grupta spontan solunumda ve CPAP'ta 48-72.saat aralığında hiç hasta yokken en çok tercih edilen modun bu süre aralığında HFOV mod olduğu, tedaviye ilk 72 saatte başlanmayan grupta ise bu süre aralığında en çok kullanılan ventilasyon desteğinin NIPPV olduğu görüldü. Yine 48-72 saat arasında çok erken tedavi alan grupta invazif mekanik ventilasyon desteği tedavisine daha geç başlanan gruptan anlamlı derecede yüksekti ($p=0,009$). Medikal tedavi başlangıcındaki ventilasyon desteğine bakıldığında ise yine çok erken medikal tedavi başlanan grubun invazif MV desteği alma oranı daha yüksek bulundu ($p=0,027$).

Tablo 9. İlk 72 saatte medikal tedavi alan olgular ile tedavi almayan olguların ventilasyon stratejilerinin karşılaştırılması

	İlk 72 saat içerisinde medikal tedavi başlananlar (n=37)	İlk 72 saat içerisinde medikal tedavi başlanmayanlar (n=78)	p
Primer Ventilasyon Modu**			
<i>NCPAP</i>	6 (16,2)	16 (20,5)	0,539
<i>NIPPV</i>	10 (27,0)	19 (24,4)	
<i>Konvansiyonel-VG</i>	18 (48,6)	41 (52,6)	
<i>HFOV</i>	3 (8,1)	2 (2,6)	
Primer Ventilasyon- İnvaziv MV**	21 (56,8)	43 (55,1)	0,870
CPAP/NIPPV Başarısızlığı			
<i>Yok</i>	4 (23,5)	11 (30,6)	0,596
<i>Var</i>	13 (76,5)	25 (69,4)	
CPAP/NIPPV Başarısızlığı (gün) *	1,0 (1,0-2,5)	1,0 (1,0-3,25)	0,254
0-24 Saat Arası Ventilasyon Modu**			
<i>CPAP</i>	4 (11,1)	11 (14,5)	0,903
<i>NIPPV</i>	9 (25,0)	16 (21,1)	
<i>Konvansiyonel-VG</i>	18 (50,0)	36 (47,4)	
<i>HFOV</i>	5 (13,9)	13 (17,1)	

0-24 Saat Arası Ventilasyon-İnvaziv MV**	23 (63,9)	49 (64,5)	0,952
24-48 Saat Arası Ventilasyon Modu**			
<i>Spontan</i>	0 (0)	1 (1,3)	0,127
<i>CPAP</i>	0 (0)	7 (9,3)	
<i>NIPPV</i>	8 (22,2)	21 (28,0)	
<i>Konvansiyonel-VG</i>	10 (27,8)	24 (32,0)	
<i>HFOV</i>	18 (50,0)	22 (29,3)	
24-48 Saat Arası Ventilasyon- İnvaziv MV**	28 (77,8)	46 (61,3)	0,085
48-72 Saat Arası Ventilasyon Modu**			
<i>Spontan</i>	0 (0)	3 (4,0)	0,022
<i>CPAP</i>	0 (0)	7 (9,3)	
<i>NIPPV</i>	8 (22,2)	26 (34,7)	
<i>Konvansiyonel-VG</i>	7 (19,4)	17 (22,7)	
<i>HFOV</i>	21 (58,3)	22 (29,3)	
48-72 Saat Arası Ventilasyon- İnvaziv MV**	28 (77,8)	39 (52)	0,009
Medikal Tedavi Başlangıcında MV Modu**			
<i>Spontan</i>	0 (0)	1 (2,4)	0,091
<i>CPAP</i>	1 (2,8)	3 (7,3)	
<i>NIPPV</i>	7 (19,4)	15 (36,6)	
<i>Konvansiyonel-VG</i>	10 (27,8)	13 (31,7)	
<i>HFOV</i>	18 (50,0)	9 (22,0)	
Medikal Tedavi Başlangıcında- İnvaziv MV**	28 (77,8)	22 (53,7)	0,027
*: Medyan (25-75q), **: n (%) NCPAP: Nazal Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı, NIPPV: Non-invazif pozitif basınçlı ventilasyon, VG: Volüm Garanti, HFOV: Yüksek Frekanslı Osilasyonlu Ventilasyon.			

İlk 72 saatte medikal tedavi başlanan ve başlanmayan hastalar ikinci kür tedavi gereksinimi, cerrahi ligasyon gereksinimi, taburculukta açık DA ve prematürite morbiditeleri açısından karşılaştırıldı. İlk 72 saatte tedavi başlanmayan hastaların izlemde %55,1’inde izlemde tedavi gerektiği görüldü. Toplam medikal tedavi kür sayısı çok erken tedavi başlanan grupta daha yüksek saptandı ($p<0,001$). PK’nın çok erken tedavi başlanan grupta daha sık olduğu izlendi ($p=0,019$). Bunun dışında hiçbir sonuç parametresi açısından iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 10).

Tablo 10. İlk 72 saatte medikal tedavi alan olgular ile tedavi almayan olguların sonuçlar üzerine etkilerinin karşılaştırılması

	İlk 72 saat içerisinde medikal tedavi başlananlar (n=37)	İlk 72 saat içerisinde medikal tedavi almayanlar (n=78)	p
Medikal tedavi alma	37 (100)	43 (55,1)	<0,001
Tedavi başlangıç zamanı gün*	2,0 (2,0-3,0)	6,0 (5,0-8,0)	<0,001
İkinci Kür Tedavi Alma**			
Yok	26 (70,3)	61 (78,2)	0,354
Var	11 (29,7)	17 (21,8)	
Toplam medikal tedavi kür sayısı*	1,0 (1,0-2,0)	1,0 (0-1,0)	<0,001
Cerrahi Gereksinimi**			
Yok	33 (89,2)	70 (89,7)	0,928
Var	4 (10,8)	8 (10,3)	
Pulmoner kanama**			
Yok	33 (89,2)	77 (98,7)	0,019
Var	4 (10,8)	1 (1,3)	
Geç Başlangıçlı Sepsis**			
Yok	15 (40,5)	31 (40,3)	0,977
Var	22 (59,5)	46 (67,6)	
Geç Başlangıçlı Sepsis Tipi**			
Klinik + kültür negatif	11 (50,0)	16 (34,8)	0,230
Klinik + kültür pozitif	11 (50,0)	30 (65,2)	
İVK**			
Yok	22 (59,5)	49 (62,8)	0,729
Var	15 (40,5)	29 (37,2)	
İVK 3.evre ve üzeri**			
Yok	33 (89,2)	68 (87,2)	0,758
Var	4 (10,8)	10 (12,8)	
PVL**			
Yok	32 (86,5)	66 (84,6)	0,792
Var	5 (13,5)	12 (15,4)	
NEK**			
Yok	28 (75,7)	68 (87,2)	0,121
Var	9 (24,3)	10 (12,8)	
NEK Evre**			
1.evre	7 (77,8)	4 (40,0)	0,217
2.evre	0 (0)	1 (10,0)	
3.evre	2 (22,2)	5 (50,0)	
ROP**			
Yok	29 (78,4)	68 (87,2)	0,225

<i>Var</i>	8 (21,6)	10 (12,8)	
Tedavi gerektiren ROP**			
<i>Yok</i>	33 (89,2)	71 (91,0)	0,754
<i>Var</i>	4 (10,8)	7 (9,0)	
Non-İnvaziv Ventilasyon Süresi (gün)*	20,0 (9,0-40,0)	12,5 (1,75-26,5)	0,087
İnvaziv Ventilasyon Süresi (gün)*	8,0 (3,5-21,5)	8,50 (1,75-22,25)	0,602
Oksijen Tedavisi Süresi (gün)*	47,0 (17,5-61,0)	27,0 (11,0-50,5)	0,058
BPD**			
<i>Yok</i>	7 (24,1)	20 (37,7)	0,210
<i>Var</i>	22 (75,9)	33 (62,3)	
36.haftaya göre BPD**			
<i>Yok</i>	24 (82,8)	45 (84,9)	0,799
<i>Var (orta-ağır)</i>	5 (17,2)	8 (15,1)	
BPD/Ölüm**			
<i>Yok</i>	24 (64,9)	45 (57,7)	0,463
<i>Var</i>	13 (35,1)	33 (42,3)	
Mortalite**			
<i>Yok</i>	29 (78,4)	53 (67,9)	0,248
<i>Var</i>	8 (21,6)	25 (32,1)	
Taburculukta PDA**			
<i>Açık</i>	3 (8,8)	14 (21,9)	0,104
<i>Kapalı</i>	31 (91,2)	50 (78,1)	
Hastanede Kalış Süresi (gün) *#	60,0 (42,5-79,0)	42,5 (19,75-72,5)	0,058
*: Medyan (25-75q), **: n (%), # Hastanede yatış günü sağ kalan bebekler için hesaplandı. İVK: İntraventriküler Kanama, PVL: Periventriküler Lökomalazi, NEK: Nekrotizan Enterokolit, BPD: Bronkopulmoner Displazi, ROP: Prematüre Retinopatisi.			

İlk 72 saatte tedavi başlanan ve başlanmayan bebekler ikinci kür gereksinimi açısından karşılaştırıldığında %95 güven aralığında ($\alpha = 0.05$) %80 power için ($\beta = 0.20$) mevcut örneklem büyüklüğünün ancak % 30 etki büyüklüğünü gösterebildiği saptandı.

4.6. İlk Yedi Günde Medikal Tedavi Alan Olguların Tedavisine Daha Geç Başlanan Olgular ile Karşılaştırılması

Mevcut örneklem büyüklüğü ile çok erken farmakolojik tedavinin sonuçlar üzerine anlamlı bir etkisinin saptanmaması üzerine, erken farmakolojik tedavinin (ilk

yedi günde tedavi başlanan grup) etkisini görmek için medikal tedaviye ilk yedi günde başlananlar ile medikal tedaviye yedi gün sonrasında başlanan bebeklerde sonuçlar karşılaştırıldı (Tablo 11), gruplar arasında morbiditeler açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 11. Medikal tedaviye ilk yedi günde başlanan ve başlanmayan bebeklerde tedavi zamanının sonuçların üzerine etkisinin karşılaştırılması

	Medikal Tedavi Başlangıç ≤ 7 gün (n=63)	Medikal Tedavi Başlangıç >7gün (n=17)	p
Toplam medikal tedavi kür sayısı*	1,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-2,0)	0,758
Taburculukta PDA**			
<i>Açık</i>	8 (13,6)	2 (11,8)	0,847
<i>Kapalı</i>	51 (86,4)	15 (88,2)	
Cerrahi PDA Ligasyonu**			
<i>Yok</i>	52 (82,5)	16 (94,1)	0,235
<i>Var</i>	11 (17,5)	1 (5,9)	
Cerrahi PDA Ligasyonu (gün) *	32,18 (15,28)	50 (-)	0,192
Geç Başlangıçlı Sepsis**			
<i>Yok</i>	19 (30,6)	3 (17,6)	0,290
<i>Var</i>	43 (69,4)	14 (82,4)	
Geç Başlangıçlı Sepsis Tipi**			
<i>Kültür negatif klinik sepsis</i>	18 (41,9)	4 (28,6)	0,375
<i>Kültür pozitif sepsis</i>	25 (58,1)	10 (71,4)	
İVK**			
<i>Yok</i>	33 (52,4)	11 (64,7)	0,365
<i>Var</i>	30 (47,6)	6 (35,3)	
İVK 3.evre ve üzeri**			
<i>Yok</i>	54 (85,7)	16 (94,1)	0,353
<i>Var</i>	9 (14,3)	1 (5,9)	
PVL **			
<i>Yok</i>	52 (82,5)	14 (82,4)	0,986
<i>Var</i>	11 (17,5)	3 (17,6)	
NEK**			
<i>Yok</i>	50 (79,4)	16 (94,1)	0,155
<i>Var</i>	13 (20,6)	1 (5,9)	
NEK Evre**			
<i>1.evre</i>	8 (61,5)	0 (0)	0,231

2.evre	0 (0)	0 (0)	
3.evre	5 (38,5)	1 (100)	
Non-İnvaziv Ventilasyon Süresi (gün)*	20,0 (7,0-33,0)	25,0 (19,0-31,5)	0,346
İnvaziv Ventilasyon Süresi (gün)*	11,0 (5,0-24,0)	11,0 (2,5-33,0)	0,944
Oksijen Tedavisi Süresi (gün)*	46,0 (16,0-60,0)	41,0 (27,0-72,0)	0,506
BPD**			
Yok	9 (20,0)	2 (13,3)	0,563
Var	36 (80,0)	13 (86,7)	
36.haftaya göre BPD**			
Yok	37 (82,2)	11 (73,3)	0,456
Var (orta-ağır)	8 (17,8)	4 (26,7)	
ROP**			
Yok	50 (79,4)	14 (82,4)	0,785
Var	13 (20,6)	3 (17,6)	
Tedavi gerektiren ROP**			
Yok	55 (87,3)	15 (88,2)	0,918
Var	8 (12,7)	2 (11,8)	
Mortalite**			
Yok	45 (71,4)	15 (88,2)	0,156
Var	18 (28,6)	2 (11,8)	
BPD/Ölüm**			
Yok	37 (58,7)	11 (64,7)	0,655
Var	26 (41,3)	6 (35,3)	
Hastanede Kalış Süresi (gün)* #	57,0 (42,0-79,0)	62,0 (39,0-81,5)	0,760
*: Medyan (25-75q), **: n (%), #: Hastanede yatış günü sağ kalan bebekler için hesaplandı. İVK: İntraventriküler Kanama, PVL: Periventriküler Lökomalazi, NEK: Nekrotizan Enterokolit, BPD: Bronkopulmoner Displazi, ROP: Prematüre Retinopatisi.			

Medikal tedaviye 7 günden önce veya sonra başlamanın cerrahi tedavi gereksinimi, BPD, BPD/ölüm üzerine etkisini değerlendirmede örneklem büyüklüğünün %95 güven aralığında, %30 etki büyüklüğü için %80 güce ulaşamadığı gözlemlendi.

4.7. Farmakolojik Tedavi Ajanlarının İlk Kür Sonuçları

Medikal tedaviye başlama zamanının sonuçlar üzerine etkisi sonrasında medikal tedavi tercihinin sonuçlara etkisi incelendi. Farmakolojik tedavi seçeneklerinin ilk kür sonrası başarı oranlarına bakıldığında iv parasetamolün %68,4, iv SD ibuprofenin

%72, oral SD ibuprofenin %46,2, YD ibuprofenin ve iv indometazinin ise %50 olduğu görüldü (Tablo 12). Tedavi seçeneklerinin ilk kür sonrası duktal konstrüksiyon başarıları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0,503$).

Tablo 12. Medikal tedavilerin ilk kür sonrası başarı oranları

Medikal tedavi	İlk medikal tedavi olarak uygulandığı hasta sayısı	İlk kür sonrası başarılı duktal konstriksiyon sayısı	Başarı yüzdesi	p
Parasetamol iv	38	26	%68,4	0,503
SD ibuprofen iv	25	18	%72	
SD ibuprofen oral	13	6	%46,2	
YD ibuprofen oral	4	2	%50	
İndometazin iv	2	1	%50	
iv: İntravenöz				

4.8. Tedavisine İbuprofen ile Başlanan Bebeklerin Parasetamol ile Başlanan Bebeklerle Karşılaştırılması

Gruplardaki hasta sayıları az olduğundan medikal tedavi başlangıç tercihlerine göre hastalar tedavilerine parasetamolle başlananlar ve ibuprofenle başlananlar olarak iki gruba ayrıldı. İndometazin tedavisi az sayıda hastada kullanıldığı için istatistiksel karşılaştırmada kullanılmadı. İlk küre ibuprofenle başlanan hasta sayısının 42 (oral ve iv toplam), parasetamolle başlanan hasta sayısının 38 olduğu, tek doz tedaviyle başarılı duktal konstrüksiyon oranlarının ibuprofen için %61,9 parasetamol içinse %68,4 olduğu görüldü ($p=0,542$). İki grup prenatal faktörler açısından karşılaştırıldığında parasetamolle başlanan grupta koryoamniyonit varlığının daha sık olduğu saptandı ($p=0,018$) (Tablo 13). Antenatal steroid kullanımı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Natal veriler karşılaştırıldığında tedavisine parasetamol ile başlanan grubun doğum ağırlığı ($p=0,020$) ve doğum ağırlığı persentili ($p=0,006$) ibuprofen başlanan gruba göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. SGA bebeklerin

tedavisine daha sık parasetamolle başlandığı görüldü ($p=0,020$). GH açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Hastalar RDS açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında fark bulunmazken, erken başlangıçlı sepsis ($p=0,019$) tedavisine parasetamolle başlanan grupta daha yüksekti.

Tablo 13. İlk tür tedavi olarak ibuprofen ve parasetamol başlanan bebeklerin demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	İbuprofen (n=42)	Parasetamol (n=38)	p
Antenatal Steroid Kullanımı**	29 (69,0)	31 (81,6)	0,196
Koryoamniyonit**	7 (16,7)	15 (40,5)	0,018
Gestasyonel Hafta*	26,36 (25,0-27,78)	26,0 (24,64-28,0)	0,518
Doğum Ağırlığı (gr)*	823,5 (707,5-1061,25)	717,0 (566,0-851,25)	0,020
Doğum Ağırlığı-Persentil*	53,23 (24,92-76,86)	30,64 (9,3-58,99)	0,006
SGA**	3 (7,1)	10 (26,3)	0,020
RDS**	36 (85,7)	31 (81,6)	0,617
Erken Başlangıçlı Sepsis**	21 (50,0)	28 (75,7)	0,019
*: Medyan (25-75q), **: n (%) gr: Gram, SGA: Gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı, RDS: Respiratuar Distres Sendromu			

Bu iki grup arasında PDA büyüklüğü ve şiddetini karşılaştırdığımızda ise HAPDA varlığı, PDA büyüklüğü, PDA çapı, LA/Ao ve PA basıncı açısından iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. İlk tür tedavi olarak ibuprofen ve parasetamol başlanan bebeklerin PDA genişliği ve HAPDA varlığı açısından karşılaştırılması

	İbuprofen (n=42)	Parasetamol (n=38)	p
HAPDA Varlığı**			
<i>Yok</i>	3 (10,0)	4 (13,3)	0,688
<i>Var</i>	27 (90,0)	26 (86,7)	
PDA Genişliği**			
<i>İnce</i>	3 (7,3)	9 (24,3)	0,068
<i>Orta</i>	17 (41,5)	9 (24,3)	
<i>Büyük</i>	21 (51,2)	19 (51,4)	
PDA Çapı (mm)*	2,0 (1,5-2,45)	1,70 (1,3-2,0)	0,069
LA/AO Oranı*	1,42 (1,23-1,6)	1,63 (1,41-1,72)	0,053
PA Basıncı*	40,0 (35,0-50,0)	39,0 (29,5-39,0)	0,444
*: Medyan (25-75q), **: n (%) HAPDA: Hemodinamik anlamlı patent duktus arteriozus, PDA: Patent duktus arteriozus, mm: Milimetre, LA/Ao: Sol Atriyum/Aort Kökü, PA: Pulmoner arter.			

Tedavisine parasetamol ile başlanan ve ibuprofen ile başlanan iki grup ventilasyon stratejileri açısından karşılaştırıldığında başlangıç ventilasyon modları, CPAP/NIPPV başarısızlığı, 24-72 saatteki ventilasyon modu için farklılık yoktu (Tablo 15). 0-24 saatte invazif mekanik ventilasyon tedavisi alan bebeklerde parasetamolle başlanan grupta HFOV'nin daha çok, tedavisine ibuprofenle başlanan grupta ise Konvansiyonel-VG modun daha çok kullanıldığı saptandı ($p=0,018$). İki grupta tedavi başlangıcındaki ventilasyon modlarının invazif/non-invazif olması ve FiO_2 açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Tedavi başlangıcında her iki grup için de entübe olup invazif ventilasyon desteği almanın daha sık olduğu ve HFOV modun daha sık kullanıldığı saptandı.

