



**AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE
PDA KAPATMA TEDAVİSİNDE KULLANILAN
AJANLARIN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Arş. Gör. Dr. Ahsen BAŞARAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ahmet Afşin KUNDAK**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

AFYONKARAHİSAR 2024

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE
PDA KAPATMA TEDAVİSİNDE KULLANILAN
AJANLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Arş. Gör. Dr. Ahsen BAŞARAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman
Prof. Dr. Ahmet Afşin KUNDAK

AFYONKARAHİSAR 2024

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Tezi Hazırlayanın

Adı Soyadı:

Arş. Gör. Dr. Ahsen BAŞARAN

İmza:

Danışmanın

Ünvanı Adı Soyadı:

Prof. Dr. Ahmet Afşin KUNDAK

İmza:

KABUL VE ONAY

T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde PDA Kapatma
Tedavisinde Kullanılan Ajanların Karşılaştırılması
Tezi Hazırlayan : Arş. Gör. Dr. Ahsen BAŞARAN
Tez Savunma Tarihi : 15.05.2024
Tez Kabul Tarihi :
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ahmet Afşin KUNDAK

İş bu çalışma jürimiz tarafından ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. Ahmet Afşin KUNDAK

Üye

Prof. Dr. Ayhan PEKTAŞ

Üye

Doç. Dr. Ayşe Tolunay OFLU

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimiz boyunca her zorluğumuzda yanımızda olan, tecrübeleri ile yol gösteren, bilgi ve desteğini bizden esirgemeyen, hep hoşgörü ve baba şefkati ile yaklaşan, tez asistanı olmaktan da onur duyduğum değerli hocam, Prof. Dr. Ahmet Afşin KUNDAK'a,

Kapıları daima açık olan, bize özveri ile sahip çıkan, bilgi ve birikimleri ile hepimizin örnek aldığı, tez sürecimde de yardım ve desteklerini esirgemeyen başta Prof. Dr. Ayhan PEKTAŞ ve Doç. Dr. Ayşe Tolunay OFLU olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Eğitimim boyunca manevi desteklerini benden esirgemeyen, tüm soru ve sorunlarıma sabırla yaklaşan ve yol gösteren, hekimlik adına çok şey öğrendiğim değerli hocam, Doç. Dr. İbrahim EKER'e,

Çocuk hekimliğinden hayat tecrübelerine kadar bize her konuda yardımcı olan ve yol gösteren yan dal uzmanımız ve ablam Dr. Nurdan ÖZTÜRK TAŞAR'a,

Tüm sorunları ve zorlukları birlikte aştığımız, iyi ve kötü her anda yan yana durduğumuz dostum Dr. Nur ÖNEN'e, uzmanlık sürecini de birlikte tamamladığımız başta yoldaşlarım Çisem ve Mustafa olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve birlikte çalıştığımız tüm ekip arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde yanımda olan, benden sevgilerini esirgemeyen, kızları olmaktan onur duyduğum ANNEM ve BABAM'a, haklarını ödeyemeyeceğim ABİM ve GİZEM'e, öğrencilik günlerimden itibaren bana kardeş olan Dr. Çiğdem KOÇ DOĞRUL'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ahsen BAŞARAN

Afyonkarahisar, Mayıs 2024

YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE PDA KAPATMA TEDAVİSİNDE KULLANILAN AJANLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Ahsen BAŞARAN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi
Mayıs 2024
Danışman: Prof. Dr. Ahmet Afşin KUNDAK

ÖZET

Amaç: Patent duktus arteriozus (PDA) prematüre bebeklerde sık görülen bir konjenital kalp hastalığıdır ve prematüre bebekler için önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. PDA tedavisinde hangi yaklaşımın üstün olduğuna dair fikir birliği halen bulunmamaktadır. Çalışmamızda; yaşamının ilk 90 gününde hemodinamik olarak anlamlı PDA tanısı alan bebeklerde PDA'nın medikal kapatma tedavisinde ibuprofen, parasetamol ve kombine (ibuprofen+ parasetamol) tedavilerinin etkinliği, vakalardaki kür sayısı, kapanma durumu, morbidite ve mortalite açısından karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 2018-2023 yılları arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesinde yatan, 37 gebelik haftasından önce doğan ve hemodinamik olarak anlamlı PDA tanısı alan 60 bebek retrospektif olarak incelendi. Olgular ilk kürde aldıkları medikal tedavi tercihinine göre parasetamol ve ibuprofen grubu olarak ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen bebeklerde prenatal-natal özellikler, duktusun kapanma durumu, sepsis, nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi (ROP), intraventriküler hemoraji ve mortalite açısından incelendi. Veriler IBM SPSS Statistics 29 ile analiz edildi.

