

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

PRETERMLERDE MEDİKAL TEDAVİYE DİRENÇLİ
PATENT DUKTUS ARTERİÖZUS ORANI VE
ETKİLEYEN FAKTÖRLER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hüseyin TİK

TEZ DANIŞMANI:

Doç. Dr. KIYMET ÇELİK

ANTALYA 2023

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

PRETERMLERDE MEDİKAL TEDAVİYE DİRENÇLİ
PATENT DUKTUS ARTERİÖZUS ORANI VE
ETKİLEYEN FAKTÖRLER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hüseyin TİK

TEZ DANIŞMANI:

Doç. Dr. KIYMET ÇELİK

ANTALYA 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilimsel yaklaşımı, tecrübelerini paylaşırken gösterdiği hoşgörü ve sabrı ile asistanı olmaktan gurur duyduğum, tez çalışmam boyunca büyük bir özveri ile bana destek olan çok saygıdeğer ve sevgili hocam Doç. Dr. Kıymet Çelik'e,

Pediatrist olma yolumda yanırlarında çalışmaktan mutluluk duyduğum, bilgi, birikim ve tecrübelerini benimle paylaşmaktan kaçınmayan Akdeniz Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyeleri ve uzmanlarına, Asistanlık sürecimi birlikte geçirmekten mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Başta sevgili meslektaşım, hayat arkadaşım, eşim Dr. Safiya Tik olmak üzere benden hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen tüm aileme,

Bu süreçte bilgi birikimleri ile benden desteklerini esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Dr. Enes Yeşilbaş ve Dr. Mennan Yiğitcan Çelik'e,

Sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım

Dr. Hüseyin TİK

Eylül 2023, Antalya

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

KISALTMALAR.....	v
ÖZET.....	viii
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. Fetal ve Geçici Duktal Dolaşım.....	4
2.1.3 Duktus Arteriozusu Fetal Yaşamda Açık Tutan Faktörler.....	4
2.1.4. Duktus Arteriozusun Kapanması.....	5
2.1.5. Kapanmış Duktus Arteriozusun Yeniden Açılması (Reopening).....	6
2.2. Patent Duktus Arteriozus.....	7
2.2.1. PDA Tanımı ve Pretermlerdeki Sıklığı.....	7
2.2.2. Preterm Bebeklerde PDA İçin Risk Faktörleri.....	7
2.2.3. PDA'nın Pretermlerde Yaratacağı Patofizyolojik Değişiklikler.....	10
2.2.3.1. PDA ve Soldan Sağa Şant.....	10
2.2.4. PDA'da Klinik Bulgular.....	11
2.2.5. PDA'da Tanımlar.....	12
2.2.6. PDA Tanı Yöntemleri.....	12
2.2.6.1. Ekokardiyografi (EKO) ve Doppler.....	12

2.2.6.2. Akciğer Grafisi ve EKG.....	13
2.2.6.3. Biyobelirteçler.....	13
2.2.6.4. Near Infrared Spectroscopy (NIRS).....	14
2.2.6.5. Perfüzyon İndeksi (PI).....	14
2.2.6.5 Trombosit Sayısı.....	14
2.2.7. Pretermelerde PDA Taraması.....	14
2.2.8. Preterm Bebeklerde PDA'nın Tedavisi.....	15
2.2.8.1.Konservatif Tedavi.....	15
2.2.8.2. Farmakolojik Tedavi.....	15
2.2.8.3. Cerrahi Tedavi.....	18
2.2.8.4. Transkateter Tedavi	18
2.2.9. PDA Medikal Tedavi Direncine Neden Olan Faktörler.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1.Çalışmanın Amacı.....	20
3.2. Dahil edilme kriterleri.....	20
3.3. Dışlama kriterleri	20
3.4. PDA Tedavi Stratejisi.....	21
3.5. PDA Tedavisi.....	21
3.6. İstatistiksel Analiz.....	24
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA.....	40

6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	48
7. KAYNAKÇA.....	50
8. TABLOLAR DİZİNİ.....	56
9. ŞEKİLLER DİZİNİ.....	58



KISALTMALAR

ADO: Amplatzer duct occluder

AKI: Akut böbrek hasarı

ANP: Atrial natriüretik peptid

AO: Aort kökü

ASD: Atriyal septal defekt

AÜH: Akdeniz Üniversitesi hastanesi

BE: Baz açığı

BNP: Beyin natriüretik peptid

BPD: Bronkopulmoner displazi

CI: Güven aralığı

COX: Siklooksijenaz

CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı

C/S: Sezaryen

CRP: C-reaktif protein

ÇDDA: Çok düşük doğum ağırlıklı

DA: Duktus arteriozus

DKB: Diastolik kan basıncı

EKO: Ekokardiyografi

EMR: Erken membran rüptürü

EP4: Prostaglandin E reseptör

FiO2: İnspiratuar oksijen fraksiyonu

GH: Gestasyonel hafta

GMK: Germinal matriks kanama

HAPDA: Hemodinamik anlamlı patent duktus arteriozus

IQR: Çeyrekler açıklığı

IUGR: İntrauterin büyüme geriliği

İV: İntravenöz

İVK: İntraventriküler kanama

LA: Sol atrium

LV: Sol ventrikül

MPV: Ortalama trombosit hacmi

NB: Nabız basıncı

NEK: Nekrotizan enterokolit

NGAL: Nötrofil jelatinaz-ilişkili Lipokalin

NİRS: Near infrared spectroscopy

NO: Nitrik oksit

NSVY: Normal spontan vajinal yol

NT-proBNP: Amino-terminal pro-B-tip natriüretik peptid

OR: Odds oranı

PA: Pulmoner arter

PAAG: Posteror anterior akciğer grafisi

PaO₂: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı

PBV: Pozitif basınçlı ventilasyon

PCT: Plateletkrit

PDA: Patent duktus arteriozus

PDW: Trombosit dağılım genişliği

PEEP: Pozitif ekspiratuar sonu basıncı

PFO: Patent foramen ovale

PG: Prostaglandin

PGE1: Prostaglandin E1

PGE2: Prostaglandin E2

PI: Perfüzyon indeksi

PIP: Pozitif inspiratuar sonu basıncı

POX: Peroksidaz

PMI: trombosit kitle indeksi

PVL: Periventiküler lökomalazi

PVR: Pulmoner vasküler direnç

RDS: Respiratuvar distres sendromu

ROP: Prematüre retinopatisi

SD: Standart deviasyon

SGA: Gestasyonel yaşına göre düşük doğum ağırlıklı

SKB: Sistolik kan basıncı

SPA: Sol pulmoner arter

SVR: Sistemik vasküler direnç

TND: Türk Neonatoloji Derneği

VATS: Video yardımcı torakoskopik cerrahi

VSD: Ventriküler septal defekt

YYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

ÖZET

Giriş ve Amaç: Duktus arteriozus (DA), fetal dönemde ana pulmoner arter ile aort arasındaki kanı pulmoner yataktan uzaklaştıran vasküler bağlantıdır. Patent duktus arteriozus (PDA) ise DA'un doğumdan sonra beklenen süreden daha uzun süre açık kalmasıdır. PDA, prematüre yenidoğanları etkileyen en yaygın kardiyovasküler durumdur. PDA'nın komplikasyonlarının önlenmesi amacıyla, 32. gestasyon haftasından önce doğan bebeklerin %10-34'üne ve 28. gestasyon haftasından önce doğan bebeklerin %61'ine medikal ve/veya cerrahi tedavi uygulanmaktadır. PDA tanısıyla medikal tedavi uygulanan bazı yenidoğanlarda duktus açıklığı tedaviye rağmen devam etmektedir. Yenidoğanlarda medikal tedavi direncine neden olan faktörler ilgili yapılan çalışmalar az sayıda olmakla beraber genellikle gestasyonel hafta (GH), doğum ağırlığı, PDA çap genişliği gibi çeşitli faktörler öne çıkmaktadır. Bu çalışmada tek kür medikal tedavi ile ağır pretermelerde PDA kapanma oranı ve medikal tedavi direncini etkileyen faktörlerin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli retrospektif kohort olarak planladığımız çalışma, Mayıs 2017- Mayıs 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi hastanesinde izlenen 32.GH altı ağır prematüre bebeklerin ve annelerinin dosya kayıtları üzerinden gerçekleştirildi. Çalışma grubu tedavi yanıtı grup ve tedavi dirençli grup olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar demografik, klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik (EKO) verileri açısından karşılaştırıldı. Tek değişkenli analizde anlamlı farklılık gösteren parametreler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: Olguların GH ortalaması 27.1 ± 2.24 , doğum kilosu ortalaması ise 1026 ± 338 gr olarak belirlendi. Olguların 20'sinde (%24,3) annede histolojik koryoamniyonit, 2'sinde (%2,4) klinik koryoamniyonit, 16'sında (%19,5) antenatal dönemde erken membran rüptürü (EMR) saptandı. Çalışmaya alınan tüm hastalara ilk kür PDA kapatma tedavisi uygulandı ve tek kür tedavi ile hastaların 55'inde (%66) kapanma gözlendi. Demografik veriler açısından karşılaştırıldığında tedaviye dirençli grupta koryoamniyonit ve EMR öyküsü varlığı anlamlı yüksek saptandı ($p:0,004$, $p:0,027$). Gestasyon haftası tedaviye dirençli grupta istatistiksel anlamlı daha düşük gözlendi ($p:0,002$). Klinik veriler açısından karşılaştırıldığında ise bronkopulmoner displazi (BPD) insidansı, invaziv, noninvaziv, toplam solunum desteği ve yatış süresi medikal tedavi dirençli grupta daha yüksek saptandı (sırasıyla $p:0.01$, $p:0.03$, $p:0.037$,

p:0.012, p:0.014). EKO verileri açısından karşılaştırıldığında duktus çap genişliği ve PDA çap indeksi tedavi dirençli grupta istatistiksel anlamlı daha yüksek tespit edildi (p:0,030, p:0.008). Tedavi başlangıç zamanları, kullanılan ajan ve kullanılan ajanın uygulama yöntemi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Hastalar hem tedavi direnci hem de cerrahi ligasyon ihtiyacı açısından laboratuvar verileri karşılaştırılarak değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde; GH, koryoamniyonit, EMR, PDA çap genişliği, PDA çap indeksi, ilk üç günlük idrar çıkışı ortalamasının medikal tedavi direncini etkileyen değişkenler olduğu görüldü. Bunlar arasında GH (OR 0.76 95% CI 0.58- 0.99, p:0.048) ve PDA çap genişliği (OR 3.55 95% CI 1.26- 10.01, p:0.016) çok değişkenli regresyon analizinde medikal tedavi direnci ile ilişkili bağımsız faktörler olarak saptandı.

Sonuç: Olgularda literatür ile benzer oranda ilk kür tedavi ile %34 oranında tedaviye yanısızlık saptandı. Tedavi yanıtını etkileyen en önemli faktörlerin PDA çap genişliği ve GH olduğu gözlemlendi. Ayrıca antenatal dönemde annelerde koryoamniyonit ve EMR varlığı da tedavi yanıtını etkileyen diğer faktörler olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Prematüre, Patent duktus arteriyozus, Koryoamniyonit, Erken membran rüptürü, Bronkopulmoner displazi

ABSTRACT

Introduction and Aim: Ductus arteriosus (DA) is the vascular connection between the main pulmonary artery and the aorta during the fetal period which carries blood away from the pulmonary bed. Patent ductus arteriosus (PDA) is when the DA remains open for longer than expected after birth. PDA is the most common cardiovascular condition affecting premature newborns. In order to prevent complications of PDA, it is estimated that 10-34% of babies born before the 32 weeks of gestation and 61% of babies born before the 28 weeks of gestation receive medical and/or surgical treatment. In some newborns who receive medical treatment for PDA, ductal patency may continue despite treatment. Although there are few studies on the factors that cause resistance to medical treatment of PDA in newborns, gestational age (GA), birth weight, and PDA diameter size are generally the prominent factors. This study aimed to examine the PDA closure rate and the factors affecting medical treatment resistancy in severely preterm patients with a single course of medical treatment.

Materials and Methods: Our study, which we planned as a single-center retrospective descriptive cross-sectional study, was carried out through the file records of severely premature babies under 32 GA and their mothers who were followed up at Akdeniz University Hospital between May 2017 and May 2022. The study group was divided into two groups: treatment-responsive group and treatment-resistant group. The groups were compared in terms of demographic, clinical, laboratory and echocardiographic (ECHO) data. Parameters that showed significant differences in univariate analysis were evaluated by multivariate logistic regression analysis.

Results: The cases average GA was determined as 27.1 ± 2.24 , and the average birth weight was determined as 1026 ± 338 g. Histological chorioamnionitis was detected in 20 (24.3%) of the cases mothers' placenta, in the antenatal period clinical chorioamnionitis was detected in 2 (2.4%), and premature rupture of membranes (PROM) was detected in 16 (19.5%) mothers of the cases. The first course of PDA closure treatment was applied to all patients included in the study and closure was observed in 55 (66%) of the patients with a single course of treatment. When compared in terms of demographic data, the presence of chorioamnionitis and PROM history was found to be significantly higher in the treatment-resistant group ($p:0.004$, $p:0.027$). GA was observed to be significantly lower in the treatment-resistant group ($p:0.002$).

When compared in terms of clinical data, the incidence of bronchopulmonary dysplasia (BPD), invasive, noninvasive, total respiratory support durations and length of hospital stay were found to be higher in the medical treatment-resistant group ($p:0.01$, $p:0.03$, $p:0.037$, $p:0.012$, $p:0.014$ respectively). When compared in terms of ECHO findings, duct diameter width and PDA diameter index were found to be significantly higher in the treatment-resistant group ($p:0.030$, $p:0.008$). When comparing the treatment start times, the medical agent used and the application method of the agents no statistically significant difference was detected between the groups. When the patients were evaluated by comparing laboratory findings in terms of both treatment resistance and the need for surgical ligation, no statistically significant difference was detected. In univariate logistic regression analysis it was observed that the GA, chorioamnionitis, PROM, PDA diameter width, PDA diameter index, and the average of the first 3-day urine output were variables affecting the resistance to medical treatment. Among these, GA (OR 0.76 95% CI 0.58- 0.99, $p:0.048$) and PDA diameter width (OR 3.55 95% CI 1.26- 10.01, $p:0.016$) were determined as independent factors associated with medical treatment resistance in multivariate logistic regression analysis.

Conclusion: Non-responsiveness to treatment was detected in 34% of the cases with the first course of treatment, which is similar to the literature. It was found that the most important factors affecting treatment response were PDA diameter width and GA. Other factors affecting treatment response were the presence of chorioamnionitis and the presence of PROM.

Keywords: Prematurity, Gestational age, Ductus arteriosus, Patent ductus arteriosus, Chorioamnionitis, Early rupture of membranes, Bronchopulmonary dysplasia

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Neonatoloji ve obstetrideki gelişmeler ile son yıllarda çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerin doğum ve sağ kalım oranları giderek artmaktadır. Bu nedenle ağır preterm bebeklere özgü sorunlar da artmaktadır (1).

Fetal dolaşımında önemli görevi olan duktus arteriozusun (DA) zamanında kapanmaması da bu sorunlardan biridir. DA, fetal dönemde ana pulmoner arter ile aort arasındaki kanı pulmoner yataktan uzaklaştıran vasküler bağlantıdır. Doğumdan sonra DA'da önce fizyolojik kapanma sonrasında ise anatomik kapanma beklenir. Patent duktus arteriozus (PDA) ise ana pulmoner arter ile inen aorta arasında yer alan DA'un doğumdan sonra beklenen süreden daha uzun süre açık kalmasıdır (2).

Patent duktus arteriozus, preterm yenidoğanları etkileyen en yaygın kardiyovasküler durumdur ve prevalansı doğumdaki gebelik yaşı ile ters orantılıdır. PDA'nın komplikasyonları olan hipotansiyon, bronkopulmoner displazi (BPD), pulmoner kanama, nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama (İVK) ve mortalitenin önlenmesi amacıyla, 32. gestasyon haftasından önce doğan bebeklerin %10-34'üne ve 28. gestasyon haftasından önce doğan bebeklerin %61'ine duktal kapanma için tıbbi veya cerrahi tedavi (veya her ikisi) uygulandığı belirtilmektedir (3).

PDA tanısıyla medikal tedavi uygulanan bazı yenidoğanlarda duktus açıklığı tedaviye rağmen devam edebilmekte ve hatta cerrahi ligasyon gerekebilmektedir. Prematüre bebeklerde gecikmiş duktus kapanmasından sorumlu en önemli faktörün prostaglandinler olduğu iyi bilinmektedir (4). Gecikmiş duktus kapanmasıyla ilişkili çoğu perinatal/neonatal faktörler prostaglandin üretimi, metabolizması ve/veya etkinliğinin farklı yönlerini etkilemektedir (5). Bazı çalışmalarda gestasyon haftası (GH) (6, 7), antenatal steroidler (4), perinatal enfeksiyon varlığı (8, 9), B tipi natriüretik peptid (BNP) düzeyi (10), duktal çap genişliği (11, 12) ve genetik faktörlerin (etnisite) (13) terapötik yanıtı etkileyebildiği belirtilmiştir (14). Kullanılan ajanın da kapanma üzerine etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (3). Güncel olarak vital bulgular ve perkütanöz oksijen satürasyonu gibi

daha basit, invaziv olmayan belirteçler, potansiyel prediktör rolleri nedeniyle daha fazla ilgi çekmektedir ancak çok merkezli daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır (15-17).

Çalışmamızdaki birincil amaç ağır pretermelerde tek kür tedavi ile kapanmayan ve medikal tedaviye dirençli PDA olarak tanımlanan hastaların oranını ve tedavi direncini etkileyen faktörleri belirlemektir. İkincil amaç ise PDA tanısı ile izlenen ve medikal tedavi uygulanan tüm hastalarda tedavi zamanlamasının ve seçilen medikal ajanın tek kür tedavi ile kapanma üzerine etkisini değerlendirmektir.