Tablo 15. İlk tür tedavi olarak ibuprofen ve parasetamol başlanan bebeklerin ventilasyon gereksinimleri açısından karşılaştırılması

	İbuprofen (n=42)	Parasetamol (n=38)	p
Primer Ventilasyon Modu**			
<i>NCPAP</i>	8 (19,5)	6 (15,8)	0,707
<i>NIPPV</i>	10 (24,4)	10 (26,3)	
<i>Konvansiyonel-VG</i>	22 (53,7)	19 (50,0)	
<i>HFOV</i>	1 (2,4)	3 (7,9)	
CPAP/NIPPV Başarısızlığı**			
<i>Yok</i>	3 (15,0)	2 (12,5)	0,829
<i>Var</i>	17 (85,0)	14 (87,5)	
CPAP/NIPPV Başarısızlığı (gün) *	1,0 (1,0-3,0)	1,0 (1,0-3,25)	0,564
0-24 Saat Arası Ventilasyon Modu**			
<i>CPAP</i>	2 (5,1)	4 (11,1)	0,018
<i>NIPPV</i>	8 (20,5)	8 (22,2)	
<i>Konvansiyonel-VG</i>	27 (69,2)	14 (38,9)	
<i>HFOV</i>	2 (5,1)	10 (27,8)	
24-48 Saat Arası Ventilasyon Modu**			
<i>CPAP</i>	1 (2,6)	0 (0)	0,097
<i>NIPPV</i>	10 (25,6)	9 (25,0)	
<i>Konvansiyonel-VG</i>	17 (43,6)	8 (22,2)	
<i>HFOV</i>	11 (28,2)	19 (52,8)	
48-72 Saat Arası Ventilasyon Modu**			
<i>Spontan</i>	1 (2,6)	0 (0)	0,315
<i>CPAP</i>	0 (0)	2 (5,6)	

<i>NIPPV</i>	15 (38,5)	9 (25,0)	
<i>Konvansiyonel-VG</i>	9 (23,1)	8 (22,2)	
<i>HFOV</i>	14 (35,9)	17 (47,2)	
Tedavi Başlangıcındaki Ventilasyon**			
<i>Non-invazif</i>	15 (38,5)	11 (30,6)	0,472
<i>İnvaziv</i>	24 (61,5)	25 (69,4)	
Tedavi Başlangıcındaki Ventilasyon Modu**			
<i>Spontan</i>	0 (0)	1 (2,8)	0,629
<i>CPAP</i>	2 (5,1)	2 (5,6)	
<i>NIPPV</i>	13 (33,3)	8 (22,2)	
<i>Konvansiyonel-VG</i>	12 (30,8)	10 (27,8)	
<i>HFOV</i>	12 (30,8)	15 (41,7)	
Tedavi başlangıç FiO₂**	25,0 (21,0-30,0)	28,0 (21,0-30,0)	0,762
*: Medyan (25-75q), **: n (%) NCPAP: Nazal Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı, NIPPV: Non-invazif pozitif basınçlı ventilasyon, VG: Volüm garanti, HFOV: Yüksek Frekanslı Osilasyonlu Ventilasyon.			

Tedavisine parasetamol ve ibuprofenle başlanan hastaları tedaviye başlama zamanları, ikinci kür tedavi gereksinimi, reopening, cerrahi ligasyon gereksinimi, taburculukta açık PDA ve prematürite morbiditeleri açısından karşılaştırdığımızda ise evre 3 ve üzeri İVK varlığı (p=0,008), BPD/ölüm (p=0,015), mortalite (p=0,009) ve taburculukta açık DA varlığının (p=0,004) tedavisine parasetamolle başlanan grupta daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 16).

Tablo 16. İlk tür tedavi olarak ibuprofen ve parasetamol başlanan bebeklerin tedavi sonuçları açısından karşılaştırılması

	İbuprofen (n=42)	Parasetamol (n=38)	p
Tedaviye Başlangıç Günü*	3,5 (2,0-6,0)	4,5 (3,0-7,25)	0,205
İkinci Kür Tedavi Alma**			
<i>Yok</i>	27 (64,3)	26 (68,4)	0,696
<i>Var</i>	15 (35,7)	12 (31,6)	
Re-opening**			
<i>Yok</i>	33 (84,6)	24 (80,0)	0,616
<i>Var</i>	6 (15,4)	6 (20,0)	
Cerrahi Gereksinimi**			
<i>Yok</i>	34 (81,0)	33 (86,8)	0,476
<i>Var</i>	8 (19,0)	5 (13,2)	
Geç Başlangıçlı Sepsis**			

Yok	12 (28,6)	10 (27,0)	0,879
Var	30 (71,4)	27 (73,0)	
Geç Başlangıçlı Sepsis Tipi**			
Klinik + kültür negatif	13 (43,3)	9 (33,3)	0,439
Klinik + kültür pozitif	17 (56,7)	18 (66,7)	
İVK**			
Yok	28 (66,7)	17 (44,7)	0,048
Var	14 (33,3)	21 (55,3)	
İVK 3.evre ve üzeri**			
Yok	41 (97,6)	30 (78,9)	0,008
Var	1 (2,4)	8 (21,1)	
PVL**			
Yok	38 (90,5)	29 (76,3)	0,086
Var	4 (9,5)	9 (23,7)	
NEK**			
Yok	37 (88,1)	30 (78,9)	0,268
Var	5 (11,9)	8 (21,1)	
NEK Evre**			
1.evre	4 (80,0)	4 (50,0)	0,279
2.evre	0 (0)	0 (0)	
3.evre	1 (20,0)	4 (50,0)	
ROP**			
Yok	35 (83,3)	30 (78,9)	0,616
Var	7 (16,7)	8 (21,1)	
Tedavi gerektiren ROP**			
Yok	38 (90,5)	33 (86,8)	0,370
Var	4 (9,5)	5 (13,2)	
Non-İnvaziv Ventilasyon Süresi (gün)*	25,5 (16,25-32,25)	17,0 (0-33,5)	0,069
İnvaziv Ventilasyon Süresi (gün)*	10,5 (4,75-24,0)	11,0 (3,75-27,25)	0,946
Oksijen Tedavisi Süresi (gün)*	49,5 (21,0-67,75)	44,5 (15,0-56,5)	0,192
BPD**			
Yok	9 (24,3)	2 (8,3)	0,113
Var	28 (75,7)	22 (91,7)	
36.haftaya göre BPD**			
Yok	36 (85,7)	18 (75,0)	0,069
Var (orta-ağır)	6 (14,3)	6 (25,0)	
BPD/Ölüm**			
Yok	31 (73,8)	18 (47,4)	0,015
Var	11 (26,2)	20 (52,6)	
Mortalite**			
Yok	37 (88,1)	24 (63,2)	0,009
Var	5 (11,9)	14 (36,8)	
Taburculukta PDA**			

<i>Açık</i>	1 (2,6)	9 (25,0)	0,004
<i>Kapalı</i>	38 (97,4)	27 (75,0)	
Hastanede Kalış Süresi (gün) *#	63,5 (42,75-81,25)	53,0 (19,75-81,25)	0,255
*: Medyan (25-75q), **: n (%), #: Hastanede yatış günü sağ kalan bebekler için hesaplandı. İVK: Intraventriküler Kanama, PVL: Periventriküler Lökomalazi, NEK: Nekrotizan Enterokolit, BPD: Bronkopulmoner Displazi, ROP: Prematüre Retinopatisi.			

Binary lojistik regresyon analizi ile ikili karşılaştırmada anlamlı çıkan değişkenlerin medikal tedavi seçimiyle ilişkisi incelendi (Tablo 17). Tek değişkenli analizde parasetamol başlanan grupta doğum ağırlığı ($p=0,044$) ve doğum ağırlığı persentilinin ($p=0,010$) daha düşük olduğu, koryoamniyonit varlığı ($p=0,021$), erken başlangıçlı sepsis varlığı ($p=0,021$), taburculukta açık DA olması ($p=0,019$), BPD/ölüm ($p=0,017$) ve mortalitenin ($p=0,012$) artmış olduğu gözlemlendi. Fakat çok değişkenli analizde parasetamol başlanan grupta doğum ağırlığı persentilinin daha düşük olması dışında ($p=0,026$) diğer parametreler açısından iki grup arasında fark olmadığı saptandı.

Tablo 17. Logistik regresyon analizi ile ibuprofen başlanan ve parasetamol başlanan bebeklerde fark gösteren değişkenlerin analizi

Risk Faktörleri	Tek değişkenli			Çok değişkenli		
	OR	95.0% CI	p	OR	95.0% CI	p
Doğum Ağırlığı (gr)	0,998	0,996-1,000	0,044	0,997	0,987-1,007	0,573
Doğum ağırlığı (persentil)	0,979	0,963-0,995	0,010	0,954	0,914-0,994	0,026
Koryoamniyonit (Referans: Yok)						
Var	3,409	1,201-9,681	0,021	23,958	0,716-801,128	0,076
Erken Başlangıçlı Sepsis (Referans: Yok)						
Var	3,111	1,186-8,160	0,021	1,278	0,133-12,309	0,832
Taburculukta PDA (Referans: Yok)						
Var	0,079	0,009-0,660	0,019	2,696	0,037-195,760	0,650
İVK Grade 3 ve Üzeri (Referans: Yok)						
Var	8,000	0,872-73,397	0,066	18,831	0,639-554,805	0,089
Mortalite (Referans: Yok)						

Var	4,317	1,376-13,538	0,012	1,208	0,024-61,066	0,925
BPD veya Ölüm (Referans: Yok)						
Var	3,131	1,226-7,995	0,017*	1,128	0,064-19,753	0,934

OR: odds ratio, PDA: Patent duktus arteriozus, İVK: Intraventriküler Kanama, BPD: Bronkopulmoner Displazi

İkincil bir analiz ile hastaları <27 GH ve ≥27 GH olarak ayırdık ve medikal tedavi başlangıç tercihlerinin sonuçlarını bu gruplar için ayrı ayrı değerlendirdik (Tablo 18). <27 GH için koryoamniyonit varlığının parasetamol başlanan hasta grubunda daha sık olduğu saptandı (p=0,039). Bunun dışında hem <27 GH için hem de ≥27 GH için parasetamol ve ibuprofen başlanan grupta prenatal faktörler açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). <27 GH için doğum ağırlığı (p=0,024) ve doğum ağırlığı persentilinin (p=0,008) parasetamol başlanan grupta daha düşük olduğu saptandı, bunun dışındaki natal veriler bütün gruplarda benzerdi (p>0,05).

Tablo 18. 27. gestasyonel haftaya göre subgrup analizi ile ilk tür tedavi olarak ibuprofen ve parasetamol başlanan bebeklerin demografik ve natal özelliklerinin karşılaştırılması

	<27 hafta			≥27 hafta		
	İbuprofen (n=24)	Parasetamol (n=25)	p	İbuprofen (n=18)	Parasetamol (n=13)	p
Antenatal Steroid Kullanımı**	16 (66,7)	21 (84,0)	0,158	13 (72,2)	10 (76,9)	0,768
Koryoamniyonit**	6 (25,0)	13 (54,2)	0,039	1 (5,6)	2 (15,4)	0,361
Gestasyonel Hafta*	25,0 (24,0-25,93)	25,0 (23,36-26,0)	0,609	28,0 (27,50-29,0)	28,28 (27,93-29,72)	0,268
Doğum Ağırlığı (gr)*	732,5 (649,0-828,0)	643,0 (523,0-745,0)	0,024	1079,5 (845,25-1289,75)	845,0 (782,5-1177,0)	0,368
Doğum Ağırlığı-Persentil*	57,19 (32,94-80,31)	34,95 (11,0-56,93)	0,008	43,07 (14,08-70,43)	17,38 (0,79-66,61)	0,161

*: Medyan (25-75q), **: n (%) gr: Gram.

İbuprofen ve parasetamol başlanan grupları PDA büyüklüğü ve şiddeti açısından <27 GH ve ≥27 GH olarak ayrı ayrı değerlendirdik (Tablo 19). PDA büyüklüğü <27

GH için ibuprofen ve parasetamol başlanan gruplar arasında farklı ($p=0,035$) olup, ibuprofen başlanan grupta orta-geniş PDA daha sık görüldü. ≥ 27 GH için parasetamol başlanan grupta LA/Ao oranı daha yüksek olarak saptandı ($p=0,009$). HAPDA varlığı ve PDA çapı açısından gruplar arasında fark görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 19. 27.gestasyonel haftayaya göre subgrup analizi ile ilk tür tedavi olarak ibuprofen ve parasetamol başlanan bebeklerin PDA genişliği ve HAPDA varlığı açısından karşılaştırılması

	<27 hafta			≥ 27 hafta		
	İbuprofen (n=24)	Parasetamol (n=25)	p	İbuprofen (n=18)	Parasetamol (n=13)	p
HAPDA Varlığı**						
Yok	1 (5,6)	3 (15,0)	0,344	2 (16,7)	1 (10,0)	0,650
Var	17 (94,4)	17 (85,0)		10 (83,3)	9 (90,0)	
PDA Genişliği**						
İnce	2 (8,7)	9 (37,5)	0,035	1 (5,6)	0 (0)	0,665
Orta	11 (47,8)	5 (20,8)		6 (33,3)	4 (30,8)	
Geniş	10 (43,5)	10 (41,7)		11 (61,1)	9 (69,2)	
PDA Çapı (mm)*	2,0 (1,65-2,35)	1,50 (1,28-2,08)	0,069	1,95 (1,50-2,73)	2,0 (1,65-2,05)	
LA/Ao Oranı*	1,56 (1,36-1,70)	1,54 (1,32-1,70)	0,869	1,30 (1,23-1,47)	1,75 (1,65-1,80)	0,009
*: Medyan (25-75q), **: n (%) HAPDA: Hemodinamik anlamlı patent duktus arteriozus, PDA: Patent duktus arteriozus, mm: Milimetre, LA/Ao: Sol Atriyum/Aort Kökü.						

İbuprofen ve parasetamol başlanan gruplar RDS ve ventilasyon stratejileri açısından <27 GH ve ≥ 27 GH olarak ayrı ayrı değerlendirildi (Tablo 20). RDS, primer ventilasyon modu, CPAP/NIPPV başarısızlığı, 24-72 saat arası ventilasyon modları, toplam ventilasyon destek süreleri gruplar arasında benzerdi. İlk 24 saatteki ventilasyon modu için <27 GH için parasetamol ve ibuprofen başlanan grupta farklılık saptandı ($p=0,01$), parasetamol alan grupta HFO-VG mod kullanımı %29,2 iken ibuprofen alan grupta ilk 24 saatte hiçbir hastada HFOV modun kullanılmadığı görüldü.

Tablo 20. 27.gestasyonel haftaya göre subgrup analizi ile ilk tür tedavi olarak ibuprofen ve parasetamol başlanan bebeklerin ventilasyon stratejilerinin karşılaştırılması

	<27 hafta			≥27 hafta		
	İbuprofen (n=24)	Parasetamol (n=25)	p	İbuprofen (n=18)	Parasetamol (n=13)	p
RDS	20 (83,3)	21 (84,0)	0,950	16 (88,9)	10 (76,9)	0,371
Primer Ventilasyon Modu**						
<i>NCPAP</i>	2 (8,3)	2 (8,0)	0,570	6 (35,3)	4 (30,8)	0,946
<i>NIPPV</i>	5 (20,8)	5 (20,0)		5 (29,4)	5 (38,5)	
<i>Konvansiyonel-VG</i>	17 (70,8)	16 (64,0)		5 (29,4)	3 (23,1)	
<i>HFOV</i>	0 (0)	2 (8,0)		1 (5,9)	1 (7,7)	
CPAP/NIPPV Başarısızlığı**	7 (87,5)	6 (85,7)	0,919	10 (83,3)	8 (88,9)	0,719
CPAP/NIPPV Başarısızlığı (gün) *	1,0 (1,0-1,5)	1,0 (1,0-2,75)	0,902	3,0 (2,0-7,5)	4,0 (2,0-7,5)	0,507
0-24 Saat Arası Ventilasyon Modu**						
<i>CPAP</i>	1 (4,3)	0 (0)	0,010*	1 (6,3)	4 (33,3)	0,150
<i>NIPPV</i>	2 (8,7)	5 (20,8)		6 (37,5)	3 (25,0)	
<i>Konvansiyonel-VG</i>	20 (87,0)	12 (50,0)		7 (43,8)	2 (16,7)	
<i>HFOV</i>	0 (0)	7 (29,2)		2 (12,5)	3 (25,0)	
24-48 Saat Arası Ventilasyon Modu**						
<i>CPAP</i>	0 (0)	0 (0)	0,404	1 (6,3)	0 (0)	0,109
<i>NIPPV</i>	5 (21,7)	4 (16,7)		5 (31,3)	5 (41,7)	
<i>Konvansiyonel-VG</i>	10 (43,5)	7 (29,2)		7 (43,8)	1 (8,3)	
<i>HFOV</i>	8 (34,8)	13 (54,2)		3 (18,8)	6 (50,0)	
48-72 Saat Arası Ventilasyon Modu**						
<i>Spontan</i>	0 (0)	0 (0)	0,262	1 (6,3)	0 (0)	0,681
<i>CPAP</i>	0 (0)	2 (8,3)		0 (0)	0 (0)	
<i>NIPPV</i>	6 (26,1)	3 (12,5)		9 (56,3)	6 (50,0)	
<i>Konvansiyonel-VG</i>	8 (34,8)	6 (25,0)		1 (6,3)	2 (16,7)	
<i>HFOV</i>	9 (39,1)	13 (54,2)		5 (31,3)	4 (33,3)	

Non-İnvaziv Ventilasyon Süresi (gün)*	29,5 (12,5-39,5)	21,0 (0-36,5)	0,265	24,0 (16,25-31,25)	15,0 (7,5-27,0)	0,065
İnvaziv Ventilasyon Süresi (gün)*	17,5 (6,5-38,0)	18,0 (7,0-30,5)	0,795	5,50 (1,75-12,0)	5,0 (2,5-10,0)	0,968
Oksijen Tedavisi Süresi (gün)*	52,0 (30,0-71,5)	45,0 (15,0-68,0)	0,384	36,5 (20,0-57,0)	38,0 (15,0-47,5)	0,332
*: Medyan (25-75q), **: n (%) NCPAP: Nazal Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı, NIPPV: Non-invazif pozitif basınçlı ventilasyon, VG: Volüm garanti, HFOV: Yüksek Frekanslı Osilasyonlu Ventilasyon.						

Tedavisine parasetamol ve ibuprofenle başlanan hastaları tedaviye başlama zamanları, ikinci kür tedavi gereksinimi, reopening, cerrahi ligasyon gereksinimi, taburculukta açık PDA ve prematürite morbiditeleri açısından <27 GH ve ≥ 27 GH olarak ayrı ayrı karşılaştırdık (Tablo 21). Tedaviye başlangıç zamanları, reopening, cerrahi ligasyon gereksinimi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). ≥ 27 GH için parasetamol başlanan hastaların hiçbirinde ikinci kür tedaviye gerek duyulmazken ibuprofen grubunda hastaların %27,8'inin ikinci kür medikal tedaviyi aldığı görüldü ($p=0,038$). Prematürite morbiditelerine baktığımızda İVK, NEK, BPD, 36.haftaya göre BPD ve ROP açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. <27 GH için parasetamol başlanan grupta daha yüksek evre 3 ve üzeri İVK saptandı ($p=0,024$). ≥ 27 GH için tedavisine parasetamolle başlanan hasta grubunda daha sık PVL kaydedildi ($p=0,032$). Mortalite parasetamol başlanan grupta hem <27 GH ($p=0,046$) için hem de ≥ 27 GH ($p=0,048$) için daha yüksek saptandı. BPD/Ölüm de <27 GH için parasetamol başlanan grupta daha yüksekti ($p=0,015$). Taburculukta açık DA değerlendirildiğinde <27 GH tedavisine ibuprofenle başlanan hastaların hepsinde DA taburculukta kapalı kaydedildi, parasetamol başlanan grupta %39,1 oranında DA taburculukta açıktı ($p=0,001$). ≥ 27 GH içinse parasetamol alan hastaların hepsinde taburculuk esnasında DA kapalıyken ibuprofen grubunda bir hastada taburculukta açık DA görüldü ($p=0,001$). Hastanede yatış süresi tüm gruplar için benzer bulundu ($p>0,05$). Sonuçlar açısından bu farklılıkların grupların homojen dağılmamasından kaynaklanmış olabileceği düşünülerek prenatal ve natal faktörleri de içeren çok değişkenli regresyon analizi yapıldı ve hem <27 GH hem de ≥ 27 GH'da tedaviye ibuprofenle ya da parasetamolle başlamanın taburculukta PDA durumu,

reopening, cerrahi ligasyon ihtiyacı, prematür morbiditeleri ve mortalitesini etkilemediği görüldü.