Bulgular : İlk kür kapatma tedavisi olarak; bebeklerin 37'sinin iv parasetamol 23'ünün oral ibuprofen tedavisi aldığı görüldü. Her iki grubun prenatal-natal özellikleri ve ilk kür kapanma oranları benzerdi. Parasetamol alan grupta BPD, ROP ve NEK oranı ibuprofen grubuna göre daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,01$, $p=0,013$, $p=0,039$). İkinci kür kapatma tedavisinde 5 bebeğe kombine tedavi uygulandı ve 3 tanesinde komplikasyon gelişmeden PDA kapandı. İki olguda 3.kür ve bir olguda 4.kür medikal tedavi ile PDA'nın kapandığı görüldü.

Sonuç: PDA tedavisinde parasetamol ve ibuprofenin duktal kapanma başarısı, literatürle uyumlu ve benzerdir. Parasetamol grubunda NEK, BPD ve ROP oranlarının daha yüksek bulunması, beslenme intoleransı (batın distansiyonu, NEK vb.) olan, bft bozukluğu olan kritik hasta grubunda iv parasetamolun tercih edilmesi ile ilişkilendirildi. Klinik durumu uygun olan bebeklerde, cerrahi müdahale öncesi, üçüncü ve dördüncü kür mono veya kombine medikal tedaviler ile duktus kapatılabilir.

Anahtar Kelimeler: Duktus arteriozus, İbuprofen, Kombine Tedavi, Parasetamol

COMPARISON OF AGENTS USED IN PDA CLOSURE TREATMENT IN THE NEWBORN INTENSIVE CARE UNIT

Ahsen BAŞARAN

Afyonkarahisar Health Sciences University
Faculty of Medicine Department of Pediatrics Thesis
May 2024
Supervisor: Professor Ahmet Afşin KUNDAK, MD

ABSTRACT

Objective: Patent ductus arteriosus (PDA) is a common congenital heart disease, associated with significant morbidity and mortality in preterm infants. However, there is still no consensus on which approach is superior in the treatment of PDA. In our study, we aimed to compare the effectiveness of ibuprofen, paracetamol and combination (ibuprofen+ paracetamol) in the medical closure treatment of PDA in preterm infants diagnosed with hemodynamically significant PDA in the first 90 days of life, in terms of the number of cures, PDA closure status, morbidity and mortality.

Materials and Methods: In this study, 60 preterm infants were retrospectively reviewed, who were born before 37 weeks of gestation and diagnosed with hemodynamically significant PDA, hospitalized at Afyonkarahisar Health Science University between 2018 and 2023. The cases were divided into two different groups according to their first cycle medical treatment preference, which is paracetamol or ibuprofen. The preterm infants included in the study were examined in terms of prenatal-natal characteristics, duct closure status, sepsis, necrotizing enterocolitis (NEC), bronchopulmonary dysplasia (BPD), retinopathy of prematurity (ROP), intra-ventricular hemorrhage and mortality. Data were analyzed with IBM SPSS Statistics 29.

Results: As a first cure of closure treatment from 60 patients, 37 preterm infants had intravenous paracetamol treatment and 23 of them had perioral ibuprofen treatment. Prenatal- natal characteristics and first cycle closure rates were similar in both groups. BPD, ROP, and NEC rates were found to be higher in the paracetamol group than in the ibuprofen group ($p=0,01$, $p=0,013$, $p=0,039$, respectively). In the second course of closure treatment, combined treatment was applied to 5 babies, and PDA was closed in 3 of them without complications. It was observed that the PDA closed with the 3rd cure in two cases and the 4th cure in one case.

Conclusion: The ductal closure success of paracetamol and ibuprofen in the treatment of PDA is compatible and similar to the literature. The higher rates of NEC, BPD, and ROP in the paracetamol group were associated with the preference for intravenous paracetamol in critical patient groups, such as those with feeding intolerance (abdominal bloating, NEC, etc.) and renal function test abnormalities. In preterm infants with appropriate clinical conditions, the duct can be closed with the

third and fourth courses of mono or combined medical treatments before surgical intervention.