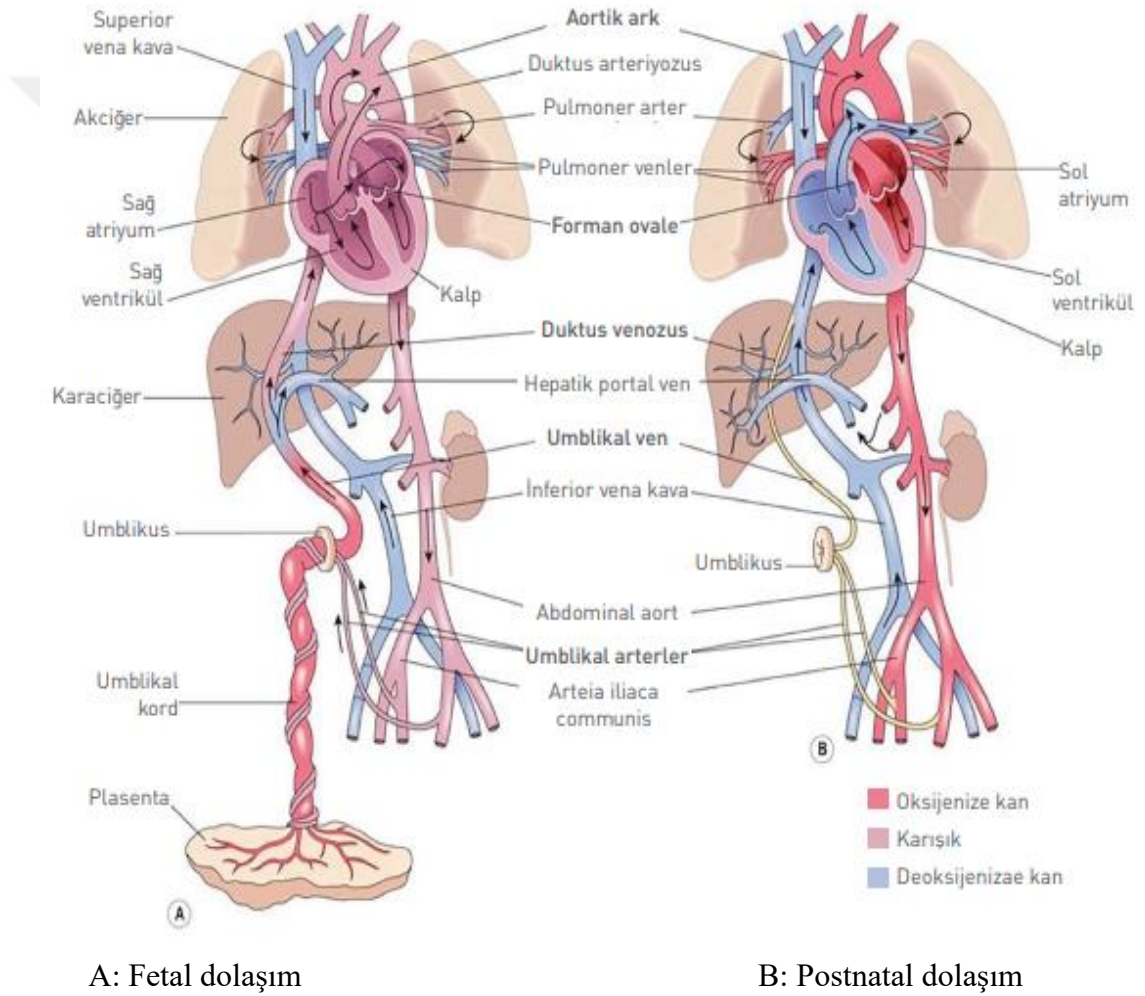
Bu amaçlarla Mayıs 2017- Mayıs 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım ünitesinde (AÜH YYBÜ) takip edilen 32. GH ve/veya 1500 gr altında doğan, PDA tedavisi uygulanan ve demografik verileri, klinik bilgileri, laboratuvar, görüntüleme, tedavi ve takip sonuçları hasta dosyalarından ulaşılan hastalar çalışmaya alınarak tedavi yanıtları retrospektif olarak incelendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Duktus Arteriozus

2.1.1. Duktus Arteriozus Anatomisi, Histolojisi

Duktus arteriozus, ana pulmoner arter (PA) ile aort arasındaki kanı pulmoner yataktan uzaklaştıran fetal vasküler bağlantıdır. Doğumdan sonra öncelikle fonksiyonel kapanma, sonrasında anatomik kapanma gerçekleşir (18).



Şekil 1. Fetal Dönemde Duktus Arteriozusun Yapısı ve Neonatal Sirkülasyon

Tüm memeli fetuslarında bulunan DA histolojik olarak muskuler bir arterdir ve yapısı komşu olduğu aorta ve PA'dan farklıdır. Duvar kalınlıkları benzer olmasına

karşılık, media tabakası DA'da düz kastan, aorta ve PA'da ise elastik liflerden oluşmaktır. DA'da intimal tabakanın etrafında belirgin bir kas tabakası vardır. Kas tabakası iç kısımda uzunlamasına; dış kısımda ise dairesel yerleşmiştir. Elastik laminada mukusla dolu yapılar izlenir. Subendotelyal bölgede küçük, ince duvarlı damarlar vardır (1).

Düz kasların konstriksiyonu duktus arteriosusun daralması ve kısılmasına neden olur. DA ilk olarak tübüler yapıdadır ancak kapanma PA ucundan başladığı için patent kalırsa tipik konik şeklini alır.

2.1.2. Fetal ve Geçici Duktal Dolaşım

Duktus arteriozus, fetal yaşamda normal bir oluşumdur. Gebeliğin altıncı haftasından itibaren sağ ventrikül yükünün çoğunu taşıyabilecek kadar gelişmiştir. Fetal yaşamda, sağ ventrikül toplam kalp debisinin yaklaşık %60' ını oluşturur. Pulmoner vasküler rezistans (PVR) yüksek, sistemik vasküler rezistans (SVR) ise düşüktür. Sağ ventrikülden çıkan kanın çoğu DA aracılığıyla inen aorta ve oradan da plasentaya geçer (2).

Doğumdan sonra, artan oksijenizasyon pulmoner vazodilatasyon ile PVR'de düşüşe neden olur. Plasentanın çıkarılmasıyla da SVR'de yükselme gözlenir. Tüm bunlar, DA'da sağdan sola olan kan akışının, soldan sağa dönmesine neden olur.

2.1.3 Duktus Arteriozusu Fetal Yaşamda Açık Tutan Faktörler

Fetal yaşamda DA dokusu tarafından prostaglandin E1 (PGE1), PG E2 ve PGI2 üretilir ve vazodilatör etki gösterirler. Gebe hayvanlara verilen PG sentez inhibitörleri ile DA'un konstrükte olduğunun ve bu konstrüksiyonun PGE1 infüzyonu ile geri döndüğünün gösterilmiş olması, fetal yaşamda PG'lerin DA açıklığını aktif olarak sağladıklarının kanıtıdır. PG'ler etkilerini prostanoid reseptörleri üzerinden gösterirler. Fetal yaşamda bu reseptörlerden en önemlisi DA düz kas hücrelerinde yoğun olarak eksprese edilen prostaglandin EP4 reseptörüdür. Fetal yaşamda DA'nın erken kapanması (kendiliğinden ya da annenin non-steroidal anti-inflamatuar ajan kullanmasına bağlı) sağ kap yetmezliğiyle sonlanır (2).

Nitrik oksit (NO) duktus arteriozusda vazodilatör etki yapar. Fetal dönemde PGE2 ve NO birbiriyle ters ilişkili olarak artıp-azalır. Prostaglandinler inhibe olduğunda NO sentetaz 3 aktive olur; PG'ler aktive olduğunda ise gen daha yavaş çalışarak NO düzeyleri düşer. Böylelikle DA'daki vazodilatör etki dengelenmiş olur.

Fetal yaşamda DA'nın maruz kaldığı parsiyel arteriyel oksijen basınç (PaO2) düzeyi 18-28 mmHg'dır. Bu düşük PaO2 düzeyleri de DA'nın açık kalmasında önemli bir etkidir.

2.1.4. Duktus Arteriozusun Kapanması

Doğum esnasında sistemik arteriyel oksijen basıncındaki artış ve dolaşımdaki PGE2 düzeylerindeki azalma duktal konstrüksiyonu tetikler. Endotelin 1 indüksiyonu, izoprostan üretimi ve oksijene duyarlı K kanallarının inhibisyonu gibi aktif duktal konstrüksiyonda rol oynayan birçok faktör bulunmaktadır. Doğumdan sonra dolaşımdaki PGE2 seviyeleri; plasentanın çıkarılmasını takiben azalan üretim, dolaşımdaki prostaglandin dehidrojenaz seviyelerindeki artışa bağlı artan PGE2 yıkımı nedeniyle düşer. PGE2'nin güçlü vazodilatör etkisinin ortadan kalkması, PGE2 reseptörü (EP4) tarafından algılanır ve duktusun konstrüksiyonuna neden olur (2).

DA'nın daralması genellikle doğumdan sonra 10-15 saat içinde fonksiyonel hemodinamik kapanma ile sonuçlanır. Kapanma; anatomik olarak DA'nın pulmoner ucunda başlar, aort ucuna doğru ilerler ve genellikle iki ila üç haftalıkken tamamlanır. İlk daralmayı takiben, bir dizi histolojik değişiklik, duktusun obliterasyonuna ve ligamentum arteriozuma dönüşmesini sağlar.

Term bebeklerde DA sorunsuz bir şekilde kapanırken ağır pretermelerde yapısal özellikleri nedeni ile kapanamayabilir. Bunun nedeni ağır pretermelerde DA'nın PG'ler, 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 ortamın oluşmamasıdır (2).

Duktus arteriozus, prematüre bebeklerin çoğunda kendiliğinden kapanır. DA, 1000 gr üzeri doğan bebeklerin %67'sinde ilk yedi günde, %94'ünde ise taburculuktan önce kendiliğinden kapanır. Ancak 1000 gram altında doğan bebeklerin ise %34'ünde DA ilk yedi günde kendiliğinden kapanmaktadır (Tablo 1) (19).

Tablo 1. Duktus arteriozusun kendiliğinden kapanma oranları ¹⁹

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

2.1.5. Kapanmış Duktus Arteriozusun Yeniden Açılması (Reopening)

Termlerde DA'nın konstrüksiyonu ardından meydana gelen histolojik değişiklikler, yeniden açılmayı engellemektedir. Ancak, prematürelerde DA kendiliğinden ya da farmakolojik tedaviyle kapandıktan sonra, tekrar açılabilir. Yeniden açılma oranlarına bakılan bir çalışmada indometazin tedavisi ile PDA'sı kapanan bebeklerin %21'inde yeniden açılma meydana geldiği ve bu durumun daha çok GH'sı düşük bebeklerde görüldüğü saptanmıştır. Yirmi yedi GH'dan küçük <27.GH olanlarda yeniden açılma oranı %37 iken, 27-33.GH arası doğanlarda bu oran %11'dir. Sonuç olarak GH daha küçük pretermelerde DA'nın konstrüksiyona neden olan iskemik hasara karşı daha dirençli olduğu belirtilmiştir (20).

2.2. Patent Duktus Arteriozus

2.2.1. PDA Tanımı ve Pretermlerdeki Sıklığı

Duktus arteriozusun hayatın ilk 72 saatinden sonra henüz kapanmamış olması PDA olarak tanımlanır. PDA preterm bebeklerde en sık karşılaşılan kardiyovasküler durumdur. Gestasyonel hafta azaldıkça PDA riski artmaktadır. Miad bebeklerde PDA insidansı 2000 doğumda bir civarındadır. Tüm konjenital kalp hastalıklarının %5-10'unu oluşturur. Kadın erkek oranı yaklaşık 2:1'dir. ÇDDA bebeklerin yaklaşık 1/3'ünde PDA bulunduğu kabul edilmektedir (21). Pretermelerde yapılan çalışmalarda oranlar %29 ila %80 arasında değişir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada PDA sıklığına bakıldığında; <28 hafta pretermelerde %60-70, >32 hafta pretermelerde: %20, <1000 gr bebeklerde %40-55, <1500 gr bebeklerde %30 olarak saptanmıştır (21).

GH >28 olan bebeklerde duktus arteriozus genellikle hayatın ilk haftasında spontan kapanırken 28.GH'sından önce doğan preterm infantların %50-70'inde PDA, yaşamın ilk haftasının sonunda devam etmektedir. Bunu destekler nitelikte Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada GH ve spontan kapanma arasında doğrudan bir ilişki olduğu, 23. GH'nın üzerindeki her hafta için spontan kapanma olasılığının 1,5 kat arttığı saptanmıştır (22).

2.2.2. Preterm Bebeklerde PDA İçin Risk Faktörleri

PDA için bilinen en önemli iki risk faktörü erken GH ve düşük doğum ağırlığıdır. Perinatal asfiksi ve yüksek rakımda doğma da PDA ile ilişkilendirilmiştir (1).

Kortikosteroidler duktus arteriozus dokusunun özellikle oksijene duyarlılığında rol oynar. Antenatal kortikosteroid uygulanmamış ve/veya respiratuar distress sendromu (RDS) tanısıyla surfaktan uygulanmış bebeklerde spontan kapanma oranı daha azdır. Antenatal kortikosteroid uygulanmamış preterm bebekler PDA açısından riskli kabul edilirler (23).

Sepsis hem PDA'nın spontan kapanmasını geciktirir hem farmakolojik tedaviye verilen cevabı azaltır. Ayrıca kapanmış PDA'nın yeniden açılmasına neden olabilir (24).

YYBÜ ünitelerinde kullanılan birçok ilaç PG sentezini etkileyerek DA'nın açık kalmasına neden olabilir. Bunların en iyi bilineni ve en sık kullanılanı furosemiddir. NO ise DA dokusunda direkt vazodilatör etki yapar. Fetal yaşamda, DA'nın açıklığının devamında, NO'nun vazodilatör etkileri, postnatal döneme oranla çok daha belirgindir. Nitrogliserin ve nitroprusid NO donörü olarak pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılır, potansiyel olarak PDA riskini artırma riskleri olsa da klinikte bu tedavilerin uygulandığı yenidoğanlarda PDA sıklığında artış bildirilmemektedir (25).

DA'nın açıklığının devam etmesinde enfeksiyonun rolü de incelenmiştir. Enfeksiyon, indüklenebilir nitrik oksit sentetaz (iNOS) ve siklooksijenaz (COX)-2 üretimini tetikleyebilir. Bu da normal koşullar altında eksprese edilen NOS ve COX-1'in yanı sıra vazodilatör PG'lerin üretiminin artmasına neden olur (26, 27). Kim ve ark. yaptığı çalışmada intrauterin enfeksiyonu olan bebeklerde, intrauterin enfeksiyonu olmayanlara göre umbilikal arterde COX-1 ekspresyonunun arttığını göstermişler. Bu nedenle, koryoamniyonitli anneden doğan bir bebekte, artan NO ve vazodilatör PG'lere bağlı duktus arteriyozus kalıcı olabileceğini belirtmişler (28). Koryoamniyonit gibi doğum öncesi enfeksiyonların yanı sıra doğum sonrası enfeksiyonlar da PDA ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. González ve ark. yaptığı çalışmada postnatal enfeksiyonu olan bebeklerde, başarısız PDA kapanması, PDA nüksü ve artan PG (6-ketoprostaglandin F1 α [6-keto PGF1 α]) ve tümör nekroz faktör alfa düzeylerinin yüksek saptandığını bildirmiştir (24).

PDA ile koryoamniyonit ilişkisini inceleyen, 17.000'den fazla yenidoğanı kapsayan 23 çalışmanın meta-analizinde, koryoamniyonitin PDA riskini 1.43 kat arttırdığı saptanmıştır. Subgrup analizinde, klinik koryoamniyonit PDA ile ilişkili bulunmazken (OR: 1.28; 95% CI 1.00, 1.64, 1.790; p=0.05), histolojik koryoamniyonit (OR: 1.54; 95% CI 1.10, 2.15; p=0.01) ve hem klinik hem de histolojik bulgularla tanımlanan koryoamniyonitin (OR: 1.75; 95% CI 1.07, 2.86; p=0.03) PDA ile önemli ilişkisi olduğu gösterilmiştir (29). Güney Kore'de yapılan

başka bir çalışmada ise <30 GH ve <1000 gram doğum öyküsü olan PDA nedeniyle indometazin tedavisi uygulanan 78 preterm yenidoğan prospektif incelenmiştir. İntrauterin inflamasyonun bağımsız değişken olarak, siklooksijenaz inhibitörleri ile PDA tedavisine verilen cevabı 3.8 kat azalttığı belirtilmiş (28).

İntrauterin büyüme geriliği (IUGR) varlığı da PDA açısından risk faktörü olup gestasyonel yaşına göre düşük doğum ağırlıklı (SGA) bebeklerde EKO ile taramanın daha erken yapılması önerilmektedir. Plasental yetmezliğe bağlı olarak pulmoner kan akımının artması ve duktal çalma bulguları SGA olan bebeklerde daha erken ortaya çıkmaktadır (30).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda DA dokusunda 4.000'den fazla genin eksprese edildiği ve DA dokusunun kendi genetik ekspresyon profiline sahip olduğu belirtilmektedir. Özellikle iyon kanallarını kontrol eden genler son derece aktif ve DA'nın konstrüksiyon ya da dilatasyonunda rol alırlar (31).

Prematürelerde PDA riskini arttırdığı bilinen ya da düşünülen faktörler Tablo 2'de verilmiştir (1).