Tablo 21. 27. gestasyonel haftaya göre subgrup analizi ile ilk tür tedavi olarak ibuprofen ve parasetamol başlanan bebeklerin sonuç parametrelerinin karşılaştırılması

	≤27 hafta			>27 hafta		
	İbuprofen (n=24)	Parasetamol (n=25)	p	İbuprofen (n=18)	Parasetamol (n=13)	p
Tedaviye Başlangıç Günü*	4,0 (2,0-6,0)	5,0 (3,0-7,5)	0,169	3,0 (2,0-7,5)	4,0 (2,0-7,5)	0,894
İkinci Kür Tedavi **	10 (41,7)	12 (48,0)	0,656	5 (27,8)	0 (0)	0,038
Re-opening**	6 (26,1)	5 (27,8)	0,903	0 (0)	1 (8,3)	0,240
Cerrahi Gereksinimi**	5 (20,8)	5 (20,0)	0,942	3 (16,7)	0 (0)	0,121
Geç Başlangıçlı Sepsis**	20 (83,3)	21 (84,0)	0,950	10 (55,6)	6 (50,0)	0,950
İVK**						
Yok	13 (54,2)	8 (32,0)	0,117	15 (83,3)	9 (69,2)	0,354
Var	11 (45,8)	17 (68,0)		3 (16,7)	4 (30,8)	
İVK 3.evre ve üzeri**						
Yok	23 (95,8)	18 (72)	0,024	18 (100)	12 (92,3)	0,232
Var	1 (4,2)	7 (28)		0 (0)	1 (7,7)	
PVL **						
Yok	20 (83,3)	19 (76,0)	0,524	18 (100)	10 (76,9)	0,032
Var	4 (16,7)	6 (24,0)		0 (0)	3 (23,1)	
PVL Evre**						
1.evre	2 (50,0)	5 (83,3)	0,132	-	1 (33,3)	
2.evre	2 (50,0)	0 (0)		-	1 (33,3)	
3.evre	0 (0)	1 (16,7)		-	1 (33,3)	
NEK**						
Yok	21 (87,5)	19 (76,0)	0,299	16 (88,9)	11 (84,6)	0,726
Var	3 (12,5)	6 (24,0)		2 (11,1)	2 (15,4)	
NEK Evre**						
1.evre	3 (100,0)	3 (50,0)	0,134	1 (50,0)	1 (50,0)	>0,999
2.evre	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
3.evre	0 (0)	3 (50,0)		1 (50,0)	1 (50,0)	
ROP**						
Yok	17 (70,8)	18 (72,0)	0,928	18 (100)	12 (92,3)	0,232
Var	7 (29,2)	7 (28,0)		0 (0)	1 (7,7)	
Tedavi gerektiren ROP**						
Yok	20 (83,3)	20 (80,0)	0,763	18 (100)	13 (100)	-

<i>Var</i>	4 (16,7)	5 (20,0)		-	-	
BPD**						
<i>Yok</i>	1 (5,3)	0 (0)	0,401	8 (44,4)	2 (18,2)	0,149
<i>Var</i>	18 (94,7)	13 (100)		10 (55,6)	9 (81,8)	
36.haftaya göre BPD**						
<i>Yok</i>	16 (84,2)	8 (61,5)	0,187	15 (83,3)	10 (90,9)	0,566
<i>Var (orta-ağır)</i>	3 (15,8)	5 (38,5)		3 (16,7)	1 (9,1)	
BPD/Ölüm**						
<i>Yok</i>	16 (66,7)	8 (32,0)	0,015	15 (83,3)	10 (76,9)	0,656
<i>Var</i>	8 (33,3)	17 (68,0)		3 (16,7)	3 (23,1)	
Mortalite**						
<i>Yok</i>	19 (79,2)	13 (52,0)	0,046	18 (100)	11 (84,6)	0,048
<i>Var</i>	5 (20,8)	12 (48,0)		0 (0)	2 (15,4)	
Taburculukta PDA**						
<i>Açık</i>	0 (0)	9 (39,1)	0,001	1 (6,3)	0 (0)	0,001
<i>Kapalı</i>	23 (62,2)	14 (60,9)		15 (93,8)	13 (100)	
Hastanede Kalış Süresi (gün) *#	71,0 (48,5-88,75)	71,0 (15,0-90,5)	0,548	52,5 (42,0-71,5)	52,0 (43,5-61,0)	0,645
*: Medyan (25-75q), **: n (%), #: Hastanede yatış günü sağ kalan bebekler için hesaplandı. İVK: Intraventriküler Kanama, PVL: Periventriküler Lökomalazi, NEK: Nekrotizan Enterokolit, BPD: Bronkopulmoner Displazi, ROP: Prematüre Retinopatisi.						

4.9. Medikal Tedavilerin Yan Etkileri

Medikal tedavilerin yan etkilerini incelediğimizde medikal tedavi alan 82 hastanın toplam 135 kür medikal tedavi aldığı, bu kürlerden 19 (%14,1) tanesinden sonra yan etki görüldüğü saptandı (Tablo 22). Yan etkilerin en sık görüleni 13 olgu (%9,6) ile GİS intoleransıydı. Bu olgulardan bir tanesi YD ibuprofen sonrası, kalan 12 tanesi ise SD ibuprofen kullanımı sonrası görüldü. Üç olguda geçici böbrek fonksiyon bozukluğu, iki olguda da geçici idrar çıkışında azalma görüldü, tüm renal yan etkiler SD ibuprofen kullanımı sonrası kaydedildi. Bir olguda indometazin kullanımı sonrasında Gİ perforasyonu görüldü. GİS yan etkisi görülen hastaların ibuprofen ya da indometazin tedavisine ara verildiğini, tedaviye gerekiyorsa parasetamol ile devam edildiği görüldü. En yüksek yan etki profili %29,1 ile SD ibuprofenin iv uygulaması sonrasında kaydedildi. Parasetamol kullanımı sonrası yan etki görülmedi. Çalışmamızda kaydedilen sürede transaminaz yüksekliği ya da başka bir yan etki

nedeniyle parasetamol tedavisine ara verilme gereksinimi saptanmadı.

Tablo 22. PDA kapatmada uygulanan farmakolojik tedavilerin yan etkilerinin kıyaslanması

Medikal tedavi	Kür sayısı	GİS intoleransı	Gİ perforasyon	BFT bozukluk	İdrar çıkışında azalma	Transaminaz yüksekliği	Total yan etki
İndometazin iv	5	-	1 (%20)	-	-	-	1 (%20)
YD ibuprofen	4	1 (%25)	-	-	-	-	1 (%25)
SD ibuprofen (oral+iv)	61	12 (%19,7)	-	3 (%4,9)	2 (3,3)	-	17 (%27,9)
SD ibuprofen oral	30	6 (%20)	-	2 (%6,7)	-	-	8 (%26,7)
SD ibuprofen iv	31	6 (%19,4)	-	1 (%3,2)	2 (%6,5)	-	9 (%29,1)
Parasetamol iv	65	-	-	-	-	-	-
İv: İntravenöz							

4.10. Cerrahi Tedavi Alan Hastaların Özellikleri

PDA tanısı alan 121 hastanın 13'üne (%10,7) cerrahi ligasyon uygulandığı, ortanca cerrahi gününün de 29 olduğu saptandı (Tablo 23). Cerrahi sırasında tüm hastalara solunum desteği Asist Kontrol-VG mod ile verildiği gözlemlendi. Cerrahi sonrası hastaların başarılı ekstübasyon süresi ortanca yedi gündü. Cerrahi sonrasında hastaların hiçbirinin inotrop ihtiyacı olmadı ve hiçbirinde Post Ligasyon Sendromu kaydedilmedi.

Tablo 23. Cerrahi tedavi uygulanan olguların cerrahi ile ilgili verileri

Cerrahi tedavi ile ilgili veriler	n (%)
Cerrahi Tedavi (n=121)	13 (10,7)
Cerrahi Tedavi Postnatal Gün*	29,0 (19,0-40,0)
Cerrahi Sırasında Mekanik Ventilasyon Modu	
Asist Kontrol-VG	12 (100)

Cerrahi Tedavi Sonrası İnotrop İhtiyacı	0 (0)
Post Ligasyon Sendromu	0 (0)
Cerrahi Tedavi Sonrası Başarılı Ekstübasyon Zamanı (gün) *	7,0 (6,0-9,0)
*: Medyan (25-75q) VG: Volüm garanti.	

4.11. Cerrahi Tedavi Alan Hastaların Medikal Tedavi Alan Hastalarla Karşılaştırılması

Cerrahi ligasyon tedavisi uygulanan hastaları incelediğimizde cerrahi öncesinde hepsinin en az birer kür parasetamol ve ibuprofen tedavisi aldığı görüldü. Üç hastaya iki kür medikal tedavi sonrası, beş hastaya üç kür medikal tedavi sonrası, dört hastaya dört kür medikal tedavi sonrası, bir hastaya da beş kür medikal tedavi sonrası cerrahi ligasyonun uygulandığı saptandı. Dört kür medikal tedavi sonrası cerrahi alan hastalardan ikisi cerrahi sırası beklerken kontrendikasyonları olmaması nedeniyle tekrar medikal tedavi denenene hastalardı; iki tanesi de sepsis olup genel durumları kötü olması nedeniyle cerrahi tedavileri geciktiği için cerrahi tedaviye kadar medikal tedavi denenmeye devam eden hastalardı. Beş kür medikal tedavi sonrası cerrahi tedavi alan hastada ise ilk üç kür medikal tedavi sonrası duktal kapanmanın sağlandığı, sonrasında reopening olup tekrar iki kür medikal tedavi denendiği saptandı.

Cerrahi tedavi ile medikal tedavinin sonuçlarını karşılaştırmak için hastalar cerrahi ligasyon uygulanan hastalar ve medikal tedavi alıp cerrahi ligasyona ihtiyaç duyulmayan hastalar olarak iki gruba ayrıldı. İki grup arasında prenatal ve natal faktörler açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 24).

Tablo 24. Sadece medikal tedavi alan olgular ile cerrahi tedavi gerektiren olguların demografik verilerinin karşılaştırılması

	Medikal Tedavi Alanlar (n=69)	Cerrahi Tedavi Alanlar (n=13)	p
Koryoamniyonit**	20 (29,4)	3 (23,1)	0,643
Koryoamniyonit tipi**			
<i>Klinik</i>	1 (5,0)	0 (0)	0,692
<i>Histopatolojik</i>	19 (95,0)	3 (100)	
P-EMR**	21 (30,4)	2 (15,4)	0,268

GDM**	5 (7,4)	1 (7,7)	0,966
Antenatal Steroid**	54 (78,3)	8 (61,5)	0,198
Antenatal Steroid **			
<i>Tam kür + ek</i>	1 (1,9)	0 (0)	0,874
<i>Tam kür</i>	43 (81,1)	7 (87,5)	
<i>Yarım kür</i>	9 (17,0)	1 (12,5)	
Kordun Geç Klemplenmesi**	61 (88,4)	11 (84,6)	0,702
Gestasyonel Hafta*	26,28 (25,0-28,0)	25,14 (24,85-26,64)	0,227
Doğum Ağırlığı (gr)*	783,0 (663,0-1026,5)	741,0 (589,0-829,5)	0,174
Doğum Ağırlığı- Persentil*	41,14 (16,99-68,73)	36,0 (10,67-78,42)	0,874
Doğum Şekli- C/S**	54 (78,3)	11 (84,6)	0,604
Çoğul Gebelik**			
<i>Tek</i>	50 (72,5)	8 (61,5)	0,306
<i>İkiz</i>	16 (23,2)	3 (23,1)	
<i>Üçüz</i>	3 (4,3)	2 (15,4)	
Cinsiyet-Kız**	31 (44,9)	7 (53,8)	0,554
Doğum Odasında Müdahale**	51 (73,9)	9 (69,2)	0,727
Doğum Odasında Müdahale Tipi**			
<i>PBV</i>	9 (17,6)	1 (11,1)	0,859
<i>Endotrakeal entübasyon</i>	38 (74,5)	7 (77,8)	
<i>Kardiyak bası veya ileri canlandırma</i>	4 (7,8)	1 (11,1)	
Apgar 1.dakika*	5,0 (3,0-6,5)	6,0 (1,75-8,0)	0,569
Apgar 5.dakika*	7,0 (4,0-8,0)	7,5 (0-9,0)	0,447
*: Medyan (25-75q), **: n (%) P-EMR: Preterm Erken Membran Ruptürü, GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus, gr: Gram, C/S: Sezaryen Doğum, PBV: pozitif basınçlı ventilasyon			

Medikal tedavi grubu ile cerrahi ligasyon uygulanan grup PDA büyüklüğü ve şiddeti açısından karşılaştırıldığında arada anlamlı fark olmadığı saptandı ($p>0,05$) (Tablo 25). İki grup arasında ortanca ilk EKO günü açısından da anlamlı fark yoktu.

Tablo 25. Sadece medikal tedavi alan olgular ile cerrahi tedavi gerektiren olguların PDA genişliği ve HAPDA varlığı açısından karşılaştırılması

	Medikal Tedavi Alanlar (n=69)	Cerrahi Tedavi Alanlar (n=13)	p
HAPDA Varlığı**			
Yok	8 (15,1)	0 (0)	0,212
Var	45 (84,9)	9 (100)	
PDA Genişliği**			
İnce	11 (16,4)	2 (15,4)	0,687
Orta	23 (34,3)	3 (23,1)	
Geniş	33 (49,3)	8 (61,5)	
PDA Çapı (mm)*	1,87 (1,50-2,30)	2,0 (1,4-2,4)	0,635
LA/Ao Oranı*	1,52 (1,30-1,70)	1,58 (1,41-1,80)	0,669
PA Basıncı (mmHg) *	40,0 (33,75-45,5)	50,0 (50,0-50,0)	0,129
*: Medyan (25-75q), **: n (%) HAPDA: Hemodinamik anlamlı patent duktus arteriozus, PDA: Patent duktus arteriozus, mm: Milimetre, La/Ao: Sol Atriyum/Aort Kökü, PA: Pulmoner arter.			

Medikal tedavi grubu ile cerrahi ligasyon uygulanan grubu ventilasyon stratejileri açısından karşılaştırdığımızda primer ventilasyon modları, ilk 72 saatteki ventilasyon modları ve CPAP/NIPPV başarısızlığı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 26). Yoğun bakımda solunum desteği günü ($p<0,001$), invazif ventilasyon süresi ($p<0,001$) ve oksijen tedavi süresi ($p=0,001$) cerrahi tedavi alan grupta daha uzundu. Non-invazif ventilasyon süresi iki grupta benzer olarak bulundu ($p>0,05$).

Tablo 26. Sadece medikal tedavi alan olgular ile cerrahi tedavi gerektiren olguların ventilasyon stratejilerinin karşılaştırılması

	Medikal Tedavi Alanlar (n=69)	Cerrahi Tedavi Alanlar (n=13)	p
Primer Ventilasyon Modu**			
NCPAP	14 (20,3)	0 (0)	0,218
NIPPV	15 (21,7)	5 (41,7)	
Konvansiyonel-VG	37 (53,6)	6 (50,0)	
HFOV	3 (4,3)	1 (8,3)	
0-24 Saat Arası Ventilasyon Modu**			

<i>CPAP</i>	6 (9,2)	0 (0)	0,675
<i>NIPPV</i>	14 (21,5)	2 (16,7)	
<i>Konvansiyonel-VG</i>	35 (53,8)	8 (66,7)	
<i>HFOV</i>	10 (15,4)	2 (16,7)	
24-48 Saat Arası Ventilasyon Modu**			
<i>CPAP</i>	1 (1,5)	0 (0)	0,448
<i>NIPPV</i>	18 (27,7)	1 (8,3)	
<i>Konvansiyonel-VG</i>	21 (32,3)	6 (50,0)	
<i>HFOV</i>	25 (38,5)	5 (41,7)	
48-72 Saat Arası Ventilasyon Modu**			
<i>Spontan</i>	1 (1,5)	0 (0)	0,843
<i>CPAP</i>	2 (3,1)	0 (0)	
<i>NIPPV</i>	22 (33,8)	3 (25,0)	
<i>Konvansiyonel-VG</i>	14 (21,5)	4 (33,3)	
<i>HFOV</i>	26 (40,0)	5 (41,7)	
CPAP/NIPPV Başarısızlığı**	25 (83,3)	6 (100)	0,281
CPAP/NIPPV Başarısızlığı (gün) *	1,0 (1,0-3,0)	1,0 (1,0-4,25)	0,926
Yoğun Bakımda Solunum Desteği**	69 (100)	13 (100)	0,428
Yoğun Bakım Solunum Desteği (gün) *	29,0 (15,5-48,0)	62,0 (48,5-72,0)	<0,001
Non-invazif Ventilasyon Süresi (gün) *	20,0 (7,0-31,0)	30,0 (20,5-40,0)	0,063
İnvazif Ventilasyon Süresi (gün) *	9,0 (3,5-20,0)	28,0 (22,5-40,5)	<0,001
Oksijen Tedavi Süresi (gün) *	38,0 (17,5-55,5)	62,0 (52,5-81,0)	0,001
*: Medyan (25-75q), **: n (%) NCPAP: Nazal Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı, NIPPV: Non-invazif pozitif basınçlı ventilasyon, VG: Volüm garanti, HFOV: Yüksek Frekanslı Osilasyonlu Ventilasyon			

Medikal tedavi alan hastalarla cerrahi ligasyon uygulanan hastaların yoğun bakım izlem verileri incelendiğinde RDS varlığı, sürfaktan kullanımı, sürfaktan sayısı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Sistemik steroid tedavisi alma cerrahi grubunda daha yüksekken ($p=0,002$), nebülize steroid açısından fark saptanmadı ($p>0,05$). Pnömotoraks varlığı cerrahi tedavi grubunda daha yüksek bulundu, pnömotoraksların tamamının cerrahi tedavi öncesinde gerçekleştiği, cerrahi komplikasyonu olarak meydana gelmediği görüldü. Erken başlangıçlı sepsis açısından

da iki grup arasında anlamlı fark yoktu fakat antibiyotik kullanım süresi cerrahi tedavi alan grupta daha uzun saptandı ($p=0,002$) (Tablo 27). PDA' nın açık kalmasında ve reopeningde risk faktörü olarak önceki çalışmalarda trombositopeninin de gösterilmesi nedeniyle trombosit sayısı da değerlendirildi. Ortanca trombosit sayısı açısından cerrahi tedavi alanlar ve medikal tedavi alanlar karşılaştırıldığında gruplar arasında fark görülmedi ($p>0,05$). Trombosit değeri 100.000'in üzeri ve altında olacak şekilde kategorize edildiğinde de iki grup arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 27. Sadece medikal tedavi alan olgular ile cerrahi tedavi gerektiren olguların yoğun bakım izlem verilerinin karşılaştırılması

	Medikal Tedavi Alanlar (n=69)	Cerrahi Tedavi Alanlar (n=13)	p
RDS**	56 (81,2)	12 (92,3)	0,327
Surfaktan **			
Yok	9 (13,0)	2 (15,4)	0,213
1 doz	32 (46,4)	2 (15,4)	
2 ve üzeri doz	28 (40,6)	9 (69,2)	
Surfaktan sayısı*	1,0 (1,0-2,0)	2,0 (1,0-2,0)	0,200
Sistemik Steroid Tedavisi**	25 (37,9)	9 (90,0)	0,002
Sistemik Steroid Tedavisi Kümülatif Doz (mg/kg)*	0,60 (0,45-0,73)	0,65 (0,5-0,74)	0,664
Nebülize Steroid Tedavisi**	17 (25,4)	2 (20,0)	0,713
Nebülize Steroid Tedavisi Süresi (gün) *	16,0 (6,5-19,0)	2,0 (2,0-2,0)	0,100
Pulmoner Kanama**	4 (5,8)	1 (8,3)	0,736
Pnömotoraks**	7 (10,1)	6 (50,0)	0,002
Antibiyotik Kullanım Süresi*	13,0 (8,5-25,5)	30,0 (21,0-39,0)	0,002
Erken Başlangıçlı Sepsis**	42 (61,8)	8 (61,5)	0,988
Erken Başlangıçlı Sepsis Tipi**			
Kültür negatif klinik sepsis	40 (95,2)	8 (100)	0,529
Kültür pozitif sepsis	2 (4,8)	0 (0)	
İnotrop İhtiyacı**	15 (22,1)	5 (45,5)	0,098
PDA Tedavisi Sırasında Beslenme Stratejisi**			
Normal	52 (80,0)	7 (58,3)	0,179
Yavaşlatılmış	3 (4,6)	2 (16,7)	
Kesilmiş	10 (15,4)	3 (25,0)	

Postnatal 1.gün Trombosit Sayısı*	201000 (117000-248500)	197000 (157500-266000)	0,416
Trombosit Sayısı (ilk hafta) **			
<100000	10 (14,5)	0 (100)	0,143
>100000	59 (85,5)	13 (100)	
*: Medyan (25-75q), **: n (%) RDS: Respiratuvar Distres Sendromu, mg: Miligram, kg: Kilogram.			

Medikal tedavi alan hastalarla cerrahi ligasyon uygulanan hastaları total enteral beslenmeye geçiş süresi, prematüre morbiditeleri ve mortalite açısından karşılaştırdık (Tablo 28). Total enteral beslenmeye geçiş günü cerrahi tedavi alan grupta daha geçti ($p=0,04$). Geç başlangıçlı sepsis de cerrahi tedavi alan grupta daha sık saptandı ($p=0,016$). İVK ($p=0,012$), NEK ($p=0,04$), ROP ($p=0,008$) varlığı ve tedavi gerektiren ROP varlığı ($p=0,026$) cerrahi tedavi alan grupta daha yüksek saptandı. Fakat herhangi bir evre BPD, 36.haftaya göre BPD, evre 3 ve üzeri İVK, cerrahi tedavi gerektiren NEK ve mortalite açısından iki grup arasında fark gözlenmedi ($p>0,05$). Hastanede yatış günü de cerrahi ligasyon uygulanan grupta daha uzun olarak bulundu ($p<0,001$).

Tablo 28. Sadece medikal tedavi alan ve cerrahi tedavi gerektiren hastaların sonuç parametrelerinin karşılaştırılması

	Medikal Tedavi Alanlar (n=69)	Cerrahi Tedavi Alanlar (n=13)	p
Total Enteral Beslenmeye Geçiş Günü*	20,0 (14,0-24,0)	30,5 (22,5-54,5)	0,004
Geç Başlangıçlı Sepsis**	46 (67,6)	13 (100)	0,016
Geç Başlangıçlı Sepsis Tipi**			
<i>Klinik + kültür negatif</i>	17 (37,0)	6 (46,2)	0,548
<i>Klinik + kültür pozitif</i>	29 (63,0)	7 (53,8)	
İVK**			
<i>Yok</i>	42 (60,9)	3 (23,1)	0,012
<i>Var</i>	27 (39,1)	10 (76,9)	
İVK 3.evre ve üzeri**			
<i>Yok</i>	61 (88,4)	11 (84,6)	0,702
<i>Var</i>	8 (11,6)	2 (15,4)	
PVL **			

<i>Yok</i>	59 (85,5)	9 (69,2)	0,153
<i>Var</i>	10 (14,5)	4 (30,8)	
NEK**			
<i>Yok</i>	59 (85,5)	8 (61,5)	0,040
<i>Var</i>	10 (14,5)	5 (38,5)	
NEK Evre**			
<i>1.evre</i>	6 (60,0)	3 (60,0)	>0,999
<i>2.evre</i>	0 (0)	0 (0)	
<i>3.evre</i>	4 (40,0)	2 (40,0)	
NEK Cerrahi Tedavi**			
<i>Yok</i>	67 (97,1)	12 (92,3)	>0,398
<i>Var</i>	2 (2,9)	1 (7,7)	
ROP**			
<i>Yok</i>	59 (85,5)	7 (53,8)	0,008
<i>Var</i>	10 (14,5)	6 (46,2)	
ROP Evre**			
<i>1.evre</i>	6 (66,7)	3 (50,0)	0,574
<i>2.evre</i>	1 (11,1)	2 (33,3)	
<i>3.evre</i>	2 (22,2)	1 (16,7)	
Tedavi gerektiren ROP**			
<i>Yok</i>	63 (91,3)	8 (61,5)	0,026
<i>Var</i>	6 (8,7)	5 (38,4)	
ROP Tedavi**			
<i>Lazer</i>	6 (100)	3 (60,0)	0,087
<i>Anti-VEGF</i>	0 (0)	2 (40,0)	
BPD**			
<i>Yok</i>	11 (21,6)	0 (0)	0,089
<i>Var</i>	40 (78,4)	11 (100)	
36.haftaya göre BPD**			
<i>Yok</i>	42 (82,4)	7 (63,6)	0,167
<i>Var (orta-ağır)</i>	9 (17,6)	4 (36,4)	
BPD/Ölüm**			
<i>Yok</i>	42 (60,9)	7 (53,8)	0,636
<i>Var</i>	27 (39,1)	6 (46,2)	
Mortalite**			
<i>Yok</i>	51 (73,9)	11 (84,6)	0,410
<i>Var</i>	18 (26,1)	2 (15,4)	
Hastanede Yatış (gün) *#	54,0 (34,0-75,0)	90,0 (69,0-102,5)	<0,001
*: Medyan (25-75q), **: n (%), # Hastanede yatış günü sağ kalan bebekler için hesaplandı. PDA: Patent Duktus Arteriozus, İVK: Intraventriküler Kanama, PVL: Periventriküler Lökomalazi, NEK: Nekrotizan Enterokolit, BPD: Bronkopulmoner Displazi, ROP: Prematüre Retinopati			

4.12. Reopening Saptanan Hastaların Özellikleri

PDA tanısı alan 121 bebek reopening açısından incelendiğinde 12'sinde (%9,9) reopening saptandı (Tablo 29). Reopening olan bebeklerin ortanca gestasyonel haftası 24,57 (23,07-25,0) olarak bulundu, reopening olmayanların ortanca gestasyonel haftası 27 (25,57-28,57)'den anlamlı derecede düşüktü ($p<0,001$) (Tablo 29). Ortanca reopening günü 22 (12,5-28) olarak bulundu. Reopening olgularının iki tanesi doğumdan sonra spontan kapanan duktusta gözlemlendi, diğer on tanesi medikal tedavi ile kapanma sonrasında duktusun tekrar açılması şeklindeydi. Medikal tedavi alan hastaların %12,2'sinde reopening gözlemlendi. Medikal tedavi sonrası reopening saptanan hastaların %50'si tedavisine parasetamolle başlanan, %50'si tedavisine ibuprofenle başlanan hastalardı. On hastaya reopening sonrası medikal tedavi uygulandı, iki hasta reopening sonrası duktus çapının küçük olması ve klinikte belirgin bozulmaya neden olmaması üzerine aktif tedavi almadı. Reopening sonrası en çok tercih edilen tedavinin standart doz ibuprofen olduğu görüldü. Reopening nedeniyle tekrar aktif tedavi almayan hastaların ikisinde de taburculuk öncesinde PDA'nın kapalı olduğu görüldü. Reopening nedeniyle tekrar medikal tedavi alan on hastadan iki tanesinde taburculuk esnasında ince PDA saptandı, iki hastanın da PDA'sının kardiyoloji poliklinik kontrollerinde kapandığı görüldü.

Tablo 29. Reopening oranı ve reopening sonrası tedavi tercihi

	n (%)
Reopening	12 (9,9)
Gestasyonel Hafta*	24,57 (23,07-25,0)
Re-opening günü*	22,0 (12,5-28,0)
Re-Opening Sonrası İlk Tercih Tedavi	
<i>Yok</i>	2 (16,7)
<i>İv indometazin</i>	1 (8,3)
<i>Oral standart doz ibuprofen</i>	5 (41,7)
<i>İv standart doz ibuprofen</i>	1 (8,3)
<i>İv parasetamol</i>	3 (25)
*: Medyan (25-75q) iv:intravenöz.	

4.13. Reopening Görülen Hastaların Görülmeyenlerle Karşılaştırılması

Reopening olan ve olmayan hastaların taburculukta açık DA, prematüre morbiditeleri ve mortalitesi açısından karşılaştırılmasında taburculukta açık DA ($p=0,019$), geç başlangıçlı sepsis ($p=0,007$), ROP ($p=0,024$) ve BPD/ölüm ($p=0,018$) oranlarının reopening grubunda daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 30). Ayrıca invazif ventilasyon süresi ($p=0,001$) ve oksijen destek süresi ($p=0,024$) reopening olan PDA'lı bebeklerde daha uzun bulundu. Diğer sonuçlar açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 30. Reopening görülen bebeklerin görülmeyen bebekler ile sonuçlarının karşılaştırılması

	Re-opening olmayanlar (n=87)	Re-opening olanlar (n=12)	p
Gestasyonel Hafta*	27,0 (25,57-28,57)	24,57 (23,07-25,0)	<0,001
Taburculukta PDA**			
<i>Açık</i>	4 (5,3)	3 (25,0)	0,019
<i>Kapalı</i>	72 (94,7)	9 (75,0)	
Cerrahi PDA Ligasyonu**			
<i>Yok</i>	78 (89,7)	9 (75,0)	0,145
<i>Var</i>	9 (10,3)	3 (25,0)	
Geç Başlangıçlı Sepsis**			
<i>Yok</i>	34 (39,5)	0 (0)	0,007
<i>Var</i>	52 (60,5)	12 (100)	
Geç Başlangıçlı Sepsis Tipi**			
<i>Kültür negatif klinik sepsis</i>	23 (44,2)	3 (25,0)	0,221
<i>Kültür pozitif sepsis</i>	29 (55,8)	9 (75,0)	
İVK**			
<i>Yok</i>	55 (63,2)	6 (50,0)	0,377
<i>Var</i>	32 (36,8)	6 (50,0)	
İVK 3.evre ve üzeri**			
<i>Yok</i>	77 (88,5)	11 (91,7)	0,744
<i>Var</i>	10 (11,5)	1 (8,3)	
PVL **			
<i>Yok</i>	74 (85,1)	9 (75,0)	0,375
<i>Var</i>	13 (14,9)	3 (25,0)	
NEK**			
<i>Yok</i>	75 (86,2)	10 (83,3)	0,789
<i>Var</i>	12 (13,8)	2 (16,7)	

NEK Evre**			
1.evre	6 (50,0)	1 (50,0)	0,907
2.evre	1 (8,3)	0 (0)	
3.evre	5 (41,7)	1 (50,0)	
ROP**			
Yok	74 (85,1)	7 (58,3)	0,024
Var	13 (14,9)	5 (41,7)	
Tedavi gerektiren ROP**			
Yok	79 (90,8)	9 (75,0)	0,102
Var	8 (9,2)	3 (25,0)	
Non-invasiv Ventilasyon Süresi (gün)*	20,0 (9,0-31,0)	29,5 (8,5-41,5)	0,223
İnvaziv Ventilasyon Süresi (gün)*	8,0 (2,0-20,0)	28,0 (16,5-39,5)	0,001
Oksijen Tedavisi Süresi (gün)*	35,0 (15,0-56,0)	58,5 (39,0-80,75)	0,024
BPD**			
Yok	27 (36,0)	0 (0)	0,039
Var	48 (64,0)	8 (100)	
36.haftaya göre BPD**			
Yok	65 (86,7)	5 (62,5)	0,074
Var (orta-ağır)	10 (13,3)	3 (37,5)	
BPD/Ölüm**			
Yok	65 (74,7)	5 (41,7)	0,018
Var	22 (25,3)	7 (58,3)	
Mortalite**			
Yok	75 (86,2)	8 (66,7)	0,085
Var	12 (13,8)	4 (33,3)	
Hastanede Kalış Süresi (gün)* #	52,0 (37,0-75,0)	70,0 (42,5-94,75)	0,224
*: Medyan (25-75q), **: n (%), # Hastanede yatış günü sağ kalan bebekler için hesaplandı. PDA: Patent Duktus Arteriozus, İVK: Intraventriküler Kanama, LP: Lomber Ponksiyon, BOS: Beyin Omurilik Sıvısı, PVL: Periventriküler Lökomalazi, NEK: Nekrotizan Enterokolit, BPD: Bronkopulmoner Displazi, ROP: Prematüre Retinopatisi.			

4.14. Konservatif Tedavi ile Medikal Tedavinin Karşılaştırılması

Sadece konservatif tedavi alan hastalar ile medikal tedavi alan hastalar karşılaştırıldığında (Tablo 31), konservatif tedavi alan bebeklerin GH'larının ($p<0,001$) ve doğum ağırlıklarının ($p=0,007$) istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlemlendi. Maternal hastalık, multiparite, P-EMR, koryoamniyonit, antenatal steroid, doğum şekli, geç kord klemplenmesi, doğum odası canlandırma ve surfaktan

gereksinimi açısından konservatif tedavi verilen ve medikal tedavi verilen hastalar açısından anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). Konservatif tedavi ve medikal tedavi kararını etkileyen faktörlerin non-invazif ventilasyon tedavi başarısızlığı ($p=0,003$), hemodinamik anlamlı/orta-geniş PDA olduğu gözlemlendi ($p<0,001$). Medikal tedavi alan bebeklerde baştan beri süregelen invazif mekanik ventilasyon ihtiyacındaki artış nedeniyle daha uzun solunum destek süresi ($p<0,001$), postnatal steroid gereksiniminde artış ($p=0,020$), geç başlangıçlı sepsis ($p<0,001$) sıklığında artış görüldü. Hastanede yatış günü ($p<0,001$) ve total enteral beslenmeye geçiş günü de ($p=0,012$) medikal tedavi grubunda daha geç saptandı. Konservatif tedavi alan bebeklerin 13'ünün (% 37.1) mortaliteyle sonlanması ve median eksitus zamanlarının yedi gün olması bu hastaların bir kısmının tedavi kararı sürecine girmeden eksitus olduğunu düşündürdü. Taburculukta açık DA konservatif tedavi edilen grupta daha yüksek oranda görülmekle birlikte ($p=0,031$) taburculukta açık olan DA'ların kardiyoloji poliklinik takiplerinde ilk bir yılda kapandığı görüldü.

Tablo 31. Konservatif ve medikal tedavi uygulanan bebeklerin risk faktörleri, morbiditeler ve mortalite açısından karşılaştırılması

	Konservatif Tedavi (n=34)	Medikal Tedavi (n=82)	p
Gestasyonel Hafta*	28,29 (26,68-30,14)	26,07 (24,96-28,0)	<0,001
Doğum Ağırlığı (gr)*	1020,5 (753,25-1181,5)	40,35 (16,45-68,94)	0,007
RDS**			
Yok	7 (20,6)	14 (17,1)	0,727
Var	27 (79,4)	68 (82,9)	
Primer ventilasyon modu**			
Non-İnvazif	17 (50)	34 (42)	0.538
İnvazif	17(50)	47(58)	
Non-invazif başarısızlığı**			
Yok	9 (52.9)	5 (13,9)	0.003
Var	8 (47.1)	31 (86,1)	
Sistemik Steroid Tedavisi**			
Yok	26 (78,8)	42 (55,3)	0,020
Var	7 (21,2)	34 (44,7)	
Non-İnvaziv Ventilasyon Süresi (gün)*	5,5 (0,75-16,5)	22,0 (7,75-32,25)	<0,001
İnvaziv Ventilasyon Süresi (gün)*	3,5 (0,75-9,25)	11,0 (4,75-27,0)	0,001
Oksijen Tedavi Süresi (gün)*	11,0 (5,0-28,25)	45,0 (20,0-62,5)	<0,001

Pulmoner Kanama**			
<i>Yok</i>	34 (100)	76 (93,8)	0,139
<i>Var</i>	0 (0)	5 (6,2)	
Antibiyotik Kullanım Süresi (gün)*	7,0 (4,0-14,25)	14,5 (9,0-28,0)	<0,001
Erken Başlangıçlı Sepsis**			
<i>Yok</i>	9 (26,5)	31 (38,3)	0,225
<i>Var</i>	25 (73,5)	50 (61,7)	
Hemodinamik Anlamlı PDA**			
<i>Yok</i>	13 (76,5)	8 (12,9)	<0,001
<i>Var</i>	4 (23,5)	54 (87,1)	
PDA Genişliği**			
<i>İnce</i>	18 (54,5)	13 (16,3)	<0,001
<i>Orta</i>	8 (24,2)	26 (32,5)	
<i>Geniş</i>	7 (21,2)	41 (51,2)	
LA/AO Oranı*	1,57 (1,32-1,93)	1,55 (1,31-1,70)	0,648
PA Basıncı (mmHg)*	50,0 (44,75-61,25)	41,0 (34,25-50,0)	0,109
İlk EKO günü*	3,0 (2,0-4,0)	3,0 (2,0-3,0)	0,997
Total Enteral Beslenmeye Geçiş Günü*	14,0 (9,0-20,75)	21,0 (15,0-27,0)	0,012
Cerrahi PDA ligasyonu**			
<i>Yok</i>	34 (100)	69 (84,1)	0,014
<i>Var</i>	0 (0)	13 (15,9)	
Taburculukta PDA**			
<i>Açık</i>	7 (33,3)	10 (13,2)	0,031
<i>Kapalı</i>	14 (66,7)	66 (86,8)	
Geç Başlangıçlı Sepsis**			
<i>Yok</i>	23 (67,6)	22 (27,2)	<0,001
<i>Var</i>	11 (32,4)	59 (72,8)	
İVK 3.evre ve üzeri**			
<i>Yok</i>	30 (88,2)	72 (87,8)	0,948
<i>Var</i>	4 (11,8)	10 (12,2)	
PVL **			
<i>Yok</i>	31 (91,2)	68 (82,9)	0,253
<i>Var</i>	3 (8,8)	14 (17,1)	
NEK Cerrahi Tedavi			
<i>Yok</i>	34 (100)	79 (96,3)	0,258
<i>Var</i>	0 (0)	3 (3,7)	
Tedavi gerektiren ROP**			
<i>Yok</i>	33 (97,1)	72 (87,8)	0,122
<i>Var</i>	1 (2,9)	10 (12,2)	
36.haftaya göre BPD **			
<i>Yok</i>	20 (95,2)	49 (79)	0,087
<i>Var</i>	1 (4,8)	13 (21)	
BPD/Ölüm**			

<i>Yok</i>	20 (58,8)	49 (59,8)	0,926
<i>Var</i>	14 (41,2)	33 (40,2)	
Mortalite**			
<i>Yok</i>	21 (61,8)	62 (75,6)	0,132
<i>Var</i>	13 (38,2)	20 (24,4)	
Eksitus zamanı (gün)*	7.0 (3.5-21.0)	14.5 (10.5-23.5)	0,166
Hastanede Yatış (gün)* #	34,0 (9,75-44,25)	58,5 (41,75-81,25)	<0,001
*: Medyan (25-75q), ** n (%) # Hastanede yatış günü sağ kalan bebekler için hesaplandı. gr: Gram, RDS: Respiratuar Distres Sendromu, PDA: Patent Duktus Arteriozus, EKO: Ekokardiyografi, LA/Ao: Sol Atriyum/Aort Kökü, İVK: Intraventricüler Kanama, PVL: Periventricüler Lökomalazi, NEK: Nekrotizan Enterokolit, BPD: Bronkopulmoner Displazi, ROP: Prematüre Retinopatisi			

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda 2015-2020 tarihleri arasında DEÜH YYBÜ’de yatan 32.gestasyonel haftadan önce doğup PDA tanısı alan bebeklerin dosyaları restrospektif olarak incelenmiş ve PDA tedavi yaklaşımları kaydedilmiştir. PDA tedavisine başlama zamanının ve medikal tedavi tercihinin taburculukta PDA durumu, cerrahi ligasyon ihtiyacı, prematüre morbiditeleri ve mortalite üzerine olan etkisini inceleyerek hangi hastaya, ne zaman, hangi tedavinin verilmesinin daha iyi sonuçlandığının görülmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda 28.GH altında doğan ve/veya <1000gr olan bebeklerin, ventilatörde olup klinik ve respiratuvar bulguları duktal şant varlığını düşündüren bebeklerin klavuzlarda önerildiği şekilde ilk 72 saatte EKO ile tarandıkları saptanmıştır. Gestasyonel hafta azaldıkça PDA insidansının arttığı, özellikle 28.GH altında PDA’nın spontan kapanma ihtimalinin giderek azaldığı bilinmektedir (1). Çalışmamızda PDA insidansı 24.GH’da %57,1 iken 31.GH’da %31 olarak kaydedilmiştir. PDA insidansı genel olarak GH arttıkça azalmıştır fakat 27.GH ve 30.GH’da beklediğimiz bir artış kaydedilmiştir. Bunun olası nedeni olarak hastanemizin referans hastane olması nedeniyle antenatal riski yüksek olan bebeklerin doğumunun fazla olması düşünülmüştür. Örneklem büyüklüğümüzün yetersizliği de dağılımdaki sapmaların nedenlerinden biri olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması nedeniyle PDA değerlendirmesinde kullanılan EKO parametrelerinin hepsini kaydetme şansı bulunamadı. PDA çapı, PDA büyüklüğü, LA/Ao oranı, PA basıncı verisinin daha çok hastada kaydedilmiş olması nedeniyle bu parametreler değerlendirildi. PDA çapı verisine LA/Ao oranından daha çok ulaşılabildiği için DA çapı (mm)/Doğum ağırlığı (kg)’nın >1,4 olmasını HAPDA tanı kriteri olarak kullanıldı. HAPDA tanısında anlamlı olan diğer veriler inen aortada retrograd diyastolik akım varlığı, tepe akım hızı, PDA/SPA çapı, PA diyastolik akım hızı verisine ise çoğu hastada ulaşılamamıştır.