Tablo 2. Prematüre Bebeklerde Patent Duktus Arteriozus Gelişimi İçin Risk Faktörleri

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

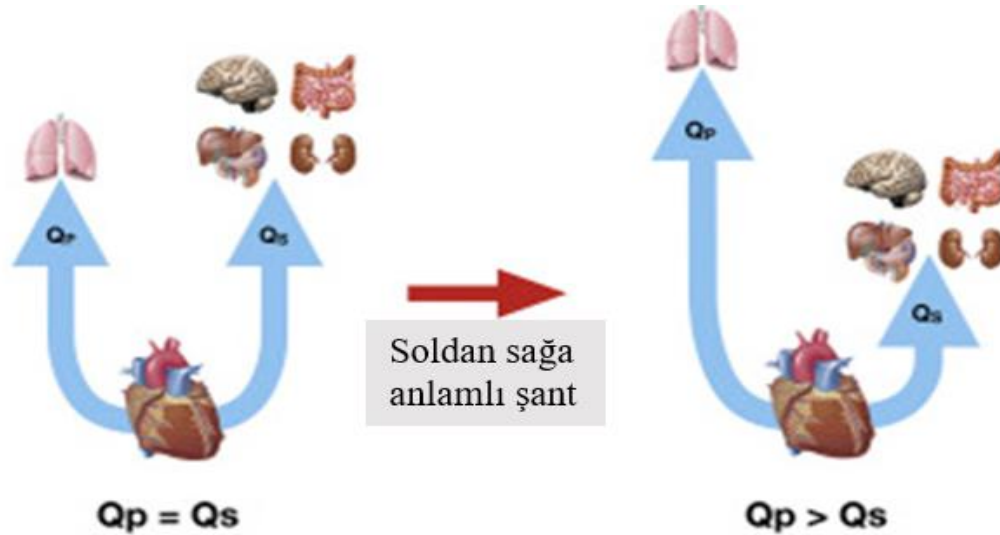
2.2.3. PDA'nın Pretermelerde Yaratacağı Patofizyolojik Değişiklikler

2.2.3.1. Patent Duktus Arteriozus ve Soldan Sağa Şant

Fetal yaşamda SVR düşük, PVR yüksek olduğu için DA'da akım sağdan sola doğrudur. İlk nefes ve akciğerlerin havalanması ile PVR düşüp SVR yükselmesi ile şantın yönü soldan sağa döner.

PDA'nın hemodinamik etkisi soldan sağa olan şantın büyüklüğüne bağlıdır. Doğumdan sonra sistemik SVR'deki artış ve PVR'deki düşüş soldan sağa şant ile sonuçlanır. Duktustan soldan sağa şant olması pulmoner aşırı dolaşıma ve sol ventrikül aşırı yüklenmesine neden olur (1).

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). PDA'nın pretermeler için önemli morbiditeler olan İVK, NEK, oligüri, renal iskemi, pulmoner ödem, pulmoner kanama, pulmoner hipertansiyon, artmış ventilasyon destek ihtiyacı ve BPD'ye neden olmaktadır (18).



Şekil 2. Duktal Çalma ve Neden Olduğu Morbiditeler

Pulmoner dolaşımın artışı nedeniyle oluşabilen pulmoner hipertansiyon, pulmoner damarlarda ilerleyici morfolojik değişikliklere sebep olur. Bunlar; arteriolar medial

hipertrofi, intimal pulmoner arteriollerin ve kılcal damarların proliferasyonu ve nihayetinde obliterasyonu ve PVR'nin artmasıdır. Soldan sağa olan şantın sebep olduğu pulmoner hipertansiyon, Eisenmenger sendromu olarak adlandırılır. PVR, SVR'yi aştığında duktal şant tersine döner ve sağdan sola olur (2).

2.2.4. PDA'da Klinik Bulgular

PDA'nın klinik bulguları kendine özgü değildir ve şant büyüklüğüne bağlıdır. Pulmoner sirkülasyonda artış ve sol kalp yüklenme bulguları genellikle postnatal ilk 2-3 gün içerisinde gelişir. Surfaktan uygulanan bebeklerde akciğer fonksiyonunda iyileşme ile PVR azalır bunun sonucunda soldan sağa şant artar ve sol kalp yüklenme bulguları daha erken gelişebilir. Pulmoner arteriyel basınç düşüşü ile postnatal 2. haftadan sonra kalp yetmezliği gelişebilir (2).

Artmış pulmoner dolaşım belirtileri; takipne, apne, CO₂ retansiyonu, Mekanik ventilasyon dahil solunum desteği ihtiyacında artma, posteroranterior akciğer grafisinde pulmoner vasküler görünümde artış ve/veya ödem ve sol ventrikül aşırı yüklenmesi belirtisi olarak posteroranterior akciğer grafisinde genişlemiş kalp görünümü olarak kliniğe yansiyabilir (2).

Sistemik dolaşım bulguları ise sıçrayıcı nabız, nabız basıncının (NB)> 25 mmHg artması, diastolik kan basıncında (DKB) düşme olması ve sistemik perfüzyondaki azalmaya bağlı asidoz ve oligüri şeklinde kliniğe yansiyabilir.

Özellikle PDA'sı olan prematüre bebeklerde soldan sağa şant nedeniyle postduktal kan akışı azalır. Duktal çalma, oksijen dağıtımının azalmasına ve hayati organların perfüzyonunda azalmaya neden olur. Tüm bunların sonucu olarak; İVK, NEK, fokal intestinal perforasyon ve BPD riski artar (18).

PDA'da üfürüm, 24-72. saatler arasında duyulmaya başlar. En iyi sol infraklaviküler bölgede ve üst sol sternal sınırda duyulur, sistolik karakterde ve yüksek frekanslı ikinci kalp sesinin sonundan diyastole kadar uzayabilir. Ancak tüm PDA'sı olan hastalarda üfürüm duyulmayabilir. Üfürüme dayanarak PDA yönetmek klinisyenleri yanıltabilir. Bu sebeple PDA riski yüksek olan pretermelerde EKO geciktirilmemelidir.

2.2.5. PDA'da Tanımlar

Klinik-belirgin PDA, PDA ile uyumlu üfürüm, prekordiyal vuruda/periferik nabızlarda belirginleşme gibi fizik muayene bulguları ve mümkünse EKO ile gösterilmiş PDA olması durumudur.

Semptomatik PDA, mekanik ventilatörden ayrılmada güçlük, solunumsal parametrelerde ve mekanik ventilatör ayarlarında kötüleşme, inatçı apne atakları, pulmoner kanama, hipotansiyon gibi hastanın klinik durumunu etkileyen PDA olması durumudur.

Hemodinamik açıdan anlamlı PDA (HAPDA), hasta 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. Hemodinamik açıdan anlamlı PDA'yı tanımlamanın amacı geniş PDA'ların pulmoner kanama, İVK, ölüm gibi ciddi morbiditeleri önlemek için klinisyene PDA'yı kapatma planı için fikir vermektir (32).

2.2.6. PDA Tanı Yöntemleri

2.2.6.1. Ekokardiyografi ve Doppler

PDA tanısında altın standart olarak kullanılır. PDA'yı direk olarak görüntüleyebildiğinden, şant büyüklüğü ve bu durumun bebek için klinik önemi olup olmadığı hakkında objektif bilgi verir. EKO ile PDA'nın hemodinamik açıdan anlamlı olup olmadığını gösteren duyarlı ve spesifik tek bir parametre yoktur. Bu sebeple birçok parametre değerlendirilerek HAPDA olup olmadığına karar verilir. HAPDA'yı değerlendirmede genellikle kullanılan parametreler şunlardır:

- PDA çap genişliği: HAPDA için çapın ≥ 1.5 mm olması anlamlı kabul edilir(32).
- Pulsatil akım: Sağdan sola akım izlenmez. Soldan sağa olan şant pulsatil ve tepe akım hızı yaklaşık 1.5 metre/saniyedir. Genellikle yaşamın 2-3. günlerinde saptanır. HAPDA'sı olmayan hastalarda izlenmediğinden, tedaviye karar vermede kullanılan bir kriterdir (33).

- Sol atrium:Aort kökü oranı (La:Ao): Parasternal uzun aksdan değerlendirme yapıldığında LA: Ao oranının >1.4 olması sol atriumdaki genişlemeyi ve HAPDA'yı göstermekte kullanılan bir kriterdir(32).
- İnen aortadan pulse wave Doppler'le retrograd diastolik akımın olup olmadığının saptanması da HAPDA için önemli göstergedir(34).
- PDA/Sol pulmoner arter (SPA) oranı: 2D EKO ile ana PA bifurkasyonundan ölçülür. HAPDA varlığında genellikle >0.5'tir
- Bifazik akımda R-L şant azalmış ve L-R şant artmış olarak görülen akım (büyüyen akım paterni)

2.2.6.2. Akciğer Grafisi ve Elektrokardiyografi (EKG)

HAPDA'da EKG'de sol ventrikül hipertrofisi ve sol atriyal genişleme bulguları izlenebilir ancak PDA tanısında çok yardımcı değildir.

Akciğer grafisinde ise sol atriyum ve sol ventrikül genişleme bulguları, kardiomegali ve pulmoner ödem bulguları saptanabilir.

2.2.6.3. Biyobelirteçler

Biyobelirteçler prematüre PDA'sında 3 şekilde kullanılabilir (35):

- EKO olanağı olmadığı durumda tanı için
- Tedavi kararını kesinleştirmek için EKO ile birlikte
- Tedaviye yanıtı değerlendirmede

PDA tanı ve tedavi yönetiminde kullanılan biyobelirteçler şunlardır:

- Beyin natriüretik peptid (BNP)
- Atrial natriüretik peptid (ANP)
- Amino-terminal pro-B-tip natriüretik peptid (NTproBNP)
- Nötrofil jelatinaz-ilişkili Lipokalin (NGAL)
- Kalp Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (Heart Fatty Acid Binding Protein, H-FABP)

2.2.6.4. Near Infrared Spectroscopy (NIRS)

PDA, genel olarak kan basıncında, özellikle diastolik basınçta azalmayla karakterizedir. NIRS, PDA'ın beyin kan akımı üzerindeki etkilerini değerlendirmede kullanılabilir. Dezavantajı yalnızca tek bir organ hakkında fikir vermesi ve uzun monitörizasyon süresidir (36).

2.2.6.5. Perfüzyon İndeksi (PI)

Organ perfüzyonunu gösterir. HAPDA nedeniyle PI'da düşme beklense de hiperdinamik sirkülasyon nedeniyle ilk 24 saat ve sonrasında yüksek PI değerleri gözlenebilir. Özellikle hayatın 37. saatinden sonra PI'daki bu artış HAPDA olgularında daha anlamlıdır (37).

2.2.6.5 Trombosit Sayısı

Otuz bir çalışma ve 7638 yenidoğanın dahil edildiği bir meta-analizde trombosit sayısı $<150 \times 10^9 / l$ saptanan pretermelerde HAPDA riskinin 1.33 kat, $<100 \times 10^9 / l$ saptananlarda ise 1.39 kat arttığı ancak $<50 \times 10^9 / l$ olanlarda ise anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir. Trombosit kitle indeksi (PMI) ve trombosit dağılım genişliği (PDW) gibi diğer trombosit parametrelerinin de HAPDA riskiyle ilişkili olduğu ancak ortalama trombosit hacmi (MPV) ve PDA arasında ilişkinin olmadığı bulunmuştur. Tüm bu bulgulara rağmen trombosit sayısının direkt duktusun kapanmasını etkilemekten çok, hastanın genel yapısal olgunluk ve sağlamlığını gösterdiği ve bu sebeple PDA ile indirekt bir ilişkisi olduğu belirtilmiştir (38).

2.2.7. Pretermelerde PDA Taraması

Türk Neonatoloji Derneği'nin 2016 kılavuz önerilerine göre (1) ;

- <28 GH veya <1000 gr ve RDS nedeni ile mekanik ventilatörde izlenen yüksek riskli bebeklerde, ilk 24-72 saatte
- >28 GH veya >1000 gr ve ventilatör desteği alan bebeklerde, klinik ve solunum bulguları duktal şantı düşündürüyorsa EKO önerilir.

2.2.8. Preterm Bebeklerde PDA'nın Tedavisi

Preterm bebeklerde PDA'nın yönetimi 3 farklı yaklaşımı içerir:

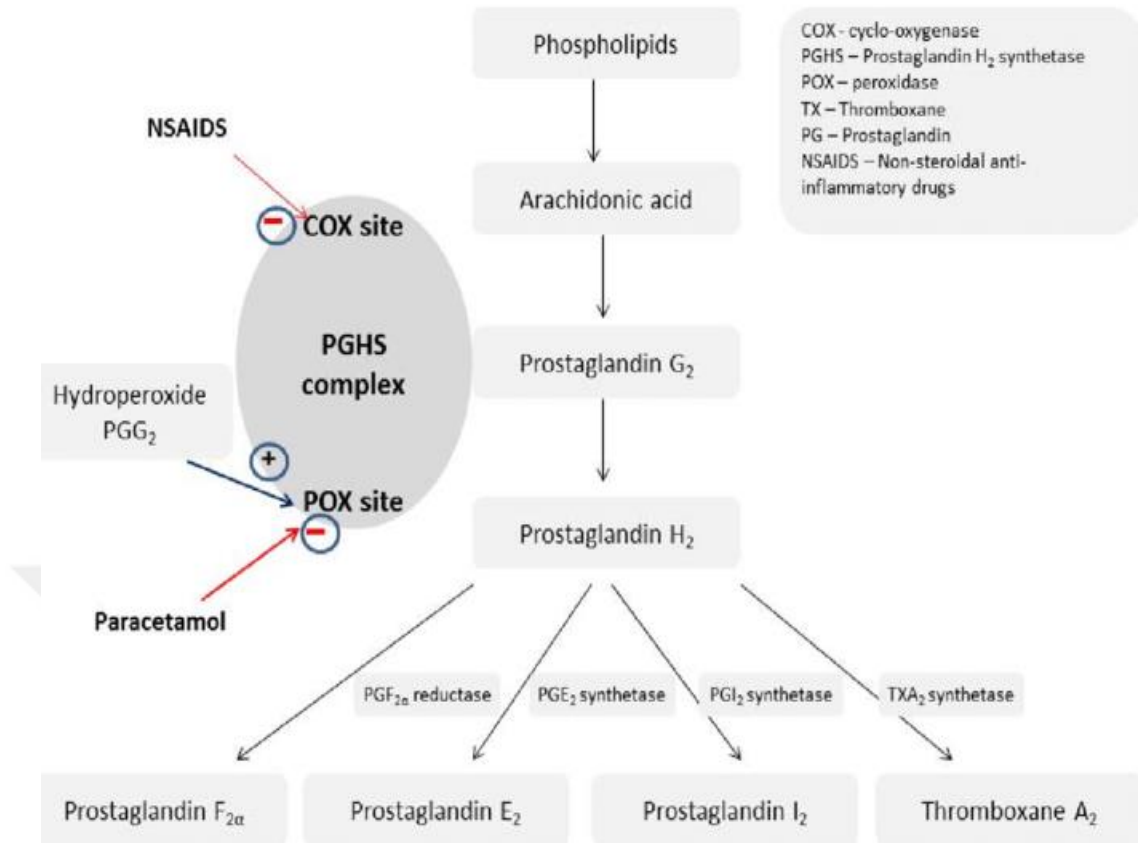
- Konservatif tedavi
- Medikal tedavi (COX inhibitörleri)
- Cerrahi ligasyon/Transkateter işlem

2.2.8.1.Konservatif Tedavi

- Optimal çevre sıcaklığının sağlanması
- Yeterli oksijenizasyonun (SaO₂ %90-95) sağlanması
- Artmış pozitif ekspiratuar sonu basıncı ve kısa inspirasyon zamanı (0.35 sn) sağlanması
- Hematokrit'in %35-40'da tutulması
- Pulmoner ödem gelişmesi ve mekanik ventilatör desteğinde artma ihtiyacı olması durumunda diüretik (tiyazid, loop diüretiği değil) desteği verilmesi
- Optimal sıvı desteği (özellikle 110-130cc/kg/g) sağlanmasını içerir (39).

2.2.8.2. Farmakolojik Tedavi

Prostaglandin E2 duktal açıklığının devamını sağlar. COX inhibitörleri (indometazin, ibuprofen) COX 1 ve 2'yi inhibe ederek PG sentezini azaltarak duktusun konstrüksiyonu ve kapanmasını uyarırlar. Parasetamol ise non-selektif COX inhibitörüdür. Prostaglandin sentezinin peroksidaz (POX) komponentini inhibe eder (Şekil 3).



Şekil 3. PDA Tedavisinde Farmakolojik Tedavi Ajanlarının Etkisi

PDA'nın farmakolojik tedavi tercihleri klinikler ve dönemler arasında oldukça değişkenlik göstermektedir. Önceki dönemlerde çok sık kullanılan indometazin yan etkileri nedeniyle neredeyse kullanımdan kalkmış ve yapılan çoğu çalışmada önceleri rutin kullanılmayan parasetamolün, COX inhibitörleri kadar etkili ve güvenli olduğu tespit edilmiştir (40). İbuprofen ve parasetamol klinik pratikte kullanılan farmakolojik ajanlardır. Bu ajanlarla ilgili olarak genel bilgiler aşağıda paylaşılmıştır;

İbuprofen:

- İlk tercih olarak kullanılır.
- Başlangıç dozu 10 mg/kg/gün, sonra 24 saat ara 2 kez 5 mg/kg/gün uygulanır.
- Oral veya intravenöz yolla verilebilir.

- Daha düşük GH'sında yüksek doz (20 mg/kg, 10 mg/kg, 10 mg/kg) ibuprofenin PDA kapatılmasında daha etkin olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (41, 42).
- Yaşa uygun doz şeması ve optimal uygulama yaşı halen tartışmalıdır.

Parasetamol

- Non-selektif COX inhibitörüdür.
- PG sentezinin peroksidaz (POX) komponentini inhibe eder.
- İlk olarak, tedaviye rağmen kapanmayan veya COX inhibitörlerinin kontrendike olduğu bebeklerde kullanılmış, %90'nın üzerinde duktal kapanma gözlenmiştir.
- Ardından iki gözlemsel çalışmada, 60 mg/kg/gün, 2-7 gün intravenöz (IV) parasetamol ile %100 duktal kapanma oranı bildirilmiştir (43, 44).

İndometazin

- Son yıllarda yan etkilerinden dolayı kullanımı oldukça azalmıştır.

Yapılan çalışmalarda ibuprofen ve indometazin gibi COX inhibitörlerinin kullanımında takipte serum kreatinin düzeylerinde ve serum kan üre nitrojeninde (BUN) anlamlı bir artış, trombosit sayısında ve idrar çıkışında anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir (40). Bu nedenle COX inhibitörlerinin kullanımında dikkatli olunmalı ve belli durumlarda kullanımından kaçınılmalıdır.

COX inhibitörlerinin kontrendikasyonları;

- Kanıtlanmış ya da şüpheli sepsis
- Aktif kanama
- Trombositopeni ($<50.000/mm^3$) ve /veya koagülasyon bozukluğu
- Şüpheli ya da kesin NEK
- Renal yetmezlik, idrar çıkışı <0.6 ml/kg/saat ve/veya kreatinin $>1,6$ mg/dl
- Gastrointestinal/renal anomali
- Duktus bağımlı konjenital kalp hastalığı

2.2.8.3. Cerrahi Tedavi

- Bir veya iki kür farmakolojik tedaviye yanıt alınmadıysa veya COX inhibitörleri kontrendike ise kurtarıcı tedavi olarak cerrahi önerilir.
- Cerrahi ligasyon tercihi giderek azalmaktadır.
- Profilaktik olarak önerilmez (45, 46).

2.2.8.4. Transkateter Tedavi

- Duktusun kapatılması için en sık kullanılan cihazlardan olan Amplatzer duct occluder (ADO) (FDA tarafından onaylanmış) ile tam oklüzyon oranı, yapılan birçok çalışmada %90'nın üzerinde saptanmıştır (45, 47).
- Transkateter yol ile PDA'nın kapatılması term bebeklerde önerilir. Daha küçük bebeklerde ekstremité iskemisi ve kateterin malpozisyonu gibi komplikasyonlar görülebilir
- Preterm ve küçük çocuklarda kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (48).

PDA tedavisi klinikten kliniğe ve günden güne değişim göstermekte, günümüzde konservatif izlemin önemini ve başarısını ele alan birçok çalışma bulunmaktadır. Öyle ki sırasıyla 41.804 ve 720 hastayı kapsayan 12 kohort çalışması ve 4 randomize kontrolü çalışmayı içeren geniş çaplı bir meta-analizde konservatif tedavi herhangi bir PDA tedavisi ile karşılaştırıldığında, kohort çalışmalarında mortalite açısından anlamlı derecede daha yüksek risk ancak BPD, NEK, İVK, ROP için anlamlı derecede daha düşük risk ile ilişkilendirilmiştir. Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde ise konservatif tedavi ve aktif tedavi arasında sonuçlar açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (39). Medikal PDA kapama tedavilerinde de dönemsel farklılıklar belirgindir. Klinik pratikte ibuprofen hala ilk tercih olmakla birlikte parasetamolün kullanımı da oldukça yaygındır.

2.2.9. PDA Medikal Tedavi Direncine Neden Olan Faktörler

Medikal tedavi uygulanan yenidoğanlarda PDA açıklığı devam edebilmekte ve cerrahi kapatma ihtiyacı gelişebilmektedir. Medikal tedavi direncine neden olan faktörler ile ilgili yapılan çalışmalarda GH, doğum ağırlığı, PDA çapı genişliği, erken sepsis, koryoamniyonit ve erken membran rüptürü (EMR) varlığı en sık

gözlemlenen faktörler olarak öne çıkmaktadır. Güney Kore’de doğum ağırlığı <1500 gram ve klinik anlamlı PDA’sı olan 233 prematüre yenidoğan, retrospektif olarak PDA ligasyonu gerektiren (n:134) ve ligasyon gerektirmeden medikal tedavi ile duktusu kapatılan (n:99), iki gruba ayrılarak yapılan çalışmada histolojik koryoamniyonit, PDA boyutu, mekanik ventilatör veya oksijen ihtiyaç süresi, toplam parantral beslenme ve hastaneye yatış süresi ve PDA kapanmasındaki yaş PDA ligasyonu yapılan grupta ligasyon yapılmayan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır (49).

ABD’de retrospektif olarak yapılan başka bir kohortta tek kür asetaminofen ile tedavi edilen ≤ 30 haftalık doğan 66 prematüre yenidoğanın incelendiği çalışmada hastaların 28’inde (%42,4) asetaminofen sonrası PDA’nın kapandığı belirtilmiştir. Gestasyonel haftanın >26 hafta, doğum ağırlığının >750 g, PDA boyutunun $\leq 0,2$ cm olması ve önceden indometazin kullanımı olmaması ile kapanma başarısı ilişkilendirilmiştir. En güçlü prediktörlerin ise GH’nin >26 hafta ve PDA çap genişliğinin $\leq 0,2$ cm olduğu belirtilmiştir (50).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tek merkezli retrospektif tanımlayıcı kohort çalışması olarak planladığımız çalışma Mayıs 2017- Mayıs 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi hastanesinde doğan ya da dış merkezde doğup AÜH YYBÜ'ye kabulü yapılan 32.GH altı çok küçük prematüre bebeklerin ve annelerinin dosya kayıtları üzerinden gerçekleştirildi. Hasta verilerine ulaşmak için AÜH YYBÜ'nün hasta dosyaları ve hastanenin hasta bilgi sistemi (MIAMED) kayıtları incelendi. Bu tez çalışması, Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 20.07.2022 tarihinde yayınlanan 70904504/472 sayılı Kararnamesi ile etik kurul onayı alınarak yapıldı.

3.1. Çalışmanın Amacı

Birincil amaç ağır pretermelerde medikal tedaviye dirençli PDA oranı ve etkileyen faktörleri belirlemektir. İkincil amaç ise PDA tanısı ile izlenen ve medikal tedavi uygulanan tüm hastalarda tedavi zamanlamasının ve seçilen medikal ajanın tek kür tedavi ile kapanma üzerine etkisini değerlendirmektir.

3.2. Dahil edilme kriterleri

- < 32 GH ve/veya < 1500gr olan
- PDA (Ekokardiyografik olarak) tanısı ile medikal tedavi alan
- PDA tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografi verileri olan
- İzlemleri kliniğimizde tamamlanan prematürelerin dahil edilmesi planlandı.

3.3. Dışlama kriterleri

- Patent foramen ovale (PFO), atriyal septal defekt (ASD), ventriküler septal defekt (VSD) dışında konjenital kalp hastalığı varlığı
- Genetik sendrom varlığı
- Kanıtlanmış konjenital enfeksiyon (TORCH-S) varlığı
- Konservatif tedavi uygulanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.4. PDA Tedavi Stratejisi

Orta veya geniş PDA varlığı ve/veya HAPDA varlığında (PDA çap genişliği ≥ 1.5 mm, LA/AO oranı >1.4 veya inen aortada ters akım veya akım yokluğu veya geniş LV) ve/veya klinik bulgular PDA'yı destekliyorsa (kan gazında BE < -7 , artan respiratuvar destek ihtiyacı, hipotansiyon varlığı) duktus kapatma tedavisi uygulandı.

3.5. PDA Tedavisi

Klinik uygulamamızda profilaktik kapatma tedavisi uygulanmamaktadır.

Kontrendikasyon yokluğunda ilk tercih ibuprofen, kontrendikasyon varlığında ise parasetamol tercih edilmektedir. İndometazin kullanılmamaktadır.

- İbuprofen üç gün boyunca günde tek doz kümülatif doz 20 mg/kg olarak uygulandı.
- Parasetamol günde 4 dozda 60 mg/kg/gün 5-7 gün kullanıldı.
- İlk yedi günde tedavi edilen grup erken tedavi, yedinci günden sonra tedavi edilenler ise geç tedavi grubu olarak kabul edildi.
- Hastalara oral veya intravenöz tedavi uygulandı.

Çalışma grubu tedavi yanıtı grup ve tedavi dirençli grup olarak iki gruba ayrıldı. Tek kür medikal tedavi (ibuprofen veya parasetamol) sonrası EKO'da PDA yok veya PDA çap genişliği <1 mm saptanan hastalar tedavi yanıtı grup olarak değerlendirildi. Tedavi dirençli grup ise tek kür medikal tedavi sonrası EKO'da PDA bulguları devam eden ve tekrar medikal tedavi planlanan veya cerrahi ligasyon yapılan hastalar olarak tanımlandı.

Veri kayıt formu oluşturularak hastaların verileri kaydedildi. Hasta dosyalarından geriye dönük elde edilen veriler;

Demografik veriler:

- GH
- Doğum ağırlığı

- Doğum şekli
- Cinsiyet
- Farklı merkezden sevk öyküsü
- Çoğul gebelik
- SGA varlığı

Klinik veriler:

- APGAR, SNAPPE skoru
- Resüsitasyon öyküsü
- Maternal preeklampsi, koryoamniyonit, EMR varlığı
- Antenatal steroid tedavisi
- Erken dönemde sepsis
- İVK, pnömotoraks, NEK varlığı
- İlk üç gündeki pozitif ekspiratuar sonu basıncı (PEEP), pozitif inspiratuar sonu basıncı (PIP), FiO₂, diürez, tartı kaybı (%), beslenme durumu
- İlk üç gün uygulanan tedaviler ve yatış döneminde mortalite ve morbiditeler

Yatış veya tedavi öncesi laboratuvar verileri;

- Trombosit sayısı
- Ortalama trombosit hacmi (MPV)
- Plateletcrit (PCT)
- Trombosit dağılım genişliği (PDW)
- Trombosit kitle indeksi (PMI)
- C- reaktif protein (CRP)

Tedavi öncesi ve sonrası EKO verileri;

- PDA çap genişliği
- PDA çap indeksi (mm/kg)
- LA/Ao oranıdır.

BPD için Jobe AH. ve Bancari E.'nin 2001 Ulusal Sağlık Enstitüleri Çalıştay'ında önerdikleri ve günümüzde en yaygın kullanılan tanım ve sınıflama baz alındı (51). Buna göre her hasta için hafif, orta, ağır diye üç grup belirlendi. Sınıflama için:

- En az 28 gün oksijen alıp postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburculukta oksijen almıyorsa hafif
- En az 28 gün oksijen alıp postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburculukta $< \%30$ oksijen alıyorsa orta
- En az 28 gün oksijen alıp postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburculukta $> \%30$ oksijen alıyorsa veya ventilasyon desteği devam ediyorsa ağır olarak sınıflandırıldı.

ROP sınıflaması için ICROP-3 çalışması baz alınarak her hastada zon bağımsız her evrede ROP varlığı, ROP var kabul edip en ağır evresi yazıldı (52).

NEK sınıflaması için Modifiye Bell kriterleri kullanıldı. Evre 2 ve daha ileri evrelerde NEK tanısı alan hastalar dahil edildi (53) (54).

Trombosit kitle indeksi (PMI) için, ortalama trombosit hacmi (MPV) x platelet sayısı /1000 formülü kullanıldı (55).

İVK için VOLPE sınıflaması kullanılıp evresi yazıldı (Tablo 3) (56) .

Tablo 3: Volpe'ye göre GMK-İVK Sınıflaması ve Kraniyel Ultrason Bulguları

Evre	Parasagittal kranial ultrasonografi kesitindeki görünüm
Evre I	Germinal matriks kanaması (GMK). Bu kanama ventrikülün içine taşabilir ancak ventrikülün $< \%10$ 'unu doldurur
Evre II	Ventrikül alanının $\%10-50$ 'sini dolduran kanama
Evre III	Ventrikül alanının $> \%50$ 'sini dolduran kanama (posthemorajik ventriküler dilatasyon eşlik edebilir)
Periventriküler hemorajik infarkt	Kanamanın olduğu tarafta parankimal kanama (herhangi bir evreye eşlik edebilir)

Periventriküler lökomalazi varlığı, hastaların manyetik rezonans görüntüleri geriye dönük incelenerek belirlendi.

Histolojik koryoamniyonit için annelerin plasenta patoloji sonuçları geriye dönük tarandı. Evreleme ve derecelendirme Amsterdam Consensus Statement'a göre yapıldı (Tablo 4) (57) .

Tablo 4. Asendan intrauterin enfeksiyonlarda maternal ve fetal inflamatuvar yanıtın evreleme ve derecelendirilmesi

Maternal inflamatuvar yanıt	
Evre 1 —Akut subkoryonit veya koryonit	Grade 1 —Tanımlandığı gibi ciddi değil
Evre 2 —Akut koryoamniyonit: polimorfonükleer lökositler fibröz koryon ve/veya amniyona doğru uzanır	Grade 2 —Ciddi: Konfluent lökositler veya subkoryonik mikroabseler
Evre 3 —Nekrotizan koryoamniyonit: polimorfonükleer lökositlerin koyorekzisi, amniyosit nekrozu ve/veya amnion bazal membranının hipereozinofilisi	
Fetal inflamatuvar yanıt	
Evre 1 —Koryonik vaskülit veya umbilikal flebit	Grade 1 —Tanımlandığı gibi ciddi değil
Evre 2 —Umbilikal ven ve bir veya daha fazla umbilikal arter tutulumu	Grade 2 —Ciddi: Near-konfluent intramural polimorfonükleer lökositler ile düz kas incilmesi
Evre 3 — Nekrotizan funisit	

3.6. İstatistiksel Analiz:

Analizler SPSS 23.0 programı kullanılarak yapılmıştır:

- Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan (%25-%75 percentile (Q1-Q3)) değerleri ile sunulmuştur.

- Normallik varsayımı Shapiro's Wilk Testi ile histogram, q-q plot, çarpıklık ve basıklık değerleri incelenerek kontrol edilmiştir.
- İki grubun sayısal verileri arasındaki farkın analizinde veriler normal dağılıma uyduğu durumda Independent Samples t test (Bağımsız İki Örneklem t Testi), uymadığı durumda Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır.
- Kategorik veriler arasındaki ilişkiler, beklenen değeri 5'ten küçük hücre oranı %20'den düşük olduğunda Pearson's Chi-Square, %20'den büyük olduğunda Fisher's Exact Test kullanılmıştır.
- Medikal tedaviye direnci etkileyen bağımsız risk faktörlerini belirlemek için tek değişkenli analiz sonucunda hem klinik olarak hem de istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenlere Binary Logistic Analysis Regression (İkili Lojistik Regresyon Analizi) yapılmıştır.
- Modele eklenen bağımsız değişken sayısı, bağımlı değişkene ait örneklem sayısı düşük olan grubun örneklem sayısı/5 kuralına göre seçilmiştir. Çoklu bağlantı (multicollinearity) olmama varsayımı, $VIF < 5$ kriterine göre değerlendirilmiştir.
- P değerinin .05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Mayıs 2017- Mayıs 2022 tarihleri arasında AÜH’inde doğan veya dış merkezde doğup AÜH YYBÜ’ne sevki yapılan 32.GH altı ve/veya 1500 gram altında doğum ağırlığı olan ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 83 bebek çalışmaya alındı.

Bebeklerin GH ortalamaları 27.1 ± 2.24 hafta, doğum kilosu ortalamaları ise 1026 ± 338 gr olarak belirlendi. Hastaların 20’sinde (%24,3) annede histolojik koryoamniyonit, 2’sinde (%2,4) klinik koryoamniyonit, 16’sında (%19,5) EMR, 21’inde (%25,6) preeklampsi/eklamps öyküsü mevcuttu.

Antenatal steroid dozu 29 (%35,4) hastada tam kür, 22 (%26,8) hastada eksik kür uygulanmışken 31 (%37,1) hastada ise antenatal steroid tedavisi uygulanmamıştı. Hastalara ait antenatal ve natal demografik veriler Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5: PDA Tanısıyla Tedavi Edilen Hastalarda Demografik Veriler

Antenatal veriler	n (%), mean ($\pm$ SD) veya median (IQR)
Koryoamniyonit	
Yok	60 (%73,1)
Klinik	2 (%2,4)
Histolojik	20 (%24,3)
Erken membran rüptürü	16 (%19,5)
Preeklampsi/eklamps	21 (%25,6)
Antenatal steroid	
Yok	31 (%37,1)
Var/Tam kür	29 (%35,4)
Var/Eksik kür	22 (%26,8)
Natal veriler	
Doğum haftası (hafta)	27.1 ± 2.24
Doğum ağırlığı (gram)	1026 ± 338
Doğum şekli -C/S	75 (%90,4)
SGA	8 (%9,6)
Cinsiyet (Erkek)	38 (%45,8)
Çoğul gebelik	23 (%27,7)
5. dakika APGAR	8 (6-8)
Farklı merkezden sevk	6 (%7,2)
SNAPPE skoru	29.8 ± 15.1

Doğumda resüsitasyon	
Yok	36 (%43,9)
PBV	38 (%45,7)
Kompresyon	6 (%7,2)
Adrenalin	2 (%2,4)
C/S; sezaryen, SGA; gestasyonel yaşına göre düşük doğum ağırlıklı, PBV; pozitif basınçlı ventilasyon, SD; standart deviasyon	

Hastaların postnatal takiplerinde 53 (%63,9) hastaya tek doz, 22 (%26,5) hastaya ise iki veya üzeri doz surfaktan uygulandığı görüldü. İlk üç günlük takiplerinde sıvı tedavisi ortalaması 99.7 ± 10.2 ml/kg/gün, FiO₂ ortalaması 33.2 ± 8.78 , PEEP ortalaması 5.97 ± 0.52 cmH₂O, idrar miktarı ortalaması 3.76 ± 0.82 ml/kg/saat ve kilo kaybı ortalaması 8.15 ± 3.94 olarak belirlendi.

Hastaların takibinde 14'ünde (%16,8) İVK, 13'ünde (%15,6) NEK ve 5'inde (%6) pnömotoraks, 27'sinde (%36,5) ağır BPD, 20'inde (%24) ROP, 18'inde (%21,6) PVL saptandı.

Vakaların hastane yatışları süresince invaziv solunum desteği ortanca değeri 10 (4-30) gün, noninvaziv solunum desteği ortanca değeri 22 (11-31) gün ve toplam solunum desteği ortanca değeri 43 (19-74) gün, yatış süreleri ise mortalite gelişmeyenlerde ortalama 80 ± 5.1 gün iken mortalite gelişenlerde 43 ± 16 gün olarak belirlendi. Mortalite ise 14 (%16,9) hastada görüldü (Tablo 6).