Hangi hastada HAPDA beklenebileceğini ve PDA morbiditelerini öngörmede yol gösterici olabilen çok sayıda PDA skorlaması tanımlanmıştır. EKO bulgularına dayanarak oluşturulan bir PDA şiddet skorunun erken dönemde kronik akciğer

hasarını öngörmeye etkili olduğu gösterilmiştir. Bu skorda PDA çapı, maksimum akış hızı, sol ventrikül outputu, inen aorta diyastolik akımı, trunkus çölyakus diyastolik akımı ve sol ventrikül fonksiyonu değerlendirilmiştir (41). Yine 2022’de yayınlanan başka bir çalışmada bir diğer PDA şiddet skoru geliştirilmiş ve yüksek skor değerleri BPD/ölüm oranı ile ilişkili bulunmuştur. Bu skorda ise pulmoner perfüzyon indeksi, sol ventrikül outputu, SMA akım zaman integrali, pulmoner ven pik diyastolik akım hızı, inen aortada ters diyastolik akım değerlendirilmiştir (42). Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle belirtilen EKO parametrelerinin hepsine ulaşamadığımız için bu PDA şiddet skorları kullanılamadı. 2021’de yayınlanan bir başka çalışmada etiyoloji ve klinik bulgular birleştirilerek EKO kullanılmadan HAPDA’yı erken dönemde hızla değerlendirebilecek bir başka skor, SIMPLE skoru geliştirilmiştir. Bu skorlamada belirli saatler için sınır skorlar belirlenmiş ve sadece bu sınırları aşan hastalara EKO uygulaması ile kardiyoloji konsültasyonunun sınırlandırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmada HAPDA saptanan hastaların izlem boyunca skorları anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (40). Bu skorlama sisteminin amacı kardiyoloji konsültasyonunu sınırlanmak olduğu için çalışmamızın retrospektif yapısına uygun olmamasının yanında belirlenen eşik skorlar açısından hastalar değerlendirilmek istendiğinde skorlamada kullanılan ventilasyon parametrelerinin hepsine ulaşamadığı için bu skorlama sistemi kullanılamamıştır.

PDA saptanan hastalardan medikal tedavi verilenlere baktığımızda %65’inin tedavi başlangıcında entübe olması ve tedavi başlangıcında en sık kullanılan ventilasyon modunun HFOV olması medikal tedavinin daha yoğun solunum desteği ihtiyacı gösteren hastalara başlandığını göstermektedir.

Medikal tedaviye başlama zamanının sonuçlar üzerine etkisini görmek için ilk 72 saatte medikal tedaviye başlanan hastaları (çok erken medikal tedavi) ilk 72 saatte tedavi almayanlarla ve ilk yedi günde medikal tedavi başlanan hastaları da (erken medikal tedavi) tedavisine ilk yedi günden sonra başlananlarla karşılaştırdık. Sonuçlar üzerine etkiyi incelemeye önce medikal tedaviyi daha erken başlama kararını etkileyen faktörlerin varlığına baktığımızda GH’nın ve doğum ağırlığının bir etkisinin olmadığını, HAPDA’nın, geniş PDA varlığının ve ilk 72 saatte invazif MV desteği almanın ise medikal tedaviye çok erken başlama kararını olumlu etkilediğini gördük.

Yine bununla uyumlu olarak tedavisine ilk 72 saatte başlanan grubun diğer gruba kıyasla medikal tedavi başlangıcında daha sık invazif MV desteği aldığını, non-invazif ventilasyon desteği alan hastalarda medikal tedavinin daha geç başladığını gördük.

Literatüre baktığımızda 2020’de yayınlanan son Cochrane metaanalizinde çok erken farmakolojik tedavinin cerrahi ligasyon ihtiyacı, şiddetli İVK, şiddetli NEK ve BPD’yi azaltmadan hastanede yatış süresini kısalttığı raporlanmıştır (84). Bizim çalışmamızda da, HAPDA saptanan ve ventilasyon desteği invazif olarak verilen hastalara daha sık çok erken medikal tedavi başlandığının saptanmasına rağmen tedavi başlangıç zamanının ikinci kür medikal tedavi gereksinimi, cerrahi ligasyon gereksinimi, taburculukta PDA durumu, hastanede yatış süresi, prematüre morbiditeleri ve mortalitesi üzerine etkisinin olmadığı görüldü. Fakat ikinci kür gereksiniminin olmayışı tedavi başarısı olarak değerlendirildiğinde %95 güven aralığı ve %80 power üzerinden bakıldığında örneklem büyüklüğünün ancak %30 etki büyüklüğünü gösterebildiği saptandı. Amerikan Pediatri Akademisinin PDA önerileri arasında PK’nın sık görüldüğü merkezlerde profilaktik indometazin tedavisi yer almaktadır (83), yine bazı çalışmalarda profilaktik ve erken indometazin tedavisiyle PK sıklığının azalttığı da gösterilmiştir (4) Bizim çalışmamızda ise aksine çok erken tedavi grubunda PK insidansını şaşırtıcı şekilde daha yüksek saptandı. Bunun nedeni olarak çalışmanın retrospektif dizaynı nedeniyle tedavi kararının klinik durumdan etkilenmesi, çok erken tedavi başlanan grupta HAPDA’nın daha sık görülmesi ve bu grubun ventilasyon desteğinin daha ağır olması olabileceği, pulmoner hemorajinin erken tedavi seçiminin bir sonucu değil nedeni olduğu düşünüldü. Ayrıca daha önceki çalışmalarda PK üzerine olan bu olumlu etkinin indometazin tedavisi sonrası kaydedilmiş olması ve bizim çalışmamızda indometazin tedavisinin az sayıda hastada kullanılmış olması da bu sonuca katkı sağlamış olabilir. Çalışmamızda daha önceki yayınlardan farklı olarak çok erken medikal tedavi grubunun medikal tedaviye daha çok maruz kaldığı ve hastanede yatış süresinin de kısalmadığı saptandı. Sonuç olarak medikal tedaviye çok erken başlamanın taburculukta PDA durumu, cerrahi ligasyon ihtiyacı, hastanede yatış süresi, prematür morbiditeleri ve mortalitesini azaltmadan medikal tedaviye daha çok maruz kalma ve daha yüksek PK insidansı ile sonuçlandığı görülmüştür. Ama HAPDA saptanan bebeklere daha sık çok erken medikal tedavi başladığımızı göz önüne alırsak cerrahi ligasyon ihtiyacı, prematür morbiditeleri ve

mortalitesinin bu grupta artmamış olması medikal tedaviye çok erken başlamanın olumlu bir sonucu gibi görünmektedir. Aynı klinik ağırlıktaki hastaların erken ve geç tedavi açısından değerlendirildiği prospektif RKÇ'ler bu açıdan yol gösterici olacaktır.

2020'de yayınlanan son Cochrane metaanalizinde erken farmakolojik tedavinin mortalite, BPD, şiddetli İVK ve şiddetli NEK'i azaltmadan COX inhibitörlerine maruziyeti arttırdığı raporlanmıştır (84). Bizim çalışmamızda da erken tedavinin taburculukta PDA durumu, cerrahi ligasyon ihtiyacı, hastanede yatış süresi, prematüre morbiditeleri ve mortalitesi üzerine etkisinin olmadığı görüldü. Ama literatürün aksine, bu grupta tedavisine daha geç başlanan gruptan daha fazla medikal tedavi maruziyeti de gözlenmedi. Fakat cerrahi tedavi gereksinimi, BPD, BPD/ölüm üzerine etkisi açısından örneklem büyüklüğü incelendiğinde örneklem büyüklüğünün %95 güven aralığında, %30 etki büyüklüğü için %80 güce ulaşamadığı gözlenmiştir.

2022'de yayınlanan neonatologlar arasında yapılan bir ankette ilk tercih tedavinin ibuprofen olduğu, parasetamolün ise ilk medikal tedavide %14 oranında tercih edildiği raporlanmıştır (10). Çalışmamızda ise PDA tedavisinde ilk tercih olarak ibuprofen ve parasetamolün birbirine benzer oranda kullanıldığı, parasetamolün çoğu merkeze göre ünitemizde daha sık ilk tercih olarak kullanıldığı görüldü. Taburculukta PDA durumu, cerrahi ligasyon ihtiyacı, prematüre morbiditeleri ve mortalite üzerine medikal tedavi tercihinin etkisini göstermek için yaptığımız karşılaştırmalarda indometazin tedavisi, bu süre içerisinde sadece beş hastaya uygulanması nedeniyle kullanılmadı. Örneklem büyüklüğünün yetersizliği nedeni ile ibuprofen tedavisinin oral ve iv uygulamalarını ayrı grup olarak ele alınmadı. Son dönemde yüksek doz ibuprofen tedavisi kullanımı giderek artsa da çalışmamızın yapıldığı dönemde az hastada kullanılmış olması nedeniyle; yüksek doz ibuprofen tedavisini de ibuprofen grubunun içine alındı. Çalışmamız süresince parasetamol tedavisi tüm hastalara iv yol ile verildiğinden dolayı parasetamol için de iv ve oral yol karşılaştırması yapılmadı. Yine bu süre zarfında kombine tedavinin de kullanılmadığı saptandı.

Tedavi tercihlerinin sonuçlar üzerine etkisini incelemekten önce, tedaviye ibuprofen ya da parasetamolle başlama kararına etki eden faktörlere bakıldığında PDA büyüklüğü ve şiddetinin bu kararı etkilemediği ama daha düşük doğum ağırlıklı

bebeklerde ve SGA bebeklerde parasetamol tedavisinin daha sık tercih edildiği görüldü. Bu bebeklerde ilk 24 saatte HFOV modunun daha sık kullanılmasını kliniğimizde daha düşük doğum ağırlıklı ve gestasyonel haftadaki bebeklerde primer ventilasyon modu olarak HFOV kullanımı ile ilişkilendirdik. Ayrıca bu grupta koryoamniyonit sıklığının da daha yüksek saptaması daha önceki çalışmalarda kanıtlandığı şekilde erken neonatal sepsisin daha fazla görülmesine neden olmuş olabilir.

Literatüre baktığımızda da son yıllarda yayınlanan çalışmalarda tedaviye parasetamol veya ibuprofenle başlamanın benzer duktal daralma oranı, cerrahi tedaviye gidiş oranı, reopening ve yan etki profili olduğu gösterilmiştir (108). 2020’de yayınlanan son Cochrane metaanalizinde de parasetamolün daha yüksek yan etki profili olmaksızın PDA tedavisinde ibuprofen ve indometazin kadar etkili olduğu gösterilmiştir (110). Bizim çalışmamızda da ibuprofen, indometazin ve parasetamolün ilk kür sonrası başarı oranları birbirine benzer bulundu. Ayrıca taburculukta açık DA, İVK varlığı, evre 3 ve üzeri İVK, BPD/ölüm ve mortalitenin parasetamol başlanan grupta daha sık görüldüğü saptandı. Fakat prenatal faktörler ve natal faktörleri de ekleyerek yapılan çok değişkenli regresyon analizi sonrasında tedaviye parasetamolle başlamanın sadece doğum ağırlığı persentilinin daha düşük olması ile ilişkili olduğu, daha yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili olmadığı bulundu. Daha önceki çalışmalarda gösterildiği gibi bizim çalışmamızda da ibuprofen ve parasetamolün benzer duktal kapanma başarısını benzer prematüre morbidite ve mortalite sonuçları ile sağladığı görülmüştür.

Gestasyonel hafta azaldıkça spontan kapanma oranlarının artması nedeniyle farmakolojik ajanların etkisini daha net görebilmek için 27.GH’ya göre subgroup analizi yapılarak ibuprofen ve parasetamolün sonuçlarına bakıldığında ise < 27 GH için doğum ağırlığı daha düşük hastalara parasetamolün daha sık başlandığı ve yine bu grupta ilk 24 saatte HFOV modun daha çok kullanıldığı görüldü. <27 GH’da orta-geniş PDA’da ibuprofen tedavisinin daha sık, ≥ 27 GH içinse LA/Ao oranı daha yüksek olanlarda parasetamol tedavisinin daha sık başlandığı görüldü. PDA büyüklüğü ve şiddeti açısından gruplar arasındaki bu farklı dağılımın örneklem büyüklüğümüzün küçüklüğü nedeni ile rastlantısal olduğu düşünüldü. Sonuçlar açısından

değerlendirildiğinde ise <27 GH'da taburculukta açık DA, evre 3 ve üzeri İVK, BPD/ölüm ve mortalite tedavisine parasetamolle başlanan grupta daha yüksek saptandı. ≥ 27 GH içinse ikinci kür tedavi gereksinimi ve taburculukta açık DA ibuprofen grubunda, PVL ve mortalite ise parasetamol başlanan grupta daha yüksek saptadık. Sonuçlar açısından bu farklılıkların grupların homojen dağılmamasından kaynaklanmış olabileceği düşünülerek prenatal ve natal faktörleri de içeren çok değişkenli regresyon analizi yapıldı. Hem <27 GH hem de ≥ 27 GH'da beklediğimiz gibi tedaviye ibuprofenle ya da parasetamolle başlamanın taburculukta PDA durumu, reopening, cerrahi ligasyon ihtiyacı, prematür morbiditeleri ve mortalitesini etkilemediği görüldü.

Daha önceki çalışmalarda ibuprofenin indometazine göre GİS yan etkilerinin ve geçici renal yetmezlik riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (76). Bizim çalışmamızda da indometazin tedavisi sonrası bir hastada Gİ perforasyon görülürken ibuprofen tedavisi sonrası perforasyon görülmedi, ama benzer oranda GİS intoleransı kaydedildi. Ayrıca tüm renal yan etkiler de ibuprofen kullanımı sonrasında kaydedildi. İndometazin tedavisi sonrası bir hastada görülen Gİ perforasyon dışında GİS intoleransı ve renal yan etki görülmemesinin nedeni örneklem büyüklüğümüzün yetersizliği ve indometazin tedavi sayımızın az olması olabilir. 2020'de yayınlanan son metaanalizde de gösterildiği gibi bizim çalışmamızda da parasetamol yüksek yan etki profili ile ilişkili bulunmadı (84).

PDA'da cerrahi ligasyon tedavisi daha eski yıllarda COX inhibitörleri ile iki kür tedavi sonrası başarılı duktal kapanma sağlanamaması ya da COX inhibitörleri kullanımının kontrendike olduğu hastalarda uygulanmaktaydı. Son zamanlarda ise COX inhibitörleri ile başarı sağlanamaması durumunda veya COX inhibitörlerinden önce parasetamol tedavisi kullanımının giderek arttığı ve bununla da başarı sağlanamazsa cerrahi ligasyon uygulandığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda da cerrahi ligasyona giden hastaların öncesinde en az iki kür medikal tedavi aldığı ve bunlardan en az birinin COX inhibitörü birinin de parasetamol olduğu görüldü. Literatüre bakıldığında cerrahi ligasyona ihtiyaç duyan bebeklerin gestasyonel haftasının ve doğum ağırlığının daha düşük olduğu ve SGA olmanın cerrahi ligasyona gitme riskini artırdığını gösterilmiştir (113). Bizim çalışmamızda da cerrahi ligasyon

uygulanan hastaların gestasyonel haftası ve doğum ağırlığı cerrahi tedavi uygulanmayan hastalara göre daha küçüktü fakat arada istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda PDA büyüklüğü ve şiddetinin de hastaların cerrahi tedaviye gidişlerini öngörmeye etkisi olmadığı görüldü. Daha önceki çalışmalarda da PDA büyüklüğünün cerrahi riskini arttırdığı kanıtlanmamıştır, fakat cerrahi ligasyon üzerine yapılan çalışmaların çoğunda hastaların HAPDA ve orta-geniş PDA'ya sahip olduğu görülmektedir. Duktal kapanmama için risk faktörü olan trombositopeni varlığına bakıldığında da cerrahi tedavi alan grupta daha sık olmadığı görüldü. Cerrahi ligasyona giden hastaların başlangıç ventilasyon stratejileri açısından da diğer grupla arasında fark saptanmadı. Sonuç olarak cerrahi ligasyona giden hastaların prenatal, natal verileri ve yoğun bakım izlem verileri incelendiğinde cerrahi ligasyona gidişi öngörmeye etkili bir veri olmadığı görüldü.

Cerrahi tedavi alan grupta yoğun bakımda solunum desteği süresi, invazif ventilasyon desteği süresi ve oksijen tedavi süresi daha uzun ve sistemik steroid tedavisi alma da daha yüksek saptandı. Ventilasyon desteğinden ayrılamayan ve medikal tedaviye yanıt vermeyen bebeklerde cerrahi ligasyonun tercih edildiğini düşündüğümüzde bu beklenen bir bulgudur. Bu grupta pnömotoraks da daha sık gözlemlendi, bu daha önceki çalışmalarda da gözlenen bir bulguydu fakat bizim çalışmamızda kaydedilen pnömotoraksların tamamı cerrahi ligasyon öncesindeydi, cerrahi ilişkili komplikasyon olarak görülmedi. Cerrahi tedavi ile medikal tedavinin karşılaştırıldığı bir metaanalizde iki grup arasında mortalite, BPD, NEK, İVK, sepsis açısından bir fark bulunmayıp, cerrahi grubunda daha yüksek pnömotoraks ve ileri evre ROP görülmüştür (138). Çalışmamızda da cerrahi tedavi grubunda daha yüksek BPD ve mortalite olmadan ROP sıklığının ve tedavi gerektiren ROP sıklığının artmış olduğu görüldü. Cerrahi sırasında intraoperatif kan basıncı dalgalanmalarının İVK riskini artırdığını gösteren çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da İVK sıklığı artmış bulundu ama evre 3 ve üzeri İVK sıklığında artış kaydedilmedi. Ayrıca geç başlangıçlı sepsis ve NEK insidansında artış saptandı, ama cerrahi tedavi gerektiren NEK açısından da bir artış kaydedilmedi. Ek olarak bu grupta beklenebileceği gibi total enteral beslenmeye geçiş gününün daha geç ve hastanede yatış gününün de daha uzun olduğu görüldü. Hastanede yatış süresinin cerrahi grubunda diğer gruptan oldukça uzun olmasını, medikal tedaviye yanıt vermeyen

hastaların cerrahi tedavi alması, cerrahi tedavi planı olan bazı hastaların cerrahi süresinin sepsis gibi nedenlerle uzamış olması ve örneklem büyüklüğümüzün yetersizliği nedeni ile cerrahi grubunda sadece 13 hastanın olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Reopening riskinin gestasyonel hafta azaldıkça arttığı bilinmektedir (18). Bizim çalışmamızda da daha düşük gestasyonel doğum haftasının reopening riskini arttırdığını görüldü. Tedaviye parasetamol veya ibuprofenle başlama literatürde gösterildiği gibi reopening ile ilişkili bulunmadı. Reopening olan hastalarda İVK, PVL, NEK, tedavi gerektiren ROP, BPD ve mortalite daha yüksek saptamadı fakat geç başlangıçlı sepsis, ROP ve BPD/ölüm oranında artış görüldü. Yine örneklem büyüklüğümüzün kısıtlı olması ve reopening olan hasta sayımızın az olması nedeniyle bu sonuçların etkilenmiş olabileceğini düşündük çünkü, reopening olan hastaların %25'i cerrahi ligasyon uygulanan hastalardı ve bunların hastanede kalış süreleri ve ventilasyon destekleri daha uzundu, ayrıca yine bu hastalarda geç başlangıçlı sepsis ve ROP da daha sık görülmüştü.