Tablo 6: PDA Tanısı ile Tedavi Edilen Hastaların Klinik Verileri

	n (%), mean ($\pm$ SD) veya median (IQR)
Sepsis	7 (%8,4)
İVK ($\geq$ Evre 2)	14 (%16,8)
NEK	13 (%15,6)
Pnömotoraks	5 (% 6,02)
BPD	
Yok	21 (%28,6)
Hafif	19 (%25,7)
Orta	7 (%9,5)
Ağır	27 (%36,5)
ROP	20(%24)

PVL	18 (%21,6)
Surfaktan	
Yok	8 (%9,6)
Tek doz	53 (%63,9)
İki ve üzeri	22 (%26,5)
Furosemid tedavisi (kapatma öncesi)	4 (%4,8)
Sıvı tedavisi (ilk üç gün ortalama,ml/kg)	99.7 ± 10.2
FiO2 (ilk 3 gün ortalama)	33.2 ± 8.78
PEEP (ilk 3 gün ortalama)	5.97 ± 0.52
İdrar miktarı (ilk 3 gün ortalama, ml/kg/h)	3.76 ± 0.82
Kilo kaybı (ilk üç gün ortalama, %)	8.15 ± 3.94
İnvaziv solunum desteği (gün) (IQR)	10 (4-30)
Noninvaziv solunum desteği (gün) (IQR)	23 (12-32)
Toplam solunum desteği (gün) (IQR)	46 (19-74)
Yatış süre (gün)	
Taburcu	80 (±5.1)
Mortalite	43 (±16)
AKI	9 (% 10,8)
Mortalite	14 (%16,9)
İVK; intraventriküler kanama, NEK; nekrotizan enterokolit, BPD; bronkopulmoner dizplazi, ROP; prematüre retinopatisi, PVL; periventriküler lökomalazi, FİO2; inspiratuar oksijen fraksiyonu, PEEP;pozitif ekspiratuar sonu basıncı, AKI; akut böbrek hasarı, SD; standart deviasyon, IQR; interquartile range (25th –75th persentil)	

Hastaların tedavi öncesi laboratuvar değerleri incelendiğinde CRP ortanca değerinin 2.01 (0,87-6,8) mg/L, trombosit parametrelerinde ise trombosit sayısı ortalamasının $203.674 \pm 76.515/\text{mm}^3$, MPV ortalamasının 10.3 ± 0.91 fL, PCT ortalamasının $\%0.22 \pm 0.07$, PMI ortalamasının 2120 ± 740 fL/nL ve PDW ortalamasının 11.3 ± 1.8 fL olduğu saptandı (Tablo 7).

Tablo 7: PDA Saptanan Hastaların Tedavi Öncesi Trombosit Parametreleri ve CRP Değeri

	mean (± SD) veya median (IQR)
CRP (mg/L)	2.01 (0,87-6,8)
PLT (bin/mm ³)	203674 ± 76515
MPV (fL)	10.3 ± 0.91

PCT (%)	0.22 ± 0.07
PMI (fL/nL)	2120 ± 740
PDW (fL)	11.3 ± 1.8
<i>CRP</i>; C-reaktif protein, <i>PLT</i>; platelet, <i>MPV</i>; ortalama trombosit hacmi, <i>PCT</i>; plateletkrit, <i>PDW</i>; trombosit dağılım genişliği, <i>PMI</i>; trombosit kitle indeks, <i>SD</i>; standart deviasyon, <i>IQR</i>; interquartile range (25th –75th persentil)	

Hastaların EKO bulguları incelendiğinde tedavi öncesi ilk değerlendirme zamanı ortancası 3 gün (2-5), duktus çap genişliği ortalamasının 2 ± 0.55 mm, PDA çap indeksi ortalamasının 2.14 ± 0.83 mm/kg, LA/Ao oranı ortalamasının ise 1.25 ± 0.22 olduğu saptandı (Tablo 8).

Tablo 8: PDA Saptanan Hastaların Tedavi Öncesi Ekokardiyografi Bulguları

	mean (± SD) veya median (IQR)
Değerlendirme zamanı (postnatal gün)	3 (2-5)
Duktus çapı (mm)	2 ± 0.55
PDA çap indeksi (mm/kg)	2.14 ± 0.83
LA/Ao oranı (n:13)	1.25 ± 0.22
<i>PDA</i>; patent duktus arteriozus, <i>LA</i>; sol atriyum, <i>Ao</i>; aort kökü, <i>SD</i>; standart deviasyon, <i>IQR</i>; interquartile range (25th –75th persentil)	

Çalışmaya alınan tüm hastalara ilk kür PDA kapatma tedavisi uygulanmıştı. Tek kür tedavi ile hastaların 55'sinde (%66) kapanma gözlemlendi. Birinci kür tedavi zamanı ortanca 4 (3-6) gün olarak saptandı. Yirmi sekiz (%33,7) hastaya ilk kür tedavi olarak oral ibuprofen, 23 (%27) hastaya IV ibuprofen, 1 (%1,2) hastaya oral parasetamol ve 31 (%37,3) hastaya IV parasetamol tedavi uygulandığı belirlendi.

Hastaların 26'sına (%31,3) ikinci kür PDA kapatma tedavisi uygulandı. Bu hastaların 13'üne (%15,6) ikinci kür tedavi olarak oral ibuprofen, 8'ine (%9,6) IV ibuprofen ve 5'ine (%6) IV parasetamol uygulandığı belirlendi. İkinci kür tedavi zamanı ortancası ise 11 gün (8-19) olarak saptandı.

Vakaların 12'sine (%14,4) üçüncü kür PDA kapatma tedavisi uygulandı. Bu hastaların 3'üne (%3,6) üçüncü kür tedavi olarak IV ibuprofen ve 9'una (%10,8) IV parasetamol uygulandığı saptandı. Üçüncü kür tedavi zamanı ortancası 17 gün (13-24) olarak belirlendi.

Tüm hastalardan 11'ine (%13,4) takipte cerrahi ligasyon tedavisi uygulandığı ve cerrahi tedavi zamanı ortancası ise 43 gün (29-45) olarak tespit edildi (Tablo 9).

Tablo 9: PDA Tanısıyla Tedavi Edilen Bebeklerde Tedavi Yöntemleri

	n(%) veya median (IQR)
Birinci kür	
Tedavi alan hasta sayısı	83 (%100)
Tedavi zamanı (gün)	4 (3-6)
Tedavi seçeneği	
İbuprofen-oral	28 (%33,7)
İbuprofen- İV	23 (%27,7)
Parasetamol-oral	1 (%1,2)
Parasetamol- İV	31 (%37,3)
İkinci kür	
Tedavi alan hasta sayısı	26 (%31,3)
Tedavi zamanı (gün)	11 (8-19)
Tedavi seçeneği	
İbuprofen-oral	13 (%15,6)
İbuprofen- İV	8 (%9,6)
Parasetamol-oral	0
Parasetamol- İV	5 (%6,02)
Üçüncü kür	
Tedavi alan hasta sayısı	12 (%14,4)
Tedavi zamanı (gün)	17 (13-24)
Tedavi seçeneği	
İbuprofen-oral	0
İbuprofen- İV	3 (%3,6)
Parasetamol-oral	0
Parasetamol- İV	9 (%10,8)
Cerrahi tedavi uygulanan hastalar	11 (%13,4)
Cerrahi tedavi zamanı (gün)	43 (29-45)
IV; intravenöz, IQR; interquartile range (25th –75th persentil)	

Demografik veriler açısından karşılaştırıldığında tedaviye dirençli grupta koryoamniyonit varlığı, tedavi yanıtı gruba göre istatistiksel anlamlı daha yüksek

saptandı (p=0,004). Ayrıca EMR öyküsü de tedavi dirençli grupta anlamlı yükseklik gözlemlendi (p=0,027).

Doğum haftası tedaviye dirençli grupta istatistiksel anlamlı daha düşük saptandı (p=0,002). Ancak doğum ağırlığı ve doğum şekli, SGA varlığı, erkek cinsiyet ve çoğul gebelik öyküsü gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi.

Farklı merkezden sevk öyküsü varlığı gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklı (p=0,001) saptandı (Tablo 10).

Tablo 10: Tedavi yanıtı ve tedavi dirençli hastaların demografik veriler açısından karşılaştırılması

	Tedavi yanıtlı hastalar (n:55)	Tedavi dirençli hastalar (n:28)	p
Antenatal veriler			
Koryoamniyonit (klinik+hist.)	9 (%16,3)	13 (%46,4)	0.004
Erken membran rüptürü	7 (%12,7)	9 (%33,3)	0.027
Preeklampsi/eklempsi	16 (%29,1)	5 (%18,5)	0,300
Antenatal steroid			
Yok	23 (%41,8)	8 (%29,6)	0.560
Var/Eksik kür	14 (%25,5)	8 (%29,6)	
Var/Tam kür	18 (%32,7)	11 (%40,7)	
Natal veriler			
Doğum haftası (gün)	27 ± 2.29	26.25 ± 1.84	0.002
Doğum ağırlığı (gram)	1067 ± 367	946 ± 263	0.316
Doğum şekli -C/S	52 (%94,5)	23 (%82,1)	0.112
SGA	7 (%12,7)	1 (% 3,6)	0.256
Cinsiyet (Erkek)	23 (%41,8)	15 (%53,6)	0.310
Çoğul gebelik	17 (%30,9)	6 (%21,4)	0.362
5. dakika APGAR	8 (7-8)	7 (5,5-8)	0.125
Farklı merkezden sevk	0	6 (%21,4)	0.001
SNAPPE skoru	28 (18-35)	30.5 (18-43)	0.152
Doğumda resüsitasyon			
Yok	26 (%47,3)	10 (%37,0)	0.380
PBV	24 (%43,6)	14 (%51,8)	
Kompresyon	4 (%7,2)	2 (%7,4)	
Adrenalin	1 (%1,8)	1 (%3,7)	
C/S; sezaryen, SGA; gestasyonel yaşına göre düşük doğum ağırlıklı, PBV;pozitif basınçlı ventilasyon			

Klinik veriler açısından karşılaştırıldığında ise takipte sepsis, İVK, NEK, pnömotoraks gelişme açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. BPD gelişimi açısından gruplar karşılaştırıldığında tedaviye dirençli grupta BPD, istatistiksel anlamlı daha yüksek saptandı ($p=0,003$). Gruplar arasında diğer morbiditeler açısından karşılaştırıldığında da anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Postnatal ilk üç günde uygulanan sıvı tedavisi, FiO₂, PEEP, kilo kaybı ortalamaları açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık belirlenmemesine rağmen ilk üç günlük idrar miktarı ortalaması tedavi dirençli grupta istatistiksel anlamlı daha yüksek gözlemlendi ($p=0,034$).

Tedavi öncesi üç günlük dönemde uygulanan sıvı tedavisi, FiO₂, PEEP, PIP, idrar miktarı, kilo kaybı, beslenme ortalamaları ve hipotansiyon gelişme öyküsü, solunum desteği şekli gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi.

Gruplar invaziv solunum desteği, noninvaziv solunum desteği, toplam solunum desteği ve yatış süresi açısından karşılaştırıldığında tüm parametreler tedavi dirençli grupta istatistiksel anlamlı daha yüksek belirlendi ($p<0,05$).

Mortalite ve takipte akut böbrek hasarı (AKI) gelişme açısından gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11: Tedavi yanıtı ve tedavi dirençli hastaların klinik veriler açısından karşılaştırılması

	Tedavi yanıtı hastalar (n:55)	Tedavi dirençli hastalar (n:28)	p
Sepsis	3 (%5,5)	4 (%14,3)	0.219
İVK	18 (%32,7)	15 (%53,5)	0.276
NEK	5 (%9,0)	8 (%28,5)	0.066
Pnömotoraks	5 (%9,1)	0	0.162
BPD			
Yok	20 (%40,8)	1 (%4)	0.01
Hafif	13 (%26,5)	6 (%24)	
Orta	3 (%6,1)	4 (%16)	
Ağır	13 (%26,5)	14 (%56)	
ROP	11 (%20)	9 (%32)	0.46
PVL	10 (%18,1)	8 (%28,5)	0.219

Surfaktan			
Yok	5 (%9,1)	3 (%10,7)	
Tek doz	36 (%65,5)	17 (%60,7)	0.939
İki ve üzeri	14 (%25,5)	8 (%28,6)	
Furosemid tedavisi (kapatma öncesi)	3 (%5,5)	1 (%3,6)	1.000
Postnatal ilk üç gün			
Sıvı tedavisi (ilk 3 gün ortalama,ml/kg)	99 ± 11	100 ± 8.2	0.411
FiO2 (ilk 3 gün ortalama)	33.2 ± 8.4	33 ± 9.5	0.722
PEEP (ilk 3 gün ortalama)	6.04 ± 0.5	5.8 ± 0.55	0.070
İdrar miktarı (ilk 3 gün ortalama, ml/kg/h)	3.6 ± 0.76	4.04 ± 0.89	0.034
Kilo kaybı (ilk 3 gün ortalama, %)	7.58 ± 3.7	9.2 ± 4.15	0.122
Tedavi öncesi üç günlük dönem			
Sıvı tedavisi (3 gün ortalama,ml/kg)	109.4 ± 23.6	117.2 ± 28.5	0.264
Solunum desteği			
İnvaziv	43 (%78,2)	22 (%78,6)	
Noninvaziv	10 (%18,2)	6 (%21,4)	0.596
Serbest akış oksijen	2 (%3,6)	0	
FiO2 (3 gün ortalama)	33.12 ± 11.1	34.58 ± 11.84	0.560
PEEP (3 gün ortalama)	6.01 ± 0.55	5.84 ± 0.53	0.127
PIP (3 gün ortalama)	18.87 ± 2.82	18.03 ± 2.37	0.327
İdrar miktarı (3 gün ortalama, ml/kg/h)	3.82 ± 0.88	4.27 ± 1.37	0.219
Kilo kaybı (3 gün ortalama, %)	7.71 ± 3.59	8.78 ± 4.86	0.311
Hipotansiyon	1 (%1,8)	0	1.000
Beslenme (3 gün ortalama, ml/kg)	10.2 (5,5-26)	13.3 (5-66)	0.687
İnvaziv solunum desteği süre (gün)	7 (3-18)	27 (8-46)	0.03
Noninvaziv solunum desteği süre (gün)	20 (7-30)	27 (21-39)	0.037
Toplam solunum desteği (gün)	32 (18-65)	61 (45-91)	0.012
Yatış süre (gün)	61(37-83)	87 (64-117)	0.014
AKI	5 (% 9,1)	4 (%14,3)	0.478
Mortalite	8 (%14,5)	6 (%21,4)	0.537
İVK; intraventriküler kanama, NEK; nekrotizan enterokolit, BPD; bronkopulmoner dizplazi, ROP; prematüre retinopatisi, PVL; periventriküler lökomalazi, FİO2; inspiratuar oksijen fraksiyonu, PEEP; pozitif ekspiratuar sonu basıncı, PIP; pozitif inspiratuar sonu basıncı, AKI; akut böbrek hasarı			

EKO verileri açısından karşılaştırıldığında duktus çap genişliği ve PDA çap indeksi tedavi dirençli grupta istatistiksel anlamlı daha yüksek saptandı (sırasıyla p=0,030 ve p=0.008). LA/Ao oranı açısından ise gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastaların tedavi öncesi laboratuvar değerleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12: Tedavi yanıtı ve tedavi dirençli hastaların ekokardiyografik ve laboratuvar verileri açısından karşılaştırılması

	Tedavi yanıtı hastalar (n:55)	Tedavi dirençli hastalar (n:28)	p
Ekokardiyografik veriler			
Duktus çapı (mm)	1.89 ± 0.46	2.22 ± 0.66	0.030
PDA çap indeksi (mm/kg)	1.95 ± 0.75	2.49 ± 0.88	0.008
LA/Ao oranı	1.26 ± 0.24	1.22 ± 0.17	0.815
Laboratuvar verileri			
CRP (mg/L)	1.68 (0,87-5,4)	3.6 (0,8-9,8)	0.201
PLT (bin/mm ³)	198745 ± 65626	213357 ± 94974	0.414
MPV (fL)	10.2 ± 0.92	10.6 ± 0.85	0.094
PCT (%)	0.22 ± 0.07	0.22 ± 0.07	0.486
PMI (fL/nL)	2061 ± 604	2231 ± 948	0.395
PDW (fL)	11.3 ± 1.82	11.3 ± 1.94	0.984
<i>PDA</i> ; patent duktus arteriozus, <i>LA</i> ;sol atriyum, <i>Ao</i> ; aort kökü, <i>CRP</i> ; C-reaktif protein, <i>PLT</i> ; platelet, <i>MPV</i> ; ortalama trombosit hacmi, <i>PCT</i> ; plateletkrit, <i>PDW</i> ; trombosit dağılım genişliği, <i>PMI</i> ; trombosit kitle indeksi			

Tedavi başlangıç zamanları, kullanılan ajan ve kullanılan ajanın uygulama yöntemi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13: Tedavi yanıtı ve tedavi dirençli hastaların tedavi verileri açısından karşılaştırılması

	Tedavi yanıtlı hastalar (n:55)	Tedavi dirençli hastalar (n:28)	p
Tedavi zamanı			
İlk üç gün tedavi başlananlar	26 (%47)	14 (%50)	0.81
İlk yedi gün içinde tedavi başlananlar	48 (%87)	20 (%71)	0.076
Tedavi seçeneği			0.496
İbuprofen-Oral	19 (%34,5)	9 (%32,1)	
İbuprofen- İV	14 (%25,5)	9 (%32,1)	
Parasetamol-Oral	0	1 (%3,6)	
Parasetamol- İV	22 (%40.0)	9 (%32,1)	
IV; intravenöz			

İlk kür tedavide kullanılan ajana göre tedavi sonuçları karşılaştırıldığında parasetamol ve ibuprofen arasında anlamlı farklılık gözlemlenmedi (Tablo 14).