Konservatif tedavi alan grup medikal tedavi alan grup ile karşılaştırıldığında ise konservatif tedavi grubunun GH ve doğum ağırlığının daha fazla olduğu görüldü. Non-invazif ventilasyon desteği başarısızlığı, HAPDA varlığı ve orta-geniş PDA'nın klinisyeni konservatif tedaviden çok medikal tedavi vermeye yönlendirdiği görüldü. Medikal tedavi alan bebeklerde invazif mekanik ventilasyon ihtiyacındaki artış nedeniyle daha uzun solunum destek süresi, postnatal steroid gereksiniminde artış, geç başlangıçlı sepsis sıklığında artış görüldü. 2020'de yayınlanan konservatif tedavi ile ibuprofen tedavisini karşılaştıran bir çalışmada konservatif tedavinin ibuprofene göre artmış prematüre morbiditesi ve mortalitesi ile sonuçlanmadığı gösterilmiştir (73). Bizim çalışmamızda da prematüre morbiditelerinden evre 3 ve üzeri İVK, PVL, cerrahi gerektiren NEK, tedavi gerektiren ROP, 36.haftaya göre BPD varlığı (orta-ağır BPD), BPD/Ölüm oranında ve mortalitede konservatif tedavi grubu ile medikal tedavi grubu arasında fark bulunmadı.

Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak şunları sayabiliriz: retrosepektif dizaynli bir çalışma olması nedeni ile bazı verilere ulaşamaması, örneklem büyüklüğünün

gözlenen etkilerin değerlendirilmesi açısından yeterli büyüklükte olmaması, EKO incelemelerinin kayıtlarında kısıtlılık ve bu nedenle gerçek HAPDA'yı değerlendirmede yetersizlik olabileceği, farmakolojik ajanların farklı doz ve uygulama yollarının etkilerinin değerlendirilemeyeşi.

Tek merkezin klinik uygulamalarının gözden geçirildiği çalışmamız, EKO verilerinin daha kapsamlı değerlendirilmesi ve takibi konusunda uyarıcı niteliktedir. Çalışmamızın sonuçları genel olarak literatür ile uyumludur, olgularımızın yoğun bakım izlem verilerinde çarpıcı sonuçlara ulaşılmamıştır.



6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda 2015-2020 tarihleri arasında DEÜH YYBÜ’de yatan 32.GH öncesinde doğan 239 bebeğin kayıtları retrospektif olarak incelendi. EKO ile PDA tanısı alan ve takipleri ünitemizde yapılan 121 (%50,6) bebek çalışmamıza dahil edildi.
2. Olguların medyan GH’sı 26,71, medyan doğum ağırlıkları 828 gramdır. Olguların %81,5’u sezaryen ile doğmuştur, %53’ü kızdır.
3. Olguların %41,7’sinde geniş PDA, %29,6’sında orta PDA, %28,7’sinde ince PDA saptandı. Ayrıntılı EKO verilerine ulaşılabilen hastaların %72,5’unda HAPDA saptandı.
4. Olguların %99,1’i yüksek PEEP, optimal oksijenasyon ve nötral termal çevre koşullarında konservatif tedavi ile yönetildi. %42,3 bebeğe sıvı kısıtlaması uygulandı, %9,9 bebeğe diüretik tedavisi verildi.
5. Olguların %70,1’ine medikal tedavi verildi. Tedaviye başlama günü medyanı 4’tür. Hastaların %64,6’sında ilk kür ile başarılı duktal konstrüksiyon sağlandı. 29 olguya (%35,4) ikinci kür, 16 olguya (%19,5) üçüncü kür tedavi verildi.
6. Medikal tedavi alan olguların medikal tedavi başlangıcında %65’i entübeydi ve en sık kullanılan ventilasyon modu da HFOV’ydi. Medikal tedavi öncesinde alınan kan gazlarının %92,7’sinde respiratuar asidoz saptandı. Medikal tedavinin ventilasyon desteği daha ağır olan hastalara başlandığı, non-invazif solunum desteği olan hastaların klinikleri el verdiği sürece konservatif tedavi ile yönetildikleri, gerektiğinde medikal tedavilerinin daha geç başlandığı görüldü.
7. Medikal tedaviye 42 (%51,2) hastada ibuprofen, 38 (%46,3) hastada parasetamol, 2 (%2,4) hastada da indometazin ile başlandı. İlk kür sonrası farmakolojik ajanların duktal kapanma başarıları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.
8. Medikal tedavi alan hastaların %46,25’ine tedavi ilk 72 saat içinde başlandı. İlk 72 saatte tedavi başlanmayan hastaların ise %55,1’i ilerleyen günlerde medikal tedavi aldı.
9. Gestasyonel haftanın tedavi başlangıç zamanını değiştirmedeği, HAPDA tanısının ve ilk 72 saatte invazif mekanik ventilasyon desteği almanın ise

klisisyeni çok erken medikal tedavi uygulamaya yönlendirdiği görüldü.

10. Tedaviye ilk 72 saatte başlamanın taburculukta PDA durumu, cerrahi ligasyon ihtiyacı, prematür morbiditeleri ve mortalitesi üzerine etkisinin olmadığı fakat bu grubun medikal tedaviye daha çok maruz kaldığı bulundu. Ayrıca bu grupta daha önceki çalışmalardan farklı olarak PK daha sık görüldü. Tedavi başlangıç zamanının sonuçlar üzerine PK dışında olumlu/olumsuz etkisinin olmadığı düşünüldüğünde daha fazla medikal tedavi maruziyetinden kaçınmak için tedavi ertelenebilir görünmektedir. Fakat bu grubun HAPDA saptanan ve ventilasyon desteğini daha ağır alan hastalardan oluştuğu düşünüldüğünde daha kötü sonuçlar görülmemesi erken tedavinin faydası da olabilir. Tedaviye başlangıç zamanına karar vermede bireyselleştirilmiş tedavi uygulanması en doğru yaklaşım gibi görünmektedir.
11. Medikal tedavi alan hastaların %78,75'ine tedavi ilk yedi gün içerisinde başlandı. Erken medikal tedavinin de taburculukta PDA durumu, cerrahi ligasyon ihtiyacını değiştirmede, prematür morbiditeleri ve mortalitesinde azalmaya neden olmadığı görüldü.
12. Tedavisine parasetamolle başlanan hastalar daha düşük doğum ağırlıklı hastalardı ve SGA bebeklerde de parasetamol medikal tedavi başlangıcında daha çok tercih edildi. İlk 72 saatte parasetamol başlanan grupta daha çok HFOV modun kullanılması bu gruptaki bebeklerin daha düşük doğum ağırlıklı olmasından etkilenmiş görünmektedir.
13. PDA büyüklüğü ve şiddetinin klisisyeni tedaviye ibuprofenle yada parasetamolle başlamaya yönlendirmediği görüldü.
14. Prenatal ve natal faktörlerin eklenerek yapıldığı çok değişkenli analiz sonucunda tedaviye parasetamol ve ibuprofenle başlamanın taburculukta PDA durumu, cerrahi ligasyon ihtiyacı, prematür morbiditeleri ve mortalitesi arasında farka neden olmadığını görüldü. Sonuç olarak ibuprofen ve parasetamol tedavisi benzer duktal kapanma başarısını benzer prematür morbidite ve mortalite etkisi ile sağlanmaktadır, bu sebeple başlangıç tedavisi olarak ibuprofen de parasetamol de seçilebilir görünmektedir.
15. 27.GH'ya göre subgrup analizi yapılarak tedaviye ibuprofen ya da parasetamolle başlamanın sonuçlarına bakıldığında da prenatal ve natal veriler

arasında farklar olması nedeniyle tek değişkenli analizde sonuçlar arasında farklılıklar saptandı. Fakat prenatal ve natal demografik verileri ekleyerek yaptığımız çok değişkenli regresyon analizi sonucunda da hem <27 hem de ≥ 27 .GH için tedaviye ibuprofen ya da parasetamolle başlamanın sonuçlarının benzer olduğunu görüldü.

16. İbuprofen kullanımı sonrası GİS intoleransı ve geçici renal yan etkiler, indometazin kullanımı sonrası Gİ perforasyon kaydedildi. Parasetamol sonrası ise yan etki gözlenmedi. Parasetamolu daha fazla yan etki profili olmaksızın başarılı duktal kapanma başarısı ile ilişkili bulsak da, örneklem büyüklüğümüzün kısıtlılığı bu sonucu etkilemiş olabilir. Parasetamol kullanımı konusunda endişeye neden olan nörogelişimsel bozulma için daha çok prospektif uzun soluklu çalışmaya ihtiyaç vardır.
17. Olguların %10,7'sine cerrahi ligasyon tedavisi uygulandı. Medyan cerrahi günü 29'dur.
18. Cerrahi ligasyon öncesi hastaların en az birer kür COX inhibitörü ve parasetamol tedavisi aldığı görüldü.
19. Cerrahi ligasyon uygulanan hastaların GH ve doğum ağırlıkları diğer gruba göre daha küçük olsa da arada istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.
20. PDA büyüklüğü ve şiddeti, GH, ilk 72 saatteki ventilasyon ihtiyacı, trombositopeni varlığı gibi faktörler için cerrahi tedavi ile medikal tedavi grubu arasında fark yoktu, yani medikal tedavi alan hastaların cerrahi ligasyona gidişini öngörmede etkili risk faktörü saptamadık.
21. Cerrahi ligasyon tedavisi en az iki kür medikal tedavi sonrası duktal konstrüksiyon sağlanamayan ve ventilasyon desteğinden ayrılamayan hastalarda uygulandığı için bu grupta daha uzun süre invazif ventilasyon ve oksijen destek süresi, sistemik steroid tedavisi kullanımı saptanması beklenen bir sonuçtur. Bu grupta pnömotoraksın daha sık görülmesi de uzamış ventilasyon desteğinin bir sonucu olabilir, çünkü bu pnömotoraks vakaları cerrahi komplikasyonu olarak görülmedi. Yine bu grupta artmış geç başlangıçlı sepsis ve antibiyotik kullanım süresi saptandı. Cerrahi sonrası Kalp Damar Cerrahi Bölümü'nün önerisi ile bu hastalarda toraks dreni çıkana kadar cerrahi öncesi profilaktik olarak başlanan antibiyotik kullanımının devam etmesi bu

sonuca katkı sağlamış olabilir.

22. Cerrahi tedavi uygulanan grubun hastanede yatış süresi daha uzun ve total enteral beslenmeye geçiş günleri de daha geç saptandı. Ayrıca prematüre morbiditelerinden İVK, NEK, ROP ve tedavi gerektiren ROP sıklığında da artış görüldü. Bu morbidite artışının daha uzun hastanede yatış günü, ventilasyon günü gibi parametrelerden etkilenmiş olabileceğini düşünerek yaptığımız çok değişkenli regresyon analizi sonucunda ise cerrahi tedavinin artmış prematüre morbiditeleri ve mortalitesi ile ilişkili olmadığı görüldü.
23. Çalışmamızda düşük gestasyonel hafta reopening risk faktörü olarak bulundu. Tedaviye ibuprofenle ya da parasetamolle başlamanın reopening üzerine bir etkisi olmadığı görüldü.
24. Daha küçük gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı, non-invazif ventilasyon tedavi başarısızlığı, HAPDA varlığı ve orta-geniş PDA varlığı konservatif tedaviye göre medikal tedavi alma için risk faktörleri olarak bulundu.
25. Evre 3 ve üzeri İVK, PVL, cerrahi gerektiren NEK, tedavi gerektiren ROP, orta-ağır BPD, BPD/Ölüm oranı ve mortalite açısından konservatif tedavi grubu ile medikal tedavi grubu benzer sonuçlara sahipti.
26. Sonuç olarak PDA tedavisine çok erken veya erken başlangıcın taburculukta PDA durumu, cerrahi ligasyon ihtiyacı, prematüre morbiditeleri ve mortalitesini etkilemediği, çok erken medikal tedavinin artmış farmakolojik ajan maruziyeti ile ilişkili olduğu görülmüştür. Fakat HAPDA olan hastalara daha sık çok erken medikal tedavi başlandığı göz önüne alındığında PDA'nın daha erken tedavisi bu grupta artmış morbidite ve mortalite görülmemesine fayda sağlamış da olabilir. Bu konuda daha çok prospektif RKÇ'lara ihtiyaç vardır. Medikal tedaviye parasetamol veya ibuprofenle başlamanın da taburculukta PDA durumu, cerrahi ligasyon ihtiyacı, prematüre morbiditeleri ve mortalitesini etkilemediği görülmüştür. Parasetamol kullanımı sonrası yan etki görmemiş olmamız örneklem büyüklüğümüzün kısıtlılığını nedeni ile olabileceği gibi parasetamolün kısa dönem yan etkiler açısından güvenli olduğu yorumu da yapılabilir. Uzun dönem nörogelişimsel etkiler ve hastaliksız sağ kalım açısından medikal tedavi ajanlarını karşılaştıran daha çok prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre ilk tercih tedavi de parasetamol de en az ibuprofen kadar etkili ve güvenlidir.

KAYNAKLAR

1. Sankar MN, Bhombal S, Benitz WE. PDA: To treat or not to treat. *Congenit Heart Dis*. 2019;14(1):46–51.
2. Jain A, Shah PS. Diagnosis, evaluation, and management of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *JAMA Pediatrics*. 2015.
3. Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I, et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatrics*. 2009;
4. Kluckow M, Jeffery M, Gill A, Evans N. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;
5. Rozé JC, Cambonie G, Marchand-Martin L, Gournay V, Durrmeyer X, Durox M, et al. Association between early screening for patent ductus arteriosus and in-hospital mortality among extremely preterm infants. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2015;313(24):2441–8.
6. Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Mbuagbaw L, Vanniyasingam T, Veroniki AA, et al. Association of placebo, indomethacin, ibuprofen, and acetaminophen with closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants a systematic review and meta-analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2018 Mar 27;319(12):1221–38.
7. Okulu E, Erdeve O, Arslan Z, Demirel N, Kaya H, Gokce IK, et al. An Observational, Prospective, Multicenter, Registry-Based Cohort Study Comparing Conservative and Medical Management for Patent Ductus Arteriosus. *Front Pediatr*. 2020;8(July):1–10.
8. Hamrick SEG, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics*. 2010.
9. Abdel-Hady H, Nasef N, Shabaan AE, Nour I. Patent ductus arteriosus in preterm infants: Do we have the right answers? *BioMed Research International*. 2013.
10. Hundscheid T, El-Khuffash A, McNamara PJ, de Boode WP. Survey highlighting the lack of consensus on diagnosis and treatment of patent ductus arteriosus in prematurity. *Eur J Pediatr*. 2022 Jun 1;
11. Gittenberger-de Groot AC, Strengers JLM, Mentink M, Poelmann RE, Patterson DF. Histologic studies on normal and persistent ductus arteriosus in the dog. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 1985;6(2):394–404. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(85\)80178-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(85)80178-9)

12. Köksal N, Aygün C, Uras N. Turkish neonatal society guideline on the management of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Turk Pediatri Ars.* 2018;53:76–87.
13. Coceani F, Baragatti B. Mechanisms for Ductus Arteriosus Closure. *Semin Perinatol* [Internet]. 2012;36(2):92–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2011.09.018>
14. Semberova J, Sirc J, Miletin J, Kucera J, Berka I, Sebkova S, et al. Spontaneous closure of patent ductus arteriosus in infants ≤ 1500 g. *Pediatrics.* 2017;
15. Herrman K, Bose C, Lewis K, Laughon M. Spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in very low birth weight infants following discharge from the neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;
16. de Klerk JCA, Engbers AGJ, van Beek F, Flint RB, Reiss IKM, Völler S, et al. Spontaneous Closure of the Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review. Vol. 8, *Frontiers in Pediatrics.* Frontiers Media S.A.; 2020.
17. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics.* 2006;117(4):1113–21.
18. Weiss H, Cooper B, Brook M, Schlueter M, Clyman R. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. *J Pediatr.* 1995;127(3):466–71.
19. Clyman RI, Ballard PL, Sniderman S, Ballard RA, Roth R, Heymann MA, et al. Prenatal administration of betamethasone for prevention of patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 1981;98(1):123–6.
20. Park HW, Choi YS, Kim KS, Kim SN. Chorioamnionitis and patent ductus arteriosus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(9):1–14.
21. Kim ES, Kim EK, Choi CW, Kim HS, Kim B il, Choi JH, et al. Intrauterine inflammation as a risk factor for persistent ductus arteriosus patency after cyclooxygenase inhibition in extremely low birth weight infants. *Journal of Pediatrics* [Internet]. 2010;157(5):745-750.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.05.020>
22. Rakza T, Magnenant E, Klosowski S, Tourneux P, Bachiri A, Storme L. Early Hemodynamic Consequences of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants with Intrauterine Growth Restriction. *Journal of Pediatrics.* 2007;151(6):624–8.
23. Villamor-Martinez E, Kilani MA, Degraeuwe PL, Clyman RI, Villamor E. Intrauterine growth restriction and patent ductus arteriosus in very and extremely preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10(FEB).

24. Dagle JM, Ryckman KK, Spracklen CN, Momany AM, Cotten CM, Levy J, et al. Genetic variants associated with patent ductus arteriosus in extremely preterm infants. *Journal of Perinatology*. 2019 Mar 1;39(3):401–8.
25. Bhandari V, Zhou G, Bizzarro MJ, Buhimschi C, Hussain N, Gruen JR, et al. Genetic contribution to patent ductus arteriosus in the premature newborn. *Pediatrics*. 2009;123(2):669–73.
26. Reese J, Veldman A, Shah L, Vucovich M, Cotton RB. Inadvertent relaxation of the ductus arteriosus by pharmacologic agents that are commonly used in the neonatal period. *Semin Perinatol*. 2010;34(3):222–30.
27. Surmeli-Onay O, Yurdakok M, Karagoz T, Erkekoglu P, Ertugrul I, Takci S, et al. A new approach to an old hypothesis; Phototherapy does not affect ductal patency via PGE2 and PGI2. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2015 Jan 1;28(1):16–22.
28. Erdevi Ö, Okulu E, Singh Y, Sindelar R, Oncel MY, Terrin G, et al. An Update on Patent Ductus Arteriosus and What is Coming Next. Vol. 57, *Turkish Archives of Pediatrics*. AVES; 2022. p. 118–31.
29. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *Journal of Pediatrics*. 2000;137(1):68–72.
30. Z. Stoller J, DeMauro SB. Current Perspectives on Pathobiology of the Ductus Arteriosus. *J Clin Exp Cardiol*. 2012;01(S8):1–29.
31. Chock VY, Pun R, Oza A, Benitz WE, van Meurs KP, Whittemore AS, et al. Predictors of bronchopulmonary dysplasia or death in premature infants with a patent ductus arteriosus. *Pediatr Res*. 2014;75(4):570–5.
32. Giliberti P, de Leonibus C, Giordano L, Giliberti P. The physiopathology of the patent ductus arteriosus. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2009;22(SUPPL. 3):6–9.
33. Bouissou A, Rakza T, Klosowski S, Tourneux P, Vanderborght M, Storme L. Hypotension in Preterm Infants with Significant Patent Ductus Arteriosus: Effects of Dopamine. *Journal of Pediatrics*. 2008;153(6):790–4.
34. Liebowitz M, Koo J, Wickremasinghe A, Allen IE, Clyman RI. Effects of Prophylactic Indomethacin on Vasopressor-Dependent Hypotension in Extremely Preterm Infants. *Journal of Pediatrics* [Internet]. 2017;182:21-27.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.11.008>
35. Clyman RI, Wickremasinghe A, Merritt TA, Solomon T, McNamara P, Jain A, et al. Hypotension following patent ductus arteriosus ligation: The role of adrenal

- hormones. *Journal of Pediatrics* [Internet]. 2014;164(6):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.01.058>
36. Noori S, McNamara P, Jain A, Lavoie PM, Wickremasinghe A, Merritt TA, et al. Catecholamine-resistant hypotension and myocardial performance following patent ductus arteriosus ligation. *Journal of Perinatology* [Internet]. 2015;35(2):123–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2014.151>
 37. Capozzi G, Santoro G. Patent ductus arteriosus: Patho-physiology, hemodynamic effects and clinical complications. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2011;24(SUPPL. 1):15–6.
 38. Skelton R, Evans N, Smythe J. A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *J Paediatr Child Health*. 1994;30(5):406–11.
 39. Evans N, Moorcraft J. Effect of patency of the ductus arteriosus on blood pressure in very preterm infants. *Arch Dis Child*. 1992;67(10 SPEC NO):1169–73.
 40. Gonen I, Babayigit A, Bornaun H, Yasa B, Memur S, Semerci SY, et al. SIMPLE: A Novel Scoring System for Predicting Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus Without Echocardiographic Evaluation in Extremely Low Birth Weight Infants. *Front Pediatr*. 2021;9(March):1–9.
 41. EL-Khuffash A, James AT, Corcoran JD, Dicker P, Franklin O, Elsayed YN, et al. A Patent Ductus Arteriosus Severity Score Predicts Chronic Lung Disease or Death before Discharge. *Journal of Pediatrics*. 2020;1354-1361.e2.
 42. Umapathi KK, Muller B, Sosnowski C, Thavamani A, Murphy J, Awad S, et al. A Novel Patent Ductus Arteriosus Severity Score to Predict Clinical Outcomes in Premature Neonates. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(4).
 43. Mitra S, Rønnestad A, Holmstrøm H. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants-where do we stand? *Congenit Heart Dis*. 2013;8(6):500–12.
 44. Zonnenberg I, de Waal K. The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials: A systematic literature review. Vol. 101, *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2012. p. 247–51.
 45. Huhta JC, Cohen M, Gutgesell HP. Patency of the ductus arteriosus in normal neonates: Two-dimensional echocardiography versus doppler assessment. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1984;4(3):561–4. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(84\)80102-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(84)80102-3)
 46. Su BH, Watanabe T, Shimizu M, Yanagisawa M. Echocardiographic assessment of patent ductus arteriosus shunt flow pattern in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997;77(1):36–40.

47. Clyman RI, Liebowitz M, Kaempf J, Erdeve O, Bulbul A, Håkansson S, et al. PDA-TOLERATE Trial: An Exploratory Randomized Controlled Trial of Treatment of Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus at 1 Week of Age. *Journal of Pediatrics*. 2019;205:41-48.e6.
48. Sehgal A, McNamara PJ. Does echocardiography facilitate determination of hemodynamic significance attributable to the ductus arteriosus? *Eur J Pediatr*. 2009;168(8):907–14.
49. el Hajjar M, Vaksman G, Rakza T, Kongolo G, Storme L. Severity of the ductal shunt: A comparison of different markers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90(5):419–23.
50. Groves AM, Kuschel CA, Knight DB, Skinner JR. Does Retrograde Diastolic Flow in the Descending Aorta Signify Impaired Systemic Perfusion in Preterm Infants? 2007.
51. Weiss DM, Kaiser JR, Swearingen C, Malik S, Sachdeva R. Association of Antegrade Pulmonary Artery Diastolic Velocity with Spontaneous Closure of the Patent Ductus Arteriosus in Extremely Low-Birth-Weight Infants. *Am J Perinatol*. 2015;32(13):1217–24.
52. Evans N. Diagnosis of the Preterm Patent Ductus Arteriosus: Clinical Signs, Biomarkers, or Ultrasound? *Semin Perinatol* [Internet]. 2012;36(2):114–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2011.09.021>
53. Asrani P, Aly AM, Jiwani AK, Niebuhr BR, Christenson RH, Jain SK. High-sensitivity troponin T in preterm infants with a hemodynamically significant patent ductus arteriosus. *Journal of Perinatology* [Internet]. 2018;38(11):1483–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41372-018-0192-x>
54. Kulkarni M, Gokulakrishnan G, Price J, Fernandes CJ, Leeflang M, Pammi M. Diagnosing significant PDA using natriuretic peptides in preterm neonates: A systematic review. *Pediatrics*. 2015;135(2):e510–25.
55. Chen S, Tacy T, Clyman R. How useful are B-type natriuretic peptide measurements for monitoring changes in patent ductus arteriosus shunt magnitude. *Journal of Perinatology* [Internet]. 2010;30(12):780–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2010.47>
56. Khan SS, Sithisarn T, Bada HS, Vranicar M, Westgate PM, Hanna M. Urinary NT-proBNP levels and echocardiographic parameters for patent ductus arteriosus. *Journal of Perinatology* [Internet]. 2017;37(12):1319–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2017.139>
57. Rodriguez-Blanco S, Oulego-Eroz I, Gautreaux-Minaya S, Perez-Muñuzuri A, Couce-Pico ML. Early NT-proBNP levels as a screening tool for the detection of

- hemodynamically significant patent ductus arteriosus during the first week of life in very low birth weight infants. *Journal of Perinatology*. 2018;38(7):881–8.
58. Tosse V, Pillekamp F, Verde P, Hadzik B, Sabir H, Mayatepek E, et al. Urinary NT-proBNP, NGAL, and H-FABP may predict hemodynamic relevance of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Neonatology*. 2012;101(4):260–6.
 59. Alderliesten T, Lemmers PMA, Baerts W, Groenendaal F, van Bel F. Perfusion index in preterm infants during the first 3 days of life: Reference values and relation with clinical variables. *Neonatology*. 2015;107(4):258–65.
 60. Simon SR, van Zogchel L, Bas-Suárez MP, Cavallaro G, Clyman RI, Villamor E. Platelet Counts and Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology*. 2015;108(2):143–51.
 61. Mitra S, Chan AK, Paes BA. The association of platelets with failed patent ductus arteriosus closure after a primary course of indomethacin or ibuprofen: a systematic review and meta-analysis. Vol. 30, *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 127–33.
 62. Ding R, Zhang Q, Duan Y, Wang D, Sun Q, Shan R. The relationship between platelet indices and patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. Vol. 180, *European Journal of Pediatrics*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 699–708.
 63. Kahvecioglu D, Erdevi O, Akduman H, Ucar T, Alan S, Çakır U, et al. Influence of platelet count, platelet mass index, and platelet function on the spontaneous closure of ductus arteriosus in the prematurity. *Pediatr Neonatol*. 2018 Feb 1;59(1):53–7.
 64. Kumar J, Dutta S, Sundaram V, Saini SS, Sharma RR, Varma N. Platelet Transfusion for PDA Closure in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial [Internet]. Available from: www.aappublications.org/news
 65. Broadhouse KM, Price AN, Durighel G, Cox DJ, Finnemore AE, Edwards AD, et al. Assessment of PDA shunt and systemic blood flow in newborns using cardiac MRI. *NMR Biomed*. 2013;26(9):1135–41.
 66. de Waal K, Phad N, Lakkundi A, Tan P. Cardiac Function After the Immediate Transitional Period in Very Preterm Infants Using Speckle Tracking Analysis. *Pediatr Cardiol*. 2016;37(2):295–303.
 67. Sellmer A, Bjerre JV, Schmidt MR, McNamara PJ, Hjortdal VE, Høst B, et al. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(6):505–10.

68. Stephens BE, Gargus RA, Walden R v., Mance M, Nye J, McKinley L, et al. Fluid regimens in the first week of life may increase risk of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Journal of Perinatology*. 2008 Feb;28(2):123–8.
69. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Vol. 2014, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2014.
70. Andriessen P, Struis NC, Niemarkt H, Oetomo SB, Tanke RB, van Overmeire B. Furosemide in preterm infants treated with indomethacin for patent ductus arteriosus. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2009 May;98(5):797–803.
71. Clyman R, Wickremasinghe A, Jhaveri N, Hassinger DC, Attridge JT, Sanocka U, et al. Enteral feeding during indomethacin and ibuprofen treatment of a patent ductus arteriosus. *Journal of Pediatrics*. 2013;163(2).
72. Hundscheid T, Jansen EJS, Onland W, Kooi EMW, Andriessen P, de Boode WP. Conservative Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants—A Systematic Review and Meta-Analyses Assessing Differences in Outcome Measures Between Randomized Controlled Trials and Cohort Studies. Vol. 9, *Frontiers in Pediatrics*. Frontiers Media S.A.; 2021.
73. Sung SI, Lee MH, Ahn SY, Chang YS, Park WS. Effect of nonintervention vs oral ibuprofen in patent ductus arteriosus in preterm infants: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2020 Aug 1;174(8):755–63.
74. Hochwald O, Mainzer G, Borenstein-Levin L, Jubran H, Dinur G, Zucker M, et al. Adding Paracetamol to Ibuprofen for the Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study. *Am J Perinatol*. 2018 May 21;35(13):1319–25.
75. Katakam LI, Cotten CM, Goldberg RN, Dang CN, Smith PB. Safety and effectiveness of indomethacin versus ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus. *Am J Perinatol*. 2010;27(5):425–9.
76. Sekar KC, Corff KE. Treatment of patent ductus arteriosus: Indomethacin or ibuprofen? *Journal of Perinatology*. 2008;28:S60–2.
77. Rasmussen LF, Ahlfors CE, Wennberg RP. Displacement of Bilirubin from Albumin by Indomethacin. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1978;18(10):477–81.
78. Ahlfors CE. Effect of ibuprofen on bilirubin-albumin binding. *Journal of Pediatrics*. 2004;144(3):386–8.
79. Zecca E, Romagnoli C, de Carolis MP, Costa S, Marra R, de Luca D. Does ibuprofen increase neonatal hyperbilirubinemia? *Pediatrics*. 2009 Aug;124(2):480–4.

80. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010 Jul 7;
81. Arbara B, Chmidt S, Avis ED, Rne A, Hlsson O, Obin R, et al. Long-Term Effects Of Indomethacin Prophylaxis In Extremely-Low Birth-Weight Infants [Internet]. Vol. 344, N Engl J Med. LONG-TE; 1966. Available from: www.nejm.org
82. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Vol. 2019, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2019.
83. Benitz WE. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. Pediatrics. 2016 Jan 1;137(1).
84. Mitra S, Scrivens A, von Kursell AM, Disher T. Early treatment versus expectant management of hemodynamically significant patent ductus arteriosus for preterm infants. Vol. 2020, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2020.
85. Evans P, O'Reilly D, Flyer JN, Soll R, Mitra S. Indomethacin for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. Vol. 2021, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2021.
86. Behrman RE, Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: Results of a national collaborative study. 1983.
87. Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2007.
88. Bhatt M, Petrova A, Mehta R. Does treatment of patent ductus arteriosus with cyclooxygenase inhibitors affect neonatal regional tissue oxygenation? Pediatr Cardiol. 2012 Dec;33(8):1307–14.
89. Christmann V, Liem KD, Semmekrot BA, van de Bor M. Changes in cerebral, renal and mesenteric blood ow velocity during continuous and bolus infusion of indomethacin.
90. Görk AS, Ehrenkranz RA, Bracken MB. Continuous infusion versus intermittent bolus doses of indomethacin for patent ductus arteriosus closure in symptomatic preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2008.
91. van Overmeire B, van de Broek H, van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature

- infants with respiratory distress syndrome. *Journal of Pediatrics*. 2001;138(2):205–11.
92. Ment LR, Vohr B, Allan W, Westerveld M, Sparrow SS, Schneider KC, et al. Outcome of Children in the Indomethacin Intraventricular Hemorrhage Prevention Trial [Internet]. 2000. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/>
 93. Vohr BR, Allan WC, Westerveld M, Schneider KC, Katz KH, Makuch RW, et al. School-Age Outcomes of Very Low Birth Weight Infants in the Indomethacin Intraventricular Hemorrhage Prevention Trial [Internet]. 2003. Available from: www.aappublications.org/news
 94. Sangem M, Asthana S, Amin S. Multiple courses of indomethacin and neonatal outcomes in premature infants. *Pediatr Cardiol*. 2008 Sep;29(5):878–84.
 95. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. Vol. 2020, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2020.
 96. de Carolis MP, Bersani I, De Rosa G, Cota F, Romagnoli. Ibuprofen lysinate and sodium ibuprofen for prophylaxis of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Indian Pediatrics* 2012;49(1):47-49. 2012;47–9.
 97. Gokmen T, Erdevi O, Altug N, Oguz SS, Uras N, Dilmen U. Efficacy and safety of oral versus intravenous ibuprofen in very low birth weight preterm infants with patent ductus arteriosus. *Journal of Pediatrics*. 2011;158(4):549-554.e1.
 98. Erdevi O, Yurttutan S, Altug N, Ozdemir R, Gokmen T, Dilmen U, et al. Oral versus intravenous ibuprofen for patent ductus arteriosus closure: A randomised controlled trial in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012 Jul;97(4).
 99. Dani C, Vangi V, Bertini G, Pratesi S, Lori I, Favelli F, et al. High-dose ibuprofen for patent ductus arteriosus in extremely preterm infants: A randomized controlled study. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 Apr;91(4):590–6.
 100. Hirt D, van Overmeire B, Treluyer JM, Langhendries JP, Marguglio A, Eisinger MJ, et al. An optimized ibuprofen dosing scheme for preterm neonates with patent ductus arteriosus, based on a population pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 May;65(5):629–36.
 101. Yurttutan S, Erdevi O, Oncel MY, Ozdemir R, Dilmen U. The relationship between trough drug concentrations and ductal closure in preterm infants treated with three-dose-oral ibuprofen. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2013 Sep;26(13):1306–10.

102. Oncel MY, Yurttutan S, Uras N, Altug N, Ozdemir R, Ekmen S, et al. An alternative drug (paracetamol) in the management of patent ductus arteriosus in ibuprofenresistant or contraindicated preterm infants. Vol. 98, Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition. 2013.
103. Oncel MY, Yurttutan S, Degirmencioglu H, Uras N, Altug N, Erdeve O, et al. Intravenous paracetamol treatment in the management of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. Neonatology. 2013;103(3):166–9.
104. Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, Schimmel MS, Kaplan M, Fink D. Ductal closure with paracetamol: A surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. Pediatrics. 2011 Dec;128(6).
105. Oncel MY, Yurttutan S, Erdeve O, Uras N, Altug N, Oguz SS, et al. Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: A randomized controlled trial. Journal of Pediatrics. 2014 Mar;164(3).
106. Härkin P, Härmä A, Aikio O, Valkama M, Leskinen M, Saarela T, et al. Paracetamol Accelerates Closure of the Ductus Arteriosus after Premature Birth: A Randomized Trial. In: Journal of Pediatrics. Mosby Inc.; 2016. p. 72-77.e2.
107. Juujärvi S, Saarela T, Hallman M, Aikio O. Trial of paracetamol for premature newborns: five-year follow-up. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2021;
108. Dani C, Lista G, Bianchi S, Mosca F, Schena F, Ramenghi L, et al. Intravenous paracetamol in comparison with ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. Eur J Pediatr. 2021 Mar 1;180(3):807–16.
109. van den Anker JN, Allegaert K. Acetaminophen in the Neonatal Intensive Care Unit: Shotgun Approach or Silver Bullet. Vol. 198, Journal of Pediatrics. Mosby Inc.; 2018. p. 10–1.
110. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. Vol. 2020, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2020.
111. Yurttutan S, Bozkaya A, Hüdayioglu F, Oncel MY. The effect of combined therapy for treatment of monotherapy-resistant PDA in preterm infants. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2019 Nov 2;32(21):3662–5.
112. Koehne PS, Bein G, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, Bühner C, Obladen M. Koehne et al, Complications of PDA treatment in VLBW infants Patent ductus arteriosus in very low birthweight infants: complications of pharmacological and surgical treatment. J. Perinat. Med. 2001.

113. Weisz DE, Mirea L, Resende MHF, Ly L, Church PT, Kelly E, et al. Outcomes of Surgical Ligation after Unsuccessful Pharmacotherapy for Patent Ductus Arteriosus in Neonates Born Extremely Preterm. *Journal of Pediatrics*. 2018 Apr 1;195:292-296.e3.
114. Mosalli R, AlFaleh K. Prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus for prevention of mortality and morbidity in extremely low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006.
115. Clyman R, Cassady G, Kirklin JK, Collins M, Philips JB. The Role of Patent Ductus Arteriosus Ligation in Bronchopulmonary Dysplasia: Reexamining a Randomized Controlled Trial. *Journal of Pediatrics*. 2009 Jun;154(6):873–6.
116. Kennedy KA, Moin F, Moya FR. Risk Factors Predicting Vasopressor Use After Patent Ductus Arteriosus Ligation. Vol. 20, *American Journal of Perinatology*. 2003.
117. Smith ME, King JD, Elsherif A, Muntz HR, Park AH, Kouretas PC. Should all newborns who undergo patent ductus arteriosus ligation be examined for vocal fold mobility? *Laryngoscope*. 2009 Aug;119(8):1606–9.
118. Shelton JE, Julian R, Walburgh E, Schneider E. Functional Scoliosis as a Long-Term Complication of Surgical Ligation for Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants.
119. Mirea L, Sankaran K, Seshia M, Ohlsson A, Allen AC, Aziz K, et al. Treatment of patent ductus arteriosus and neonatal mortality/morbidities: Adjustment for treatment selection bias. *Journal of Pediatrics*. 2012;161(4).
120. Lee LK, Woodfin MY, Vadi MG, Grogan TR, Ross PJ, Applegate RL, et al. A comparison of postoperative outcomes with PDA ligation in the or versus the NICU: A retrospective cohort study on the risks of transport. *BMC Anesthesiol*. 2018 Dec 22;18(1).
121. Jhaveri N, Moon-Grady A, Clyman RI. Early surgical ligation versus a conservative approach for management of patent ductus arteriosus that fails to close after indomethacin treatment. *Journal of Pediatrics*. 2010;157(3).
122. Chorne N, Leonard C, Piecuch R, Clyman RI. Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. *Pediatrics*. 2007 Jun;119(6):1165–74.
123. Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Papile L, Fanaroff A. Neurosensory Impairment after Surgical Closure of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Low Birth Weight Infants: Results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. *Journal of Pediatrics*. 2007 Mar 1;150(3).