Tablo 14: İlk Kür Tedavi Seçeneğine Göre Sonuçların Kıyaslanması

	İbuprofen	Parasetamol	P
İlk kürde kapanma	33 (%64,7)	22 (%68,8)	0.916
İkinci kürde kapanma	7 (%13,7)	5 (%15,6)	
Üçüncü kürde kapanma	3 (%5,9)	2 (%6,3)	
Cerrahi tedavi	8 (%15,7)	3 (%9,4)	

İlk kür tedavide kullanılan ajan ve uygulama yöntemine göre tedavi sonuçları karşılaştırıldığında parasetamol, ibuprofen ve uygulama yolları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15: İlk Kür Tedavi Seçeneğine Göre Sonuçların Kıyaslanması

	İbuprofen-oral	İbuprofen-İV	Parasetamol-oral	Parasetamol-İV	p
İlk kürde kapanma	19 (%67,9)	14 (%60,9)	0	22 (%71.0)	0.129
İkinci kürde kapanma	1 (%3,6)	6 (%26,1)	0	5 (%16,1)	
Üçüncü kürde kapanma	2 (%7,1)	1 (%4,3)	0	2 (%6,5)	
Cerrahi tedavi	6 (%21,4)	2 (%8,7)	1 (%100)	2 (%6,5)	
IV intravenöz,					

Cerrahi uygulanan hastalar ile uygulanmayanların demografik verileri incelendiğinde sadece farklı merkezden sevk öyküsüne sahip olma cerrahi uygulananlarda uygulanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (Tablo 16).

Tablo 16: Cerrahi Uygulanan Hastalar ile Uygulanmayanların Demografik Verilerinin Karşılaştırılması

	Cerrahi uygulanmayanlar (n:71)	Cerrahi uygulananlar (n:11)	p
Antenatal veriler			
Koryoamniyonit (klinik+hist.)	17(%23,9)	4 (%40,0)	0.418
Erken membran rüptürü	12 (%16,9)	4 (%40,0)	0.102
Preeklampsi/eklempsi	19 (%26,8)	1 (%10,0)	0.437
Antenatal steroid			0,244
Yok	29 (%40,8)	2 (%20,0)	
Var/Eksik kür	20 (%28,2)	2(%20,0)	
Var/Tam kür	22 (%31,0)	6(%60,0)	
Natal veriler			
Doğum haftası (gün)	27.2 ± 2.24	27.27 ± 2.2	0.945
Doğum ağırlığı (gram)	1023 ± 346	1071 ± 305	0.399
Doğum şekli -C/S	64 (%90,1)	10 (%90,9)	1.000
SGA	8 (%11,3)	0	0.590
Cinsiyet (Erkek)	32 (%45,1)	5 (%45,5)	1.000
Çoğul gebelik	19 (%26,8)	4 (%36,4)	0,493
5. dakika APGAR	8 (6-8)	6 (5-8)	0.186
Farklı merkezden sevk	2 (%2,8)	4 (%36,4)	0.002
SNAPPE skoru	28 (18-40)	30.5 (14-41)	0.910
Doğumda resüsitasyon			0,679
Yok	32 (%45,1)	4 (%40,0)	
PBV	31 (%43,6)	6 (%60,0)	
Kompresyon	6 (%8,4)	0	
Adrenalin	2 (%2,8)	0	
C/S; sezaryen, SAG; gestasyonel yaşına göre düşük doğum ağırlıklı, PBV; pozitif basınçlı ventilasyon			

Cerrahi uygulanan hastalar ile uygulanmayanların klinik izlem verileri karşılaştırıldığında sepsis varlığı, invaziv solunum desteği, toplam solunum desteği ve yatış süresi cerrahi uygulananlarda istatistiksel anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla p:0.047, p:0.013, p:0.003, p:0.013). Ancak diğer parametrelerde iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo 17).

Tablo 17: Cerrahi Uygulanan Hastalar ile Uygulanmayanların İzlem Verilerinin Karşılaştırılması

	Cerrahi uygulanmayanlar (n:71)	Cerrahi uygulananlar (n:11)	p
Sepsis	4 (%5,6)	3 (%27,3)	0,047
İVK	27 (%38,0)	5 (%45,4)	0.443
NEK	9 (%12,6)	3 (%27,3)	0.189
Pnömotoraks	5 (%7,0)	0	1.000
BPD			
Yok	20 (%32,8)	0	0,075
Hafif	17 (%27,9)	2 (%20)	
Orta	4 (%6,6)	2 (%20)	
Ağır	20 (%32,8)	6 (%60)	
ROP	16 (%22)	4 (%36)	1
PVL	17 (%24,6)	1 (%9,1)	0,440
Surfaktan			
Yok	7 (%9,9)	1 (%9,1)	0.882
Tek doz	44 (%62,0)	8 (%72,7)	
İki ve üzeri	20 (%28,2)	2 (%18,2)	
Furosemid tedavisi (kapatma öncesi)	4 (%5,6)	0	1.000
Postnatal ilk üç gün			
Sıvı tedavisi (ilk üç gün ortalama,ml/kg)	100.0 ±10.48	97.2 ± 9.29	0.388
FiO2 (ilk 3 gün ortalama)	33.6 ± 9.03	30.4 ± 6.89	0.294
PEEP(ilk 3 gün ortalama)	6.00 ± 0.52	5.82 ± 0.54	0.200
İdrar miktarı (ilk 3 gün ortalama, ml/kg/h)	3.75 ± 0.82	3.94 ± 0.81	0.510
Kilo kaybı (ilk üç gün ortalama, %)	8.1 ± 3.93	8.46 ± 4.36	0.911
Tedavi öncesi üç günlük dönem			
Sıvı tedavisi (3 gün ortalama,ml/kg)	110.4 ±23.3	123.5 ± 36.3	0.539
Solunum desteği			
İnvaziv	58 (%81,7)	6 (%54,6)	0.092
Noninvaziv	11 (%15,5)	5 (%45,5)	
Serbest akış oksijen	2 (%2,8)	0	
FiO2 (3 gün ortalama)	34.07 ± 11.8	30.9 ± 7.0	0.703
PEEP(3 gün ortalama)	5.98 ± 0.55	5.76 ± 0.54	0.163
PIP(3 gün ortalama)	18.69 ±2.77	17.5 ± 1.7	0.242
İdrar miktarı (3 gün ortalama, ml/kg/h)	3.94 ± 0.92	4.3 ±1.92	0.977
Kilo kaybı (3 gün ortalama, %)	8.09 ± 3.95	7.72 ± 5.18	0.808
Hipotansiyon	1 (%1,4)	0	1.000
Beslenme (3 gün ortalama, ml/kg)	9.25 (5-25,3)	58.67 (9,3-121,6)	0.051
İnvaziv solunum desteği süre (gün)	10 (4-27)	30 (7-62)	0.013
Noninvaziv solunum desteği süre (gün)	20 (9-30)	33 (21-40)	0.27
Toplam solunum desteği (gün)	39 (18-66)	95 (53-131)	0.003
Yatış süre (gün)	68 (41-89)	112 (85-144)	0.013

AKI	9 (%12,7)	0	0,601
Mortalite	12 (%16,9)	1 (%9,1)	1.000
İVK; intraventriküler kanama, NEK; nekrotizan enterolokolit, BPD; bronkopulmoner dizplazi, ROP; prematüre retinopatisi, PVL; periventriküler lökomalazi, FİO2; inspiratuar oksijen fraksiyonu, PEEP; pozitif ekspiratuvar sonu basıncı, AKI; akut böbrek hasarı.			

EKO verileri açısından karşılaştırıldığında cerrahi uygulanma gereksinimi duyulan hastalarda duktus çap genişliği cerrahi uygulanmayanlara göre istatistiksel anlamlı daha yüksek belirlendi ($p=0.016$). Ancak PDA çap indeksi ve LA/Ao oranı açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Laboratuvar verileri incelendiğinde cerrahi uygulananlar ve uygulanmayanlar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 18: Cerrahi Uygulanan Hastalar ile Uygulanmayanların İzlem Verilerinin Karşılaştırılması

	Cerrahi uygulanmayanlar (n:71)	Cerrahi uygulananlar (n:11)	p
Ekokardiyografik veriler			
Duktus çapı (mm)	1.93 ± 0.45	2.54 ± 0.82	0.016
PDA çap indeksi (mm/kg)	2.08 ± 0.8	2.53 ± 1.0	0.180
LA/Ao oranı	1.28 ± 0.23	1.09 ± 0.12	0.193
Laboratuvar verileri			
CRP (mg/L)	1.85 (0,87-5,99)	7.7 (0,79-9,8)	0.160
PLT (bin/mm3)	203042 ± 69289	209363 ± 119714	0.867
MPV (fL)	10.3 ± 0.93	10.6 ± 0.79	0.442
PCT (%)	0.22 ± 0.07	0.22 ± 0.08	0.585
PMI (fL/nL)	2110 ± 1.76	2195 ± 1213	0.824
PDW (fL)	11.24 ± 1.76	11.67 ± 2.48	0.774
PDA; patent duktus arteriozus, LA; sol atriyum, Ao; aort kökü, CRP; C-reaktif protein, PLT; platelet, MPV; ortalama trombosit hacmi, PCT; plateletkrit, PDW; trombosit dağılım genişliği, PMI; trombosit kitle indeksi			

Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde; GH (OR 0.73 95% CI 0.57- 0.92, $p=0.009$), koryoamniyonit (OR 4.43 95% CI 1.58- 12.41, $p=0.005$), EMR (OR 3.42 95% CI 1.11- 10.57, $p=0.032$), PDA çap genişliği (OR 3.08 95% CI 1.23- 7.67, $p=0.016$), PDA çap indeksi (OR 2.27 95% CI 1,23- 4.12, $p=0.008$), ilk üç günkü

ıdrar çıkışı ortalamasının (OR 1.94 95% CI 1.031- 3.65, p=0.040) medikal tedavi direnci ile istatistiksel olarak ilişkili değişkenler olduğu saptandı.

Bunlar arasında, GH (OR 0.76 95% CI 0.58- 0.99, p=0.048) ve PDA ap genişliği (OR 3.55 95% CI 1.26- 10.01, p=0.016) ok değişkenli lojistik regresyon analizinde medikal tedavi direnci ile ilişkili bağımsız faktörler olarak saptandı (Tablo 19)

Tablo 19: Lojistik regresyon analizi ile medikal tedaviye direnci etkileyen değişkenlerin analizi

Tek değişkenli			
	OR	%95 CI	p
Gestasyon haftası (gün)	0.730	0.57-.0.92	0.009
Doğum ağırlığı (gram)	0.99	0.99-1.0	0.12
Koryoamniyonit	4.430	1.58-12.41	0.005
Erken membran rüptürü	3.429	1.11-10.57	0.032
PDA apı (mm)	3.080	1.236-7.670	0.016
PDA ap indeksi (mm/kg)	2.271	1.235-4.125	0.008
İdrar miktarı (ilk 3 gün ortalama, ml/kg/h)	1.94	1.031-3.650	0.040
Kilo kaybı (ilk üç gün ortalama, %)	1.115	0.98-1.258	0.077
Çok değişkenli			
	OR	%95 CI	p
Gestasyon haftası (gün)	0.763	0.583-0.998	0.048
PDA apı (mm)	3.555	1.262-10.012	0.016
Koryoamniyonit	2.397	0.663-8.667	0.183
OR; odds oranı, CI; güven aralığı , p değeri <0.05 ise anlamlı			

5. TARTIŞMA

Patent duktus arteriyozus, preterm yenidoğanları etkileyen en yaygın kardiyovasküler durumdur ve prevalansı doğumdaki GH ile ters orantılıdır (58). GH 32'den küçük bebeklerin %10-34'üne ve 28. GH'ından önce doğan bebeklerin %61'ine medikal ve/veya cerrahi tedavi uygulandığı tahmin edilmektedir (3). Prematüre bebeklerde PDA'nın gecikmeli olarak kapanması, pulmoner vasküler aşırı yüklenme, konjestif kalp yetmezliği, uzun süreli ventilatör bağımlılığı, BPD, NEK ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Buna karşın PDA'nın erken kapanmasının, uzun süreli izlemde kardiyorespiratuar durumu iyileştirdiği gösterilmiştir (59). Prematüre bebeklerde gecikmiş duktal kapanmadan sorumlu en önemli faktörün PG'ler olduğu iyi bilinmektedir. Gecikmiş duktal kapanma ile ilişkili çoğu perinatal/neonatal değişken, PG üretiminin, metabolizmasının ve/veya etkinliğinin farklı yönlerini etkiler (5). Bazı çalışmalar GH, doğum ağırlığı, B tipi natriüretik peptid ve duktal çap genişliğinin terapötik yanıtı öngörebildiğini göstermiştir (14). Medikal tedavi uygulanan 83 yenidoğanın dahil edildiği ve tedavi dirençli PDA oranı ile etkileyen faktörlerin incelendiği bu çalışmada %34 oranında tedaviye direnç saptanmış olup düşük GH, koryoamniyonit ve EMR varlığı, duktus çap genişliği ve duktus çap indeksinin PDA tedavi yanıtı üzerine etkili olan değişkenler olarak saptandı. Tedavi direnci olan hastalarda BPD insidansının daha yüksek, solunum destek süresi ve hastane yatış sürelerinin daha uzun olduğu bulundu.

Literatürde PDA ve PDA'yı etkileyen faktörler ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Lui ve Ark'ının yaptığı, 87.419 yenidoğanı ve 45 çalışmayı kapsayan geniş çaplı bir meta-analizde sonuçlar koryoamniyonit, küçük GH, düşük doğum ağırlığı, BPD, İVK, NEK, RDS, sepsis, sürfaktan tedavisi, ventilasyon ve düşük trombosit sayısının PDA varlığı ile pozitif bir korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. GH'na göre düşük doğum ağırlıklı olmanın PDA insidansını azalttığını belirtilen bu çalışmada, EMR, preeklampsi, antenatal steroid kullanımı, erkek cinsiyet, MPV ve PDW'nin PDA ile istatistiksel anlamlı bir ilişkisi bulunmamıştır (18).

Fransa'da 3. düzey 28 YYBÜ'de < 32 GH'da doğan 2641 prematüre yenidoğanı kapsayan prospektif gözlemsel kohortta 195 bebekte farmakolojik kapatmaya dirençli PDA görülmüş ve tek değişkenli analizde GH, birinci basamak tedavi olarak parasetamol tercih edilmesi ve birinci basamak tedavi zamanının yaşamın ilk 48 saatinde olması farmakolojik kapanmaya dirençli PDA ile önemli ölçüde ilişkili değişkenler olarak gözlemlenmiştir. Parasetamol ile birinci basamak tedavi ve yaşamın 48 saatinden önce yapılan tıbbi tedavi, çok değişkenli analizde daha düşük başarısızlık riski için bağımsız faktörler olarak tespit edilmiştir (3). Çalışmamızda ise tüm hastalara yaşamlarının 48.saatinden sonra tedavi başlanmıştır. Ayrıca tercih edilen medikal ajanın tedavi sonucu üzerine etkisi saptanmamıştır.

Lee ve ark. 140 preterm yenidoğanı, konvansiyonel doz indometasin tedavisinin (üç doz için her 12 saatte bir 0,2 mg/kg/doz) uzun süreli düşük doz indometazin tedavisi ile karşılaştırıldığı (altı doz için günlük 0,1 mg/kg/doz) çalışmada ilk kürde PDA kapama başarı oranını iki grup arasında benzer (konvansiyonel doz grubu için %68, uzun süreli düşük doz grubu için %72) olarak saptanmıştır (60). Bizim çalışmamızda da ilk kür tedavi sonrası kapanma oranı %66 saptandı. Ayrıca ibuprofen ve parasetamol arasında ilk kürde kapanma başarı oranları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark (sırasıyla %64,5 ve %68,5) saptanmadı.

PDA insidansının bebeklerin GH ve doğum ağırlığı ile ters orantılı olduğu iyi bilinen bir gerçektir (61, 62). Güney Kore'de ÇDDA'lı 2254 preterm yenidoğan prospektif olarak incelenmiş ve bunlardan 277 bebeğin (%12,3) takibinde cerrahi ligasyon ihtiyacı oluşmuş ve cerrahi tedavi gerektiren bebeklerin GH'sı istatistiksel anlamlı daha düşük belirlenmiştir (63). Çalışmamızda da GH'nın tedaviye yanıtız grupta istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. Bunu destekler nitelikte yaptığımız çok değişkenli lojistik regresyon analizinde GH'sı medikal tedavi direnci ile ilişkili bağımsız faktör olarak gözlemlendi (OR 0.76 95% CI 0.58-0.99, p=0.048). Ancak cerrahi ligasyon gereken ve gerekmeyen gruplar karşılaştırıldığında GH'da istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bunun da cerrahi gerektiren hasta sayısının daha düşük olması ile ilişkili olabileceği görüşündeyiz.

Koryoamniyonit varlığı ile PDA arasındaki ilişkiyi inceleyen 228,438 hastanın dahil edildiği Amerika Birleşik Devletleri ulusal kohortunda koryoamniyonit, bebeklerde iki kat artan PDA riski ile ilişkilendirilmiştir (64). Koryoamniyonitin PDA riski üzerindeki belirgin etkisi enflamasyonun gelişmekte olan fetüsün vasküler endotelini etkilemesi sonucunda artan PG sentezi ile açıklanabileceği belirtilmiştir (58). Tipik olarak postnatal 72 saat içinde artan oksijen gerilimi, dolaşımdaki PG'lerin azalmasına ve düz kas voltaj kapılı kanallarının değişmesine neden olarak duktusun kapanmasına yol açar (58, 65). Ancak koryoamniyonit ve bunun sonucunda ortaya çıkan intrauterin inflamasyon nedeniyle oluşan normalden yüksek PG ortamı, duktusun kapanma eşiğini yükseltir. Ayrıca prematüre bebeklerde geç başlangıçlı neonatal sepsis nedeniyle duktal reopening iyi bilinen bir durumdur (66) ve altta yatan inflamasyon ve enfeksiyon dayanan artmış PDA riskinin biyolojik mekanizmasını açıklar (64).

Korioamniyonit ile artan PDA riski arasındaki epidemiyolojik ilişki klinik olarak önemlidir. Koryoamniyonitin tedavi dirençli PDA ile ilişkili olup olmadığı henüz araştırılmamış ancak bazı çalışmalar perinatal enfeksiyon durumunda PDA'nın farmakolojik kapatmaya yanıt verme olasılığının daha düşük olduğunu ve ameliyat veya ikinci bir medikal tedavi kürü gerektirebileceğini düşündürmektedir (9, 64). Bizim çalışmamızda da literatüre önemli katkı sağlayacağını düşündüğümüz bir bulgu olarak tedaviye dirençli grupta koryoamniyonitin belirgin daha yüksek olduğu bulundu. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde bunu destekler nitelikte tedavi dirençli grupta koryoamniyonit varlığının yaklaşık 4,5 kat daha yüksek olduğunu belirlendi (OR 4.43 95% CI 1.58- 12.41, $p=0.005$). Bunun nedeninin koryoamniyonit varlığında intrauterin hayatta başlayan inflamasyona bağlı olabileceği düşünüldü.

Avusturalya'da EMR ve PDA ilişkisinin de incelendiği 4454 yenidoğanı kapsayan retrospektif kohort çalışmasında erken-EMR (24. GH'sından önce) gelişen annelerin bebeklerinde, geç- EMR (24. GH'sından sonra) gelişen ve EMR gelişmeyen annelerin bebeklerine göre cerrahi ligasyon gerektiren PDA'nın 2.3 kat daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (67). Bu çalışmayı destekler nitelikte bizim çalışmamızda da tedaviye dirençli grupta EMR öyküsü daha yüksek saptandı. Tek

değişkenli lojistik regresyon analizinde tedavi dirençli grupta EMR varlığının yaklaşık 3,4 kat daha yüksek olduğu saptandı (OR 3.42 95% CI 1.11- 10.57, p=0.032).

Farklı merkezden sevk öyküsü varlığı gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmasına rağmen bunun cerrahi tedavi merkezi olmamız nedeniyle dışardan yönlendirilen hastalardan kaynaklanabileceği düşünüldü.

Antenatal glukokortikoid uygulanması doğumdan sonra duktal kapanmayı teşvik eder. Bu durum glukokortikoidlerin duktusun PGE2'ye duyarlılığını azaltırken, oksijen satürasyonuna duyarlılığını artırarak duktal kapanmayı indüklediği teorisine dayanmaktadır (4). Chorne ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif kohortta profilaktik indometazin tedavisi uygulayan 28 GH'ndan küçük doğan 446 yenidoğanı incelenmiş ve ikinci profilaktik dozdan sonra PDA'sı açık olanları saptamak için tüm bebeklere EKO yapılmıştır. Sonuç olarak düşük GH ve antenatal glukokortikoid maruziyeti eksikliğinin, başarısız duktal kapanma oranıyla anlamlı ve bağımsız bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulguya dayanarak, glukokortikoidlerin nitrik oksit üretimini azaltırken endotelin üretimini ve düz kas kalsiyum konsantrasyonunu artırarak PG'lerden bağımsız mekanizmalarla duktus kapanmasını kolaylaştırabileceğini öne sürülmüştür (5). Bu çalışmamın aksine bizim çalışmamızda hastalar hem tedavi direnci hem de cerrahi ligasyon ihtiyacı açısından antenatal steroid tedavisi uygulanma verileri açısından karşılaştırılarak değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Epidemiyolojik çalışmalar PDA'nın varlığı ile BPD'nin gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermekle birlikte nedensel bir ilişki henüz kanıtlanamamıştır. PDA'nın farmakolojik veya cerrahi tedavisini konu alan çalışmalar genellikle her iki tedavi yönteminin de BPD gelişimini önlemede başarısız olduğunu gözlemlemiştir (68). 1980 ile 2016 yılları arasında yürütülen 30 randomize kontrollü çalışmanın toplu analizinde, BPD oranlarının PDA tedavisine yönelik farmakoterapidenden etkilenmediği belirtilmiştir. Analiz, 29 GH'ndan küçük doğan bebekleri veya beş günden önce tedaviye başlayanları kapsayacak şekilde sınırlandırılrsa bile sonuçlarda farklılık saptanmamıştır (69). Öte yandan, yaşamın ilk günlerinde agresif PDA tedavisi ile BPD gelişiminde azalma

gözlemlenebileceğini savunan çalışmalar da mevcuttur. Liebowitz ve ark. yaptığı 28 GH'ından önce doğan 397 bebeği kapsayan kohortta, doğumdan sonraki 15 saat içinde profilaktik indometazin verilen grup ile yaşamın ilk yedi günü tedavi verilmeyen grubun karşılaştırılmasında indometasin verilen grupta PDA'nın kalıcı olarak kapanma olasılığı daha yüksek (%77'ye karşılık %29, $P < 0,05$), BPD (RR 0,68, %95 CI 0,46-0,89) ve kombine BPD veya mortalitede (RR 0,78, %95 CI 0,62-0,95) anlamlı bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Bu verilerle, orta veya geniş bir PDA'nın kapatılmasının BPD riskini azaltabileceği ancak bunun yalnızca ilk hafta içinde, genellikle klinik belirtilerin başlangıcından önce PDA'nın başarıyla kapatılması ile sağlanabileceği belirtilmiştir (70). Bizim çalışmamızda da tedaviye dirençli grupta BPD gelişiminin anlamlı daha yüksek olduğu bulundu. Bu durum orta ve geniş PDA varlığında daha uzun süre solunum desteği ihtiyacına bağlı gözlemlenen BPD insidansında artış ile ilişkilendirilebilir.

Amerika'da 407 prematüre bebeği (<28 GH) kapsayan gözlemsel bir çalışmanın sonuçları bulgularımızdan farklı olarak yorumlanmaktadır. Bu çalışmada entübasyon süresi <10 gün olduğu sürece PDA'ya uzun süre maruz kalmanın (birkaç hafta bile olsa), artan BPD riski ile ilişkisinin olmadığı belirtilmiştir. Öte yandan, bebeklerin ≥ 10 gün boyunca entübasyona ihtiyaç duyması durumunda, 7-13 günden uzun süren orta ila büyük PDA varlığının, BPD riskini arttırdığı belirtilmiştir (71).

PDA TOLERATE çalışmasında 28 GH'ndan küçük doğan ve orta/geniş PDA'sı olan toplam 202 yenidoğan, 6 ila 14. günler arasında randomize kontrollü çalışmaya alınmış ve erken ve geç PDA tedavisi arasında BPD görülme sıklığı açısından fark bulunmamıştır. PDA-TOLERATE çalışmasında kayıtlı bebeklerin yalnızca %50'si entübe edilmiş ve her iki tedavi grubunda da uzun süreli PDA maruziyeti belirtilmiştir (ortalama maruz kalma süresi sırasıyla 16 gün ve 30 gün) (72).

Yenidoğanların klinik takiplerinde önemli parametrelerden ilk günlerdeki total sıvı miktarı, kilo kaybı, enteral beslenme miktarı ve günlük çıkardığı idrar miktarı vb. gibi parametrelerin PDA ve PDA'nın tedavi direnci ile ilişkili literatürde yapılan pek çalışma yoktur. Bu durumu da göz önüne alarak çalışmamızda bu parametreler de incelendi ve ilk üç günlük idrar miktarı ortalamalarının tedavi dirençli grupta

anlamli olarak daha yuiksek olduğu saptandı. Lojistik regresyon analizinde medikal tedavi direnci olan grupta ilk u günlük idrar çıkışı ortalamasının tedavi yanıtı gruba göre yaklaşık iki kat daha yuiksek olduğu gözlemlendi (OR 1.94 95% CI 1.031- 3.65, p=0.040). Bu durumun fazla idrar çıkışının var olan fazla sıvı yükünü (natal veya postnatal) yansıttığı düşünüldü. Newyork'taki bir merkezde yapılan prospektif kohort çalışmada, hemodinamik olarak anlamli PDA'sı olan ve bir PG inhibitörü ile tedavi edilen 40 prematüre bebek gözlemlenmiş ve başlangıçta ve 72 saate kadar günlük takibinde idrar çıkışındaki değişiklik açısından “PDA-kapalı” (n=28) ve “PDA-açık” (n=12) grupları karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak hemodinamik olarak anlamli PDA'nın bir PG inhibitörü ile tedavi edilmesinden sonra idrar çıkışındaki azalma, PDA'nın başarılı bir şekilde kapatılmasıyla ilişkili bulunmuştur (73).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan retrospektif bir kohortta tek kr asetaminofen ile tedavi edilen ≤ 30 haftalık doğan 66 prematüre incelendiğinde hastaların %42'sinde PDA'nın kapandığı görülmüştür. Kapanmanın GH'nın > 26 hafta, doğum ağırlığının > 750 g, PDA boyutunun $\leq 0,2$ cm olması ve önceden indometazin kullanımı olmaması ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Çalışmanın çok değişkenli modelinde ise GH > 26 hafta ve PDA boyutu $\leq 0,2$ cm olması en güçlü prediktörler olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak asetaminofenin, PDA boyutu $\leq 0,2$ cm (RR: 1.82, CI 1.11–2.98) ve 26 GH'ndan büyük (RR = 1.92, CI 1.20–3.09) doğan bebeklerde hedeflenen PDA kapatılmasında daha başarılı olabileceği sonucuna varılmıştır (50). in'de oral ibuprofen tedavisinin etkinliğini ele alan retrospektif çalışmada, PDA nedeniyle tek doz oral ibuprofen tedavisi uygulanan 327 prematüre yenidoğan tedavi yanıtlı (n:201) ve tedavi dirençli (n:126) olarak iki gruba ayrılıp incelenmiştir. Sonuç olarak doğum ağırlığı, GH, RDS varlığı, 1. ve 5. dakika Apgar skoru, sepsis, PDA'nın ilk tanı yaşı, vücut ağırlığı ve ortalama kalp hızı gruplar arasında istatistiksel anlamli olarak farklı saptanmıştır. Ancak tanı anındaki PDA ap genişliğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamli bir fark saptanmamıştır (74). Çalışmamızda hastaların ekokardiyografi verilerinden PDA ap genişliği (mm), PDA ap indeksi (mm/kg) ve LA/Ao'yu incelendi ve medikal tedavi dirençli grupta PDA ap genişliği ve PDA ap indeksini istatistiksel anlamli daha yuiksek saptandı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde de medikal

tedavi direnci olan grupta PDA çap genişliği en güçlü bağımsız değişken olarak istatistiksel anlamlı gözlemlendi (OR 3.55 95% CI 1.26- 10.01, p:0.016). LA/Ao oranının gruplar arasında farklılık göstermemesinin nedeni olarak bazı hastalarda bu ölçümün yapılmamış olması ve veri sayısının yetersiz olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Parasetamol tedavi etkinliğinin incelendiği İtalya’da yapılan retrospektif bir çalışmada HAPDA’sı olan 79 prematüre bebeğin 37’sinde (%47) parasetamol tedavi sonrası kapanma olduğu belirtilmiştir. Her iki grup trombosit sayısı, MPV ve PCT açısından incelendiğinde PLT sayısı ve PCT’nin HAPDA’yı kapatmada parasetamol başarısı ile ilişkisi saptanamamış ancak regresyon analizinde tedavi öncesi düşük MPV’nin hemodinamik anlamlı PDA’da parasetamol tedavi başarısızlığı riskini artırdığı gösterilmiştir (OR 1.664, 95% CI 1.153–2.401) (75). Çalışmamızda ise parasetamol ile ilk kürde kapanma oranı %68 saptandı. Hastaların tedavi öncesi laboratuvar değerleri incelendiğinde CRP değeri, trombosit sayısı ve diğer trombosit parametreleri (MPV, PCT, PMI ve PDW) açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Amerika Birleşik Devletleri’nde 28 GH’ndan küçük doğan 300 prematüre yenidoğan randomize prospektif bir çalışmada ibuprofen, parasetamol ve indometazin etkinliği ve yan etkileri açısından incelenmiş ve PDA kapama etkinliği açısından tüm gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p:0.868). İbuprofen ve indometasin gruplarında serum kreatinin düzeylerinde ve serum kan üre nitrojeninde (BUN) anlamlı bir artış (P <0.001), trombosit sayısında ve idrar çıkışında anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir (P <0.001). Sonuç olarak, prematüre yenidoğanlarda PDA’nın kapatılmasında parasetamolün indometazin ve ibuprofen kadar etkili olduğu ve yan etkilerinin daha az olduğu belirtilmiştir (40). Çalışmamızda da ibuprofen ve parasetamol tedavileri ve uygulama yollarını açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık saptanmadı. Tedavi zamanlamasına yönelik ilk üç gün veya ilk yedi gün içerisinde tedavi başlanmasının da tedavi yanıtı açısından gruplar arasında anlamlı farklılığa neden olmadığı gözlemlendi.

Güney Kore’de doğum ağırlığı <1500 gram ve klinik anlamlı PDA’sı olan 233 prematüre yenidoğan, retrospektif olarak PDA ligasyonu gerektiren (n:134) ve PDA ligasyonu gerektirmeden medikal tedavi ile duktusu kapatılan (n:99) hastalar olarak kategorize edilmiştir. Histolojik koryoamniyonit, PDA ligasyonu yapılan grupta anlamlı yüksek ($p = 0.027$), gestasyonel hipertansiyon ise anlamlı düşük saptanmıştır ($p = 0,031$). Yenidoğan özelliklerinden GH, doğum ağırlığı, uzunluk, baş çevresi ve 1. ve 5. dakikadaki APGAR skorları PDA ligasyonu gereken grupta ligasyon gerekmeyen gruba göre anlamlı düşük bulunmuştur. Ayrıca, mekanik ventilatör veya oksijen ihtiyaç süresi, toplam parenteral beslenme ve hastaneye yatış süresi ve PDA kapanmasındaki yaş PDA ligasyonu yapılan grupta ligasyon yapılmayan gruba göre anlamlı yüksek tespit edilmiştir. EKO verilerine göre gruplar karşılaştırıldığında ise PDA çap genişliği ($2,13 \pm 0,84$ mm vs $1,68 \pm 0,92$ mm, $p < 0,001$) ve PDA duktal çap genişliği 2,0 mm’den büyük olan prematürelerin oranı PDA ligasyonu yapılan ve PDA ligasyonu yapılmayanlara göre istatistiksel anlamlı daha yüksek gözlemlenmiştir (%52,2 vs. %22,2, $p < 0,001$) (76). Bizim çalışmamızda ise cerrahi uygulananlarda (n:11) sepsis gelişimi oranı, invaziv mekanik ventilasyon, toplam solunum desteği ve yatış süresi cerrahi uygulanmayanlara (n:71) göre istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksek saptandı ($p < 0.005$). Ayrıca EKO verilerinden tedavi öncesi duktus çap genişliği cerrahi uygulananlarda, uygulanmayanlara göre istatistiksel anlamlı yüksek bulundu ($p = 0,016$). Ancak PDA çap indeksi, LA/Ao oranı ve laboratuvar değerlerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağını düşündüğümüz bulgularının yanında kısıtlılıkları da mevcuttur. Tek merkezli retrospektif bir çalışma olması ve hasta sayısının kısıtlı olması gibi nedenlerle ulusal verileri yansıtmamakta, EKO verilerden LA/Ao oranı sadece 13 olguda kayıtlı olması nedeniyle bu verinin medikal tedavi direncine etkisi tam olarak değerlendirilememiştir. Ayrıca farklı merkezlerden cerrahi ligasyon açısından yönlendirilen olgulardaki veri eksiklikleri (plasenta patolojileri vb.) çalışmanın sonuçlarını etkilemiş olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Mayıs 2017- Mayıs 2022 tarihleri arasında AÜH’nde veya dış merkezde doğup AÜH’si YYBÜ’ne kabulü yapılan 32.GH altı doğum öyküsü ve/veya 1500 gram altında doğum ağırlığı olan ve PDA nedeniyle medikal tedavi uygulanan 83 preterm yenidoğanın dahil edildiği bu retrospektif çalışmada tek kür medikal tedavi ile kapanma oranı ve medikal tedavi yanıtını etkileyen faktörlerin incelenmesi amaçlandı ve aşağıdaki sonuçlara varıldı;

1. Gestasyon haftası ortalamaları 27.1 ± 2.24 hafta, doğum kilosu ortalamaları ise 1026 ± 338 gramdı. Antenatal steroid dozu 29 (%35,4) hastada tam kür, 22 (%26,8) hastada eksik kür uygulanmışken 31 (%37,1) hastada ise antenatal steroid tedavisi uygulanmamıştı.
2. Hastaların 20’sinde (%24,3) annede histolojik koryoamniyonit, 2’sinde (%2,4) klinik koryoamniyonit, 16’sında (%19,5) EMR, 21’inde (%25,6) preeklampsi ve /veya eklampsi öyküsü mevcuttu.
3. Hastaların takibinde 14’ünde (%16,8) İVK, 13’ünde (%15,6) NEK, 5’inde (%6) pnömotoraks, 27’sinde (%36,5) ağır BPD, 20’sinde (%24) ROP, 18’inde (%21,6) PVL, 14’ünde (%16,9) ise mortalite saptandı.
4. Medikal tedavi dirençli PDA oranı %34 (n:28) saptandı. Tüm hastaların %13’üne (n:11) cerrahi ligasyon uygulandı.
5. Medikal tedavi dirençli grupta annelerde koryoamniyonit (histolojik+klinik) ve EMR öyküsü medikal tedavi yanıtı gruba göre istatistiksel anlamlı daha yüksek saptandı (sırasıyla p:0.004, p:0.027).
6. Medikal tedavi dirençli grupta GH’nın daha düşük olduğu saptandı (p:0.002).
7. BPD insidansı, invaziv, noninvaziv, toplam solunum desteği ve toplam yatış süresi medikal tedavi dirençli grupta daha yüksek saptandı (sırasıyla p:0.01, p:0.03, p:0.037, p:0.012, p:0.014).
8. Hastaların klinik verileri karşılaştırıldığında tedavi dirençli grupta postnatal ilk üç günlük idrar çıkışı ortalamalarının istatistiksel anlamlı daha yüksek olduğu saptandı (p:0.034).
9. PDA çap genişliği ve PDA çap indeksi medikal tedavi dirençli grupta istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla p:0.03, p:0.008).