124. Bischoff AR, Jasani B, Sathanandam SK, Backes C, Weisz DE, McNamara PJ. Percutaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Infants 1.5 kg or Less: A Meta-Analysis. *Journal of Pediatrics*. 2021 Mar 1;230:84-92.e14.
125. Fraisse A, Bautista-Rodriguez C, Burmester M, Lane M, Singh Y. Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus in Infants With Weight Under 1,500 Grams. Vol. 8, *Frontiers in Pediatrics*. Frontiers Media S.A.; 2020.
126. Momma K, Toyoshima K, Takeuchi D, Imamura S, Nakanishi T. In vivo constriction of the fetal and neonatal ductus arteriosus by a prostanoid EP4-receptor antagonist in rats. *Pediatr Res*. 2005 Nov;58(5):971–5.
127. Clyman RI, Seidner SR, Kajino H, Roman C, Koch CJ, Ferrara N, et al. VEGF regulates remodeling during permanent anatomic closure of the ductus arteriosus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002;282(1 51-1).
128. Keller RL, Tacy TA, Fields S, Ofenstein JP, Aranda J v., Clyman RI. Combined treatment with a nonselective nitric oxide synthase inhibitor (L-NMMA) and indomethacin increases ductus constriction in extremely premature newborns. *Pediatr Res*. 2005 Dec;58(6):1216–21.
129. Momma K, Taka0 A. Increased Constriction of the Ductus Arteriosus with Combined Administration of Indomethacin and Betamethasone in Fetal Rats. Vol. 25. 1989.
130. Özkan H, Erdevi Ö, Kanmaz Kutman HG. Turkish neonatal society guideline on the management of respiratory distress syndrome and surfactant treatment. *Turk Pediatri Ars*. 2018;53:S45–54.
131. Çizmecı N, Akın A, Özek E. Turkish Neonatal Society Guideline on the Diagnosis and Management of Germinal Matrix Hemorrhage-Intraventricular Hemorrhage and Related Complications. *TurkishArchives ofPediatrics*. 2021;
132. Ergenekon E, Tayman C, Özkan H. Turkish Neonatal Society Necrotizing Enterocolitis Diagnosis, Treatment and Prevention Guidelines. *TurkishArchives ofPediatrics*. 2021;
133. Satar M, Engin Arısoy A, Çelik İH. Turkish neonatal society guideline on neonatal infections - diagnosis and treatment. *Turk Pediatri Ars*. 2018;53:S88–100.
134. Arsan S, Korkmaz A, Oğuz S. Turkish neonatal society guideline on prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Turk Pediatri Ars*. 2018;53:S138–50.
135. Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ. Preterm Intraventricular Hemorrhage/Posthemorrhagic Hydrocephalus. In: *Volpe’s Neurology of the Newborn*. Elsevier; 2017. p. 637–98.

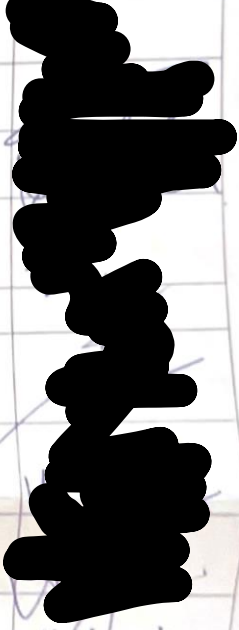
136. Papile LA, Burstein J, Burstein R. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978;529–34.
137. Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Seminars in Neonatology*. 2003;8(6):449–59.
138. Malviya MN, Ohlsson A, Shah SS. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. Vol. 2013, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2013.



EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ				
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI				
Sayın Prof.Dr. Funda Erdoğan				
Araştırmaya ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.				
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.				
ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ			
AÇIK ADRES	GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU			
TELEFON	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat Inciraltı-İZMİR			
FAKS	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58			
E-POSTA	0 232 412 22 43			
	goaek@deu.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	7432-GOA		
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐		
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çok Küçük Preterm Bebeklerde Farklı Tedavi Yaklaşımlarının Patent Duktus Arteriozus Kapanması ve Prematürite ilişkili Morbiditeler Üzerine Etkisi		
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Funda Erdoğan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2022/29-14	Tarih:14.09.2022					
	Prof.Dr. Funda Erdoğan'ın sorumlusu olduğu "Çok Küçük Preterm Bebeklerde Farklı Tedavi Yaklaşımlarının Patent Duktus Arteriozus Kapanması ve Prematürite İlişkili Morbiditeler Üzerine Etkisi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın mevcut haliyle etik yönden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.						
ETİK KURUL BİLGİLERİ							
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
ETİK KURUL ÜYELERİ							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişkili mi?		İmza	
Prof.Dr.Mehmet İrhan Yılmaz (Başkan)	Kardiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Erkek	E ☐	H ☒		
Prof.Dr. Emel Çalıkoğlu (Başkan Yardımcısı)	Preventif Onkoloji	Onkoloji Enstitüsü	Kadın	E ☐	H ☒		
Prof.Dr. Ahmet Okay Çağlayan	Moleküler Tıp	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Erkek	E ☐	H ☒		
Prof.Dr. Suna Asilsoy	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒		
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒		
Doç.Dr.Nil Hocaoglu Aksay	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒		
Doç.Dr. Meryem Öztürk Haney	Halk Sağlığı Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği	Kadın	E ☐	H ☒		
Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒		
Doç.Dr. Aliye Akcalı	Periodontoloji	Diş Hekimliği Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒		Katılmadı
Doç.Dr. Şule Özbilgin	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒		Katılmadı
Dr.Öğr.Üyesi Özlenen Şimşek Papur	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı	
Dr.Öğr.Üyesi Tolga Şahin	Spor Yönetim Bilimleri	Necat Hepkon Spor Bilimleri Fakültesi	Erkek	E ☐	H ☒	Katılmadı	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç Yüksel	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐	H ☒	Katılmadı	

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Doç.Dr.Funda Tüzün

Araştırmaya ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	goaek@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	6173-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☒ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çok Küçük Preterm Bebeklerde Farklı Tedavi Yaklaşımları Patent Duktus Arteriozus Kapanması ve Prematürite ile Morbiditeler Üzerine Etkisi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Doç.Dr.Funda Tüzün Neonatoloji Bilim Dalı
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐ ÇOK MERKEZLİ ☒

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2021/15-20	Tarih:21.05.2021				
	Doç.Dr.Funda Tüzün'ün sorumlusu olduğu "Çok Küçük Preterm Bebeklerde Farklı Yaklaşımlarının Patent Duktus Arteriozus Kapanması ve Prematürite İlişkili Morbidite Üzerine Etkisi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın genel amacı, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın mevcut haliyle etik yönde uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Mehmet Sirhan Yılmaz (Başkan)	Kardiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Emel Çalıkoğlu (Başkan Yardımcısı)	Preventif Onkoloji	Onkoloji Enstitüsü	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Ahmet Okay Çağlayan	Moleküler Tıp	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Suna Asilsoy	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Scher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Nil Hocaoglu Aksay	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Meryem Öztürk Haney	Halk Sağlığı Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Aliye Akcalı	Periodontoloji	Diş Hekimliği Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Şule Özbilgin	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Özlenen Şimşek Papur	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Kadın	E ☐	H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Tolga Şahin	Spor Yönetim Bilimleri	Necat Hepkon Spor Bilimleri Fakültesi	Erkek	E ☐	H ☒	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç Yüksel	Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐	H ☒	

Ek 2. Veri Kayıt Formu

ÇOK KÜÇÜK PRETERM BEBEKLERDE FARKLI TEDAVİ YAKLAŞIMLARININ PATENT DUKTUS ARTERİÖZUS KAPANMASI VE PREMATÜRİTE İLİŞKİLİ MORBİDİTELER ÜZERİNE ETKİSİ

HASTA TARAMA FORMU

Hastanın Demografik Özellikleri ve Klinik Verileri

DEMOGRAFİK			
Form No			
PRENATAL			
<u>Preeklampsi</u>	YOK (0)	Var (1)	
<u>Koryoamniyonit</u>	YOK (0)	Var (1) ☐ Klinik ☐ Histopatolojik	
<u>P-EMR (>18sa)</u>	YOK (0)	Var (1)	
<u>GDM</u>	YOK (0)	Var (1)	
<u>Maternal kronik hst</u>	YOK (0)	Var (1)	
<u>Antenatal Steroid</u>	YOK(0)	VAR(1) ☐ Tam kür+ek doz ☐ Tam kür (2 doz betametazon / 4 doz dexamatazon) ☐ Yarım kür(1 doz betametazon / < 4 doz dexamatazon)	
<u>Kordun geç klemplenmesi</u>	Yok (0)	Var (1)	
NATAL			
<u>Gestasyon Yaşı</u>			
<u>Doğum Ağırlığı</u>	 (....p)		
<u>Doğum Boy</u>	 (....p)		
<u>Doğum BÇ</u>	 (....p)		
<u>Doğum Şekli</u>	NSVY (0)	C/S (1)	
<u>Çoğul Gebelik</u>	TEK (0)	İKİZ (1)	
<u>Cinsiyet</u>	KIZ (0)	ERKEK (1)	
<u>Doğum odasında müdahale (CPAP hariç)</u>	YOK (0)	VAR (1) ☐ PBV ☐ Endotrakeal entübasyon ☐ Kardiyak bası veya ileri canlandırma	
POSTNATAL			
<u>Sümfaktan</u>	YOK(0)	TEK(1)	ÇOK(2): Sayı:
<u>RDS</u>	YOK (0)	VAR (1)	
<u>Sistemik Steroid tedavisi</u>	YOK(0)	VAR (1) kümülatif doz:	

<u>Nebulizesteroid tedavisi</u>	YOK(0)	VAR (1) süre:
<u>Primerventilasyonmodu:</u>	NCPAP	NIPPV Konvansiyonel-VG HFOV
<u>CPAP/NIPVbaşarısızlığı</u>	Yok:	Var: sebebi ve saati
<u>Yoğun bakımda solunum desteği (profilaktik CPAP hariç)</u>	YOK(0)	VAR(1) varsa gün
<u>Pulmoner Kanama</u>	YOK(0)	VAR(1)
<u>Pnömotoraks</u>	YOK(0)	VAR(1)
<u>Ab kullanımı süresi</u>		
<u>Erken Baş.Sepsis</u>	YOK (0)	VAR (1) ☐ Klinik + , Kültür - ☐ Klinik + , Kültür +
<u>İnotrop ihtiyacı</u>	YOK (0)	VAR (1) ☐ Dopamin ☐ Dobutamin ☐ Hidrokortizon ☐ Adrenalin
<u>Fototerapi gereksinimi</u>	Yok	Var Başlangıç zamanı:
<u>PDA</u>	YOK (0)	VAR (1) ☐ Küçük EKO bulguları ☐ Orta ☐ PDA çapı ☐ Büyük ☐ La/ Ao oranı ☐ ASD varlığı Şant yönü : PA basıncı : mmHg Ek bulgu: Reopening:

PDA Tedavi Yaklaşımı

<u>Konservatif Tedavi</u>	YOK (0)	VAR(1) ☐ Nötral termal çevre ☐ Yeterli Oksijenasyon ☐ Yüksek PEEP (değer) ☐ Sıvı Kısıtlaması ☐ Diüretik kullanımı
<u>Medikal Tedavi</u>	YOK (0)	VAR(1) ☐ Oral indometazin ☐ Oral yüksek doz ibuprofen(kür sayısı) ☐ Oral düşük doz ibuprofen(kür sayısı) ☐ İv ibuprofen(kür sayısı) ☐ İv parasematol(kür sayısı) ☐ İv ibuprofen+ parasematol (kür sayısı)

<u>Medikal Tedavi Şeması (her kür için ilk günü, süresi)</u>		
<u>Cerrahi tedavi</u>	yok	Var Postnatal gün: Cerrahi tedavi alırken MV modu: Cerrahi sonrası başarılı ekstübasyon zamanı: Komplikasyon:

İlaç tedavisi ile ilgili akut komplikasyon:

Tedavi esnasında beslenme: 0 (gününe uygun) 1 (yavaşlatılmış) 2 (kesilmiş)

İlk 24 saat ventilasyon stratejisi (Median (min-max))					
	FiO2	PEEP	VT/kg	MAP/CDP	Hız/frekans
CPAP/NIPPV:	x	X			
PC-AC/ VG:	x	X	x	x	x
HFOV:	x	X	x	x	X

24-48 saat ventilasyon stratejisi (Median (min-max))					
	FiO2	PEEP	VT/kg	MAP/CDP	Hız/frekans
CPAP/NIPPV:	x	X			
PC-AC/ VG:	x	X	x	x	x
HFOV:	x	X	x	x	X

48 -72 saat ventilasyon stratejisi (Median (min-max))					
	FiO2	PEEP	VT/kg	MAP/CDP	Hız/frekans
CPAP/NIPPV:	x	X			
PC-AC/ VG:	x	X	x	x	x
HFOV:	x	X	x	x	X

Postnatal 1. gün kan sayımı parametreleri				
Hb	Hct	Plt	BK	i/T

Sonuçlar

<u>Total enteral beslenmeye geçiş zamanı (gün)</u>		
<u>Taburculukta PDA</u>	AÇIK (0)	KAPALI (1)
<u>Cerrahi PDA Ligasyonu</u>	YOK (0)	VAR (1) Zamanı (gün)
<u>Geç Baş. Sepsis</u>	YOK (0)	VAR (1) ☐ Klinik + , Kültür - ☐ Klinik + , Kültür +
<u>İVH</u>	YOK (0)	VAR (1): Grade :
<u>PVL</u>	YOK (0)	VAR (1): Grade :
<u>NEK</u>	YOK (0)	VAR (1): Evresi:
<u>Non- invazif ventilasyon süresi (gün)</u>		
<u>İnvazif ventilasyon süresi (gün)</u>		
<u>Oksijen tedavi süresi (gün)</u>		
<u>BPD (orta/ağır)</u>	YOK (0)	VAR (1)
<u>ROP (tedavi gerektiren)</u>	YOK (0)	VAR (1) Lazer: Vitrektomi: Anti-VEGF:
<u>Mortalite</u>	YOK (0)	VAR (1)
<u>BPD veya Ölüm</u>		
<u>Hastanede yatış günü</u>	gün	

Ek 3. Olguların Medikal Tedavilerinin Ayrıntılı İncelenmesi

Hasta No	İlk Tercih Medikal Tedavi			Sonraki Tedaviler
	İlaç	Kür başlangıcı (gün)	Süre (gün)	
1	-			
2	Parasetamol iv	6	5	2.tedavi SD ibuprofen oral 3.tedavi cerrahi ligasyon
3	SD İbuprofen iv	4	3	2.tedavi parasetamol iv. 3.tedavi cerrahi ligasyon
4	SD İbuprofen oral	4	3	-
5	Parasetamol iv	4	3	2.tedavi SD ibuprofen oral 3.tedavi parasetamol iv 4.tedavi parasetamol iv
6	-			
7	-			
8	-			
9	Parasetamol iv	9	5	-
10	Parasetamol iv	7	4	-
11	SD İbuprofen oral	5	2	-
12	Parasetamol iv	11	3	-
13	Parasetamol iv	2	5	-
14	Parasetamol iv	2	5	-
15	Parasetamol iv	3	3	-
16	Parasetamol iv	2	1	-
17	Parasetamol iv	3	2	2.tedavi SD ibuprofen oral 3.tedavi parasetamol iv 4.tedavi parasetamol iv 5.tedavi cerrahi ligasyon
18	Parasetamol iv	16	8	-

19	-			
20	YD İbuprofen oral	3	3	2.tedavi parasetamol iv 3.tedavi parasetamol iv
21	SD İbuprofen iv	6	3	2.tedavi SD ibuprofen oral 3.tedavi parasetamol iv 4.tedavi SD ibuprofen oral 5.tedavi parasetamol iv 6.tedavi cerrahi ligasyon
22	Parasetamol iv	3	3	-
23	-			
24	Parasetamol iv	3	1	-
25	-			
26	-			
27	YD İbuprofen oral	3	3	-
28	YD İbuprofen oral	3	3	-
29	SD İbuprofen iv	2	5	-
30	Parasetamol iv	3	3	2.tedavi SD ibuprofen oral
31	Parasetamol iv	4	5	-
32	-			
33	YD İbuprofen oral	3	1	2.tedavi parasetamol iv
34	Parasetamol iv	5	7	-
35	Parasetamol iv	6	3	-
36	SD İbuprofen iv	2	3	-
37	SD İbuprofen oral	8	3	-
38	-			
39	SD İbuprofen oral			2.tedavi SD ibuprofen oral 3.tedavi parasetamol iv 4.tedavi cerrahi ligasyon
40	-			
41	SD İbuprofen iv	4	3	-
42	Parasetamol iv	8	6	-

43	SD İbuprofen iv	1	3	-
44	SD İbuprofen iv	2	3	-
45	-			
46	SD İbuprofen oral			-
47	SD İbuprofen iv	2	3	-
48	SD İbuprofen iv	4	2	-
49	Parasetamol iv	2	7	2.tedavi SD ibuprofen iv 3.tedavi cerrahi ligasyon
50	-			
51	-			
52	SD İbuprofen oral	7	3	2.tedavi indometazin iv 3.tedavi parasetamol iv
53	SD İbuprofen iv	10	3	2.tedavi parasetamol iv 3.tedavi SD ibuprofen iv
54	-			
55	-			
56	-			
57	Parasetamol iv	12	1	2.tedavi SD ibuprofen oral 3.tedavi SD ibuprofen oral 4.tedavi parasetamol iv
58	-			
59	SD İbuprofen iv	8	3	-
60	İndometazin iv	4	3	-
61	SD İbuprofen oral	3	1	2.tedavi parasetamol iv
62	(eksik veri)			
63	SD İbuprofen oral	39	3	-
64	SD İbuprofen iv	3	3	-
65	SD İbuprofen iv	2	3	-
66	SD İbuprofen iv	2	2	2.tedavi SD ibuprofen oral
67	SD İbuprofen oral	5	6	2.tedavi SD ibuprofen oral 3.tedavi parasetamol iv

				4.tedavi indometazin iv 5.tedavi cerrahi ligasyon
68	-			
69	(eksik veri)			
70	SD İbuprofen iv	2	2	-
71	SD İbuprofen oral	8	3	2.tedavi SD ibuprofen oral 3.tedavi parasetamol iv 4.tedavi indometazin iv 5.tedavi cerrahi ligasyon
72	SD İbuprofen iv	2	3	2.tedavi parasetamol iv 3.tedavi SD ibuprofen iv 4.tedavi cerrahi ligasyon
73	-			
74	-			
75	Parasetamol iv	23	5	2.tedavi SD ibuprofen oral
76	Parasetamol iv	11	3	-
77	SD İbuprofen iv	2	3	-
78	SD İbuprofen oral	6	3	2.tedavi parasetamol iv 3.tedavi SD ibuprofen oral 4.tedavi parasetamol iv 5.tedavi cerrahi ligasyon
79	Parasetamol iv	3	3	2.tedavi SD ibuprofen oral 3.tedavi SD ibuprofen oral 4.tedavi cerrahi ligasyon
80	SD İbuprofen oral	30	5	2.tedavi parasetamol iv
81	SD İbuprofen iv	2	1	-
82	-			
83	SD İbuprofen oral	12	4	-
84	SD İbuprofen iv	2	5	2.tedavi parasetamol iv
85	Parasetamol iv	8	3	-
86	SD İbuprofen iv	3	3	-

87	SD İbuprofen iv	8	3	-
88	-			
89	SD İbuprofen iv	1	3	-
90	-			
91	İndometazin iv	1	5	2.tedavi parasetamol iv
92	SD İbuprofen iv	5	3	2.tedavi parasetamol iv 3.tedavi parasetamol iv 4.tedavi cerrahi ligasyon
93	-			
94	SD İbuprofen iv	4	3	-
95	-			
96	-			
97	-			
98	Parasetamol iv	3	3	-
99	SD İbuprofen iv	6	3	-
100	-			
101	(eksik veri)			
102	-			
103	-			
104	(eksik veri)			
105	-			
106	Parasetamol iv	3	?	-
107	Parasetamol iv	7	7	-
108	Parasetamol iv	2	1	-
109	Parasetamol iv	5	7	2.tedavi SD ibuprofen iv
110	Parasetamol iv	1	4	-
111	Parasetamol iv	5	7	-
112	Parasetamol iv	3	4	-
113	Parasetamol iv	5	3	2.tedavi parasetamol iv. 3.tedavi SD ibuprofen oral
114	-			

115	Parasetamol iv	4	7	-
116	Parasetamol iv	6	6	2.tedavi SD ibuprofen oral 3.tedavi parasetamol iv 4.tedavi cerrahi ligasyon
117	Parasetamol iv	8	4	-
118	-			
119	Parasetamol iv	7	7	2.tedavi SD ibuprofen iv
120	Parasetamol iv	3	8	-
121	-			