10. PDA tedavisinde medikal tedavi yanıtının seçilen ajan (ibuprofen vs. parasetamol) ve uygulama yolu (oral vs. intravenöz) ile değişiklik göstermediği görüldü.
11. Cerrahi ligasyon ihtiyacına göre hastalar karşılaştırıldığında erken dönem sepsis ligasyon yapılan hastalarda istatistiksel anlamlı daha yüksek tespit edildi (p:0.047).
12. Cerrahi ligasyon gereken grupta invaziv, noninvaziv, toplam solunum desteği ve toplam yatış sürelerinin istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulundu (sırasıyla p:0.021, p:0.035, p:0.002, p:0.004).
13. EKO verileri açısından karşılaştırıldığında ise cerrahi ligasyon uygulanan hastalarda PDA çap genişliği istatistiksel anlamlı daha yüksek olduğu saptandı (p:0.016). Ancak PDA çap indeksi ve LA/Ao oranı açısından fark saptanmadı.
14. Hastalar hem tedavi direnci hem de cerrahi ligasyon ihtiyacı açısından laboratuvar verileri karşılaştırılarak değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak hastalarda literatür ile benzer oranda ilk kür tedavi ile %34 oranında tedaviye yanıtızsızlık saptandı. Tedavi yanıtını etkileyen en önemli faktörün PDA çap genişliği ve GH olduğu görüldü. PDA çap genişliği ve GH dışında koryoamniyonit ve EMR varlığı tedavi yanıtını etkileyen diğer faktörler olarak belirlendi.

7. KAYNAKÇA

1. Köksal N, Aygün C, Uras N. Turkish Neonatal Society guideline on the management of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi*. 2018;53(Suppl 1):S76.
2. Hamrick SE, Sallmon H, Rose AT, Porras D, Shelton EL, Reese J, et al. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics*. 2020;146(5).
3. Iacobelli S, Lorrain S, Gouyon B, Gambacorta S, Laforgia N, Gouyon J-B, et al. Drug exposure for PDA closure in France: a prospective, cohort-based, analysis. *European journal of clinical pharmacology*. 2020;76:1765-72.
4. ZHAO J, LI M. Progress in pathogenesis of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics*. 2014:60-3.
5. Chorne N, Jegatheesan P, Lin E, Shi R, Clyman RI. Risk factors for persistent ductus arteriosus patency during indomethacin treatment. *The Journal of pediatrics*. 2007;151(6):629-34.
6. Madan J, Fiascone J, Balasubramanian V, Griffith J, Hagadorn JI. Predictors of ductal closure and intestinal complications in very low birth weight infants treated with indomethacin. *Neonatology*. 2008;94(1):45-51.
7. Waleh N, Hodnick R, Jhaveri N, McConaghy S, Dagle J, Seidner S, et al. Patterns of gene expression in the ductus arteriosus are related to environmental and genetic risk factors for persistent ductus patency. *Pediatric research*. 2010;68(4):292-7.
8. Dani C, Bertini G, Corsini I, Elia S, Vangi V, Pratesi S, et al. The fate of ductus arteriosus in infants at 23–27 weeks of gestation: from spontaneous closure to ibuprofen resistance. *Acta paediatrica*. 2008;97(9):1176-80.
9. Pistulli E, Hamiti A, Buba S, Hoxha A, Kelmendi N, Vyshka G. The association between patent ductus arteriosus and perinatal infection in a group of low birth weight preterm infants. *Iranian journal of pediatrics*. 2014;24(1):42.
10. Hsu J-H, Yang S-N, Chen H-L, Tseng H-I, Dai Z-K, Wu J-R. B-type natriuretic peptide predicts responses to indomethacin in premature neonates with patent ductus arteriosus. *The Journal of pediatrics*. 2010;157(1):79-84.
11. Boo N, Mohd-Amin I, Bilkis A, Yong-Junina F. Predictors of failed closure of patent ductus arteriosus with indomethacin. *Singapore medical journal*. 2006;47(9):763.
12. Tschuppert S, Doell C, Arlettaz-Mieth R, Baenziger O, Rousson V, Balmer C, et al. The effect of ductal diameter on surgical and medical closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates: size matters. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2008;135(1):78-82.
13. Durrmeyer X, Hovhannisyan S, Medard Y, Jacqz-Aigrain E, Decobert F, Barre J, et al. Are cytochrome P450 CYP2C8 and CYP2C9 polymorphisms associated with ibuprofen response in very preterm infants? *PLoS One*. 2010;5(8):e12329.
14. Hu Y, Jin H, Jiang Y, Du J. Prediction of therapeutic response to cyclooxygenase inhibitors in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatric Cardiology*. 2018;39:647-52.

15. Steiner M, Salzer-Muhar U, Swoboda V, Unterasinger L, Baumgartner S, Waldhoer T, et al. Preterm infants who later require duct ligation show different vital signs and pH in early postnatal life. *Acta Paediatrica*. 2015;104(1):e7-e13.
16. Inomata K, Taniguchi S, Yonemoto H, Inoue T, Kawase A, Kondo Y. Lower early postnatal oxygen saturation target and risk of ductus arteriosus closure failure. *Pediatrics International*. 2016;58(11):1153-7.
17. Ovalı F. Molecular and mechanical mechanisms regulating ductus arteriosus closure in preterm infants. *Frontiers in Pediatrics*. 2020;8:516.
18. Liu C, Zhu X, Li D, Shi Y. Related factors of patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in pediatrics*. 2021;8:605879.
19. Semberova J, Sirc J, Miletin J, Kucera J, Berka I, Sebkova S, et al. Spontaneous closure of patent ductus arteriosus in infants $\leq$ 1500 g. *Pediatrics*. 2017;140(2).
20. Weiss H, Cooper B, Brook M, Schlueter M, Clyman R. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. *The Journal of pediatrics*. 1995;127(3):466-71.
21. Moore P, Brook M. Patent Ductus Arteriosus and aorticopulmonary window. İç: Moss and Adams' Heart Disease. Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF. Wolters Kluwer-Lipincott Williams& Wilkins, Philadelphia, ABD.8:722-45.
22. 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.
23. Clyman R, Ballard P, Sniderman S, Ballard R, Roth R, Heymann M, et al. Prenatal administration of betamethasone for prevention of patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 1981;98(1):123-6.
24. Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Claire N, Bancalari E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *The Journal of pediatrics*. 1996;128(4):470-8.
25. Capozzi G, Santoro G. Patent ductus arteriosus: patho-physiology, hemodynamic effects and clinical complications. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2011;24(sup1):15-6.
26. Bustamante SA, Pang Y, Romero S, Pierce MR, Voelker CA, Thompson JH, et al. Inducible nitric oxide synthase and the regulation of central vessel caliber in the fetal rat. *Circulation*. 1996;94(8):1948-53.
27. Yeung MY. Hypotension, persistent ductus arteriosus and the underlying adrenal insufficiency in low gestation newborns. *World J Pediatr*. 2006;1:8-13.
28. Kim ES, Kim E-K, Choi CW, Kim H-S, Kim BI, Choi J-H, et al. Intrauterine inflammation as a risk factor for persistent ductus arteriosus patency after cyclooxygenase inhibition in extremely low birth weight infants. *The Journal of pediatrics*. 2010;157(5):745-50. e1.
29. Park HW, Choi Y-S, Kim KS, Kim S-N. Chorioamnionitis and patent ductus arteriosus: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2015;10(9):e0138114.
30. Shelton EL, Ector G, Galindo CL, Hooper CW, Brown N, Wilkerson I, et al. Transcriptional profiling reveals ductus arteriosus-specific genes that regulate vascular tone. *Physiological genomics*. 2014;46(13):457-66.

31. 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.
32. Mitra S, Rønnestad A, Holmstrøm H. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants—where do we stand? *Congenital heart disease*. 2013;8(6):500-12.
33. 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 in Biomedicine*. 2013;26(9):1135-41.
34. 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. *American journal of perinatology*. 2015:1217-24.
35. Kulkarni M, Gokulakrishnan G, Price J, Fernandes CJ, Leeftang M, Pammi M. Diagnosing significant PDA using natriuretic peptides in preterm neonates: a systematic review. *Pediatrics*. 2015;135(2):e510-e25.
36. Underwood MA, Milstein JM, Sherman MP. Near-infrared spectroscopy as a screening tool for patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Neonatology*. 2007;91(2):134-9.
37. de Waal K, Phad N, Lakkundi A, Tan P. Cardiac function after the immediate transitional period in very preterm infants using speckle tracking analysis. *Pediatric Cardiology*. 2016;37:295-303.
38. González-Luis G, Ghirardello S, Bas-Suárez P, Cavallaro G, Mosca F, Clyman RI, et al. Platelet counts and patent ductus arteriosus in preterm infants: an updated systematic review and meta-analysis. *Frontiers in pediatrics*. 2021;8:613766.
39. 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. *Front Pediatr*. 2021;9:626261.
40. El-Mashad AE-R, El-Mahdy H, El Amrousy D, Elgendy M. Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *European journal of pediatrics*. 2017;176:233-40.
41. 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. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2012;91(4):590-6.
42. 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. *British journal of clinical pharmacology*. 2008;65(5):629-36.
43. Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, Schimmel MS, Kaplan M, Fink D. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics*. 2011;128(6):e1618-e21.
44. Oncel MY, Yurttutan S, Erdevi 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. *The Journal of pediatrics*. 2014;164(3):510-4. e1.

45. Faella HJ, Hijazi ZM. Closure of the patent ductus arteriosus with the Amplatzer PDA device: immediate results of the international clinical trial. *Catheterization and cardiovascular interventions*. 2000;51(1):50-4.

46. 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. *J Pediatr*. 2007;150(3):229-34. 34.e1.

47. Kenny D, Morgan GJ, Bentham JR, Wilson N, Martin R, Tometzki A, et al. Early clinical experience with a modified Amplatzer ductal occluder for transcatheter arterial duct occlusion in infants and small children. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82(4):534-40.

48. Sungur M, Karakurt C, Ozbarlas N, Baspinar O. Closure of patent ductus arteriosus in children, small infants, and premature babies with Amplatzer duct occluder II additional sizes: multicenter study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82(2):245-52.

49. Lee JH, Lee HJ, Park H-K, Ahn J-H, Kim HS, Jang HJ, et al. Surgical ligation of patent ductus arteriosus in preterm neonates weighing less than 1500g: a 9-year single center experience. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2020;15(1):1-9.

50. Vaidya R, Knee A, Paris Y, Singh R. Predictors of successful patent ductus arteriosus closure with acetaminophen in preterm infants. *J Perinatol*. 2021;41(5):998-1006.

51. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1723-9.

52. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, Ostmo SR, Paul Chan RV, Berrocal A, et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology*. 2021;128(10):e51-e68.

53. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978;187(1):1-7.

54. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986;33(1):179-201.

55. Ilhan O, Bor M. Platelet mass index and prediction of severity of transient tachypnea of the newborn. *Pediatr Int*. 2019;61(7):697-705.

56. Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ. Preterm intraventricular hemorrhage/posthemorrhagic hydrocephalus. *Volpe's Neurology of the Newborn*: Elsevier; 2018. p. 637-98. e21.

57. Cox P, Cohen MC, Scheimberg IB. Acute chorioamnionitis. *Pathology of the Placenta: A Practical Guide*. 2019:103-7.

58. Dice JE, Bhatia J. Patent ductus arteriosus: an overview. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2007;12(3):138-46.

59. Hagadorn JI, Bennett MV, Brownell EA, Payton KS, Benitz WE, Lee HC. Covariation of neonatal intensive care unit-level patent ductus arteriosus management and in-neonatal intensive care unit outcomes following preterm birth. *The Journal of pediatrics*. 2018;203:225-33. e1.

60. Lee J, Rajadurai VS, Tan KW, Wong KY, Wong EH, Leong JY. Randomized trial of prolonged low-dose versus conventional-dose indomethacin for treating

- patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2003;112(2):345-50.
61. Du J-F, Liu T-T, Wu H. Risk factors for patent ductus arteriosus in early preterm infants: a case-control study. *Zhongguo Dang dai er ke za zhi= Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. 2016;18(1):15-9.
 62. Ognean ML, Boantă O, Kovacs S, Zgârcea C, Dumitra R, Olariu E, et al. Persistent ductus arteriosus in critically ill preterm infants. *The Journal of Critical Care Medicine*. 2016;2(4):175.
 63. Lee JA, Kim M-J, Oh S, Choi BM. Current status of therapeutic strategies for patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight infants in Korea. *Journal of Korean medical science*. 2015;30(Suppl 1):S59-S66.
 64. Green CA, Westreich D, Laughon MM, Stamilio DM, Strauss RA, Reese J, et al. Association of chorioamnionitis and patent ductus arteriosus in a national US cohort. *Journal of Perinatology*. 2021;41(1):119-25.
 65. Gillam-Krakauer M, Reese J. Diagnosis and Management of Patent Ductus Arteriosus. *Neoreviews*. 2018;19(7):e394-e402.
 66. Gergawy M, Vollrath B, Cook D. The mechanism by which aminoglycoside antibiotics cause vasodilation of canine cerebral arteries. *British journal of pharmacology*. 1998;125(6):1150-7.
 67. Pharande P, Abdel-Latif ME, Bajuk B, Lui K, Bolisetty S. Preterm infant outcomes in relation to the gestational age of onset and duration of prelabour rupture of membranes: a retrospective cohort study. *BMJ Paediatrics Open*. 2017;1(1).
 68. Willis KA, Weems MF. Hemodynamically significant patent ductus arteriosus and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Congenital heart disease*. 2019;14(1):27-32.
 69. Benitz WE, Bhombal S, editors. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patent ductus arteriosus closure in preterm infants. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2017: Elsevier.
 70. Liebowitz M, Clyman RI. Prophylactic indomethacin compared with delayed conservative management of the patent ductus arteriosus in extremely preterm infants: effects on neonatal outcomes. *The Journal of pediatrics*. 2017;187:119-26. e1.
 71. Clyman RI, Hills NK. The effect of prolonged tracheal intubation on the association between patent ductus arteriosus and bronchopulmonary dysplasia (grades 2 and 3). *Journal of Perinatology*. 2020;40(9):1358-65.
 72. Erdevi O. PDA-TOLERATE Trial: An Exploratory Randomized Controlled Trial of Treatment of Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus at 1 Week of Age. 2019.
 73. Goel M, Dutta S, Saini SS, Sundaram V. Relationship between Decrease in Urine Output following Treatment with Prostaglandin Inhibitors and PDA Closure. *Am J Perinatol*. 2022(EFirst).
 74. Ye C, Lyu Q, Jiang L, Yu L, Xu Y, Zhang J, et al. Factors affecting the effectiveness of oral ibuprofen in the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2021;43(4):1074-81.
 75. Dani C, Ciarcià M, Miselli F, Luzzati M, Coviello C, Paladini A, et al. Platelet Count and Volume and Pharmacological Closure with Paracetamol of Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Children*. 2022;9(1):89.

76. Lee JH, Lee HJ, Park HK, Ahn JH, Kim HS, Jang HJ, et al. Surgical ligation of patent ductus arteriosus in preterm neonates weighing less than 1500g: a 9-year single center experience. J Cardiothorac Surg. 2020;15(1):144.



8. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Duktus arteriozusun kendiliğinden kapanma oranları

Tablo 2. Prematüre Bebeklerde Patent Duktus Arteriozus Gelişimi İçin Risk Faktörleri

Tablo 3: Volpe'ye göre GMK-İVK Sınıflaması ve Kraniyel Ultrason Bulguları

Tablo 4. Asendan intrauterin enfeksiyonlarda maternal ve fetal inflamatuvar yanıtın evreleme ve derecelendirilmesi

Tablo 5: PDA Tanısıyla Tedavi Edilen Hastalarda Demografik Veriler

Tablo 6: PDA Tanısı ile Tedavi Edilen Hastaların Klinik Verileri

Tablo 7: PDA Saptanan Hastaların Tedavi Öncesi Trombosit Parametreleri ve CRP Değeri

Tablo 8: PDA Saptanan Hastaların Tedavi Öncesi Ekokardiyografi Bulguları

Tablo 9: PDA Tanısıyla Tedavi Edilen Bebeklerde Tedavi Yöntemleri

Tablo 10: Medikal Tedaviye Direnci Etkileyen Demografik Faktörler

Tablo 11: Grupların Klinik Verileri Açısından Karşılaştırılması

Tablo 12: Grupların Ekokardiyografik ve Laboratuvar Verileri Açısından Karşılaştırılması

Tablo 13: Grupların Tedavi Verileri Açısından Karşılaştırılması

Tablo 14: İlk Kür Tedavi Seçeneğine Göre Sonuçların Kıyaslanması

Tablo 15: İlk Kür Tedavi Seçeneğine Göre Sonuçların Kıyaslanması

Tablo 16: Cerrahi Uygulanan Hastalar ile Uygulanmayanların Demografik Verilerinin Karşılaştırılması

Tablo 17: Cerrahi Uygulanan Hastalar ile Uygulanmayanların İzlem Verilerinin Karşılaştırılması

Tablo 18: Cerrahi Uygulanan Hastalar ile Uygulanmayanların İzlem Verilerinin Karşılaştırılması

Tablo 19: Lojistik regresyon analizi ile medikal tedaviye direnci etkileyen değişkenlerin analiz



9. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Fetal Dönemde Duktus Arteriozusun Yapısı ve Neonatal Sirkülasyon

Şekil 2. Duktal  alma ve Neden Olduğu Morbiditeler

Şekil 3. PDA Tedavisinde Farmakolojik Tedavi Ajanlarının Etkisi