Keywords: Combined Treatment, Ductus arteriosus, Ibuprofen, Paracetamol

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
İÇ KAPAK.....	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	ii
KABUL VE ONAY	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. YENİDOĞAN DÖNEMİ VE PREMATÜRİTE.....	4
2.2. DUKTUS ARTERİOZUS	5
2.2.1. Duktus Arteriozusun Histolojisi ve Embriyolojisi	5
2.2.2. Duktus Arteriozusun Kapanması.....	6
2.3. PATENT DUKTUS ARTERİOZUS.....	7
2.3.1. Prematüre ve Patent Duktus Arteriozusu İlişkisi.....	7
2.3.2. Patent Duktus Arteriozusun Görülme Sıklığı.....	7
2.3.3. Patent Duktus Arteriozusun Risk Faktörleri.....	8
2.4. PATENT DUKTUS ARTERİOZUSA BAĞLI PATOFİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER.....	10
2.4.1. PDA ve Soldan Sağa Şant.....	10
2.4.2. PDA'nın Pulmoner Dolaşım ve Akciğere Etkisi	10
2.4.3. PDA'nın Sistemik Dolaşım Üzerine Etkisi	11
2.5. PATENT DUKTUS ARTERİOZUSTA KLİNİK BULGULAR.....	12
2.5.1. Patent Duktus Arteriozusta Terminoloji.....	13
2.6. PATENT DUKTUS ARTERİOZUSTA TANI YÖNTEMLERİ.....	13

2.6.1. Akciğer Grafisi	13
2.6.2. Elektrokardiyografi.....	14
2.6.3. Ekokardiyografi ve Doppler	14
2.7. PREMATÜRELERDE PDA YÖNETİMİ	14
2.7.1. Konservatif Tedavi	15
2.7.2. Medikal Tedavi.....	15
2.7.3. İndometazin	15
2.7.4. İbuprofen.....	16
2.7.5. Parasetamol.....	18
2.7.6. Cerrahi Yaklaşım	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	20
3.2. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE TARİH.....	20
3.3. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ.....	20
3.4. ARAŞTIRMANIN EVRENİ.....	20
3.5. VERİLERİN GRUPLANDIRILMASI	20
3.6. VERİ ANALİZİ	23
3.7. ARAŞTIRMA İÇİN İZİNLER.....	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ	50
7. KAYNAKÇA.....	53

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADDA	: Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı
APGAR	: Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration
BFT	: Böbrek Fonksiyon Testleri
BPD	: Bronkopulmoner Displazi
COX	: Siklooksijenaz
ÇDDA	: Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
DA	: Duktus Arteriozus
DDA	: Düşük Doğum Ağırlıklı
EKO	: Ekokardiyografi
GİS	: Gastrointestinal Sistem
HAPDA	: Hemodinamik Anlamlı PDA
IUGR	: İntrauterin Gelişme Geriliği
İV	: İntravenöz
İVH	: İntraventriküler Hemoraji
La/Ao	: Sol Atrium/ Aort Kökü Oranı
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
PaCO₂	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PaO₂	: Parsiyel Oksijen Basıncı
PDA	: Patent Duktus Arteriozus
PG	: Prostaglandin
PGE₂	: Prostaglandin E ₂
PGHS	: Prostaglandin Endoperoksit H Sentaz
POX	: Peroksidaz
RDS	: Respiratuar Distres Sendromu
ROP	: Prematüre Retinopatisi
SGA	: Small for gestational age (Gebelik haftasına göre küçük)
SMA	: Superior Mezenterik Arter
TND	: Türk Neonatoloji Derneği
VATS	: Video-assisted Torakoskopik Cerrahi

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 3.1. Türk Neonatoloji Derneği Bronkopulmoner Displazi Korunma ve İzlem Rehberi	23
Tablo 4.1. İV Parasetamol ve Oral İbuprofen Gruplarının Demografik Ve Klinik Özelliklere Göre Karşılaştırılması, n (%).....	28
Tablo 4.2. Olguların Demografik Ve Klinik Özelliklerine Göre İlk Kür Sonrası PDA'nın Kapanma Durumunun Karşılaştırılması, n (%)	31
Tablo 4.3. Olguların İlk Kürde Aldıkları Tedavi Grubuna Göre Morbidite Ve Mortalite Açısından Karşılaştırılması, n (%)	33
Tablo 4.4. İlk Kür Tedavi İle Duktusu Kapanan Olgularda Tedavi Grubunun Morbidite Ve Mortalite Açısından Karşılaştırılması, n (%).....	34
Tablo 4.5. Kapanmış PDA ve Opere PDA Olgularının Morbidite Ve Mortalite Açısından Karşılaştırılması, n (%)	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1.	PGHS tarafından katalize edilen COX ve POX reaksiyonları	2
Şekil 2.1.	Embriyonik aortik ark sisteminin şeması	5
Şekil 4.1.	Olguların Doğum Ağırlığına Göre Dağılımı	25
Şekil 4.2.	Olguların Antenatal Kortikosteroid Kullanım Dağılımı	26
Şekil 4.3.	Olguların Sürfaktan İhtiyacına Göre Dağılımı.....	26
Şekil 4.4.	Olguların İlk Kür Medikal Tedavi Tercihi Ve Duktusun Kapanma Durumuna Göre Dağılımı.....	27
Şekil 4.5.	Antenatal Kortikosteroid Dozuna Göre İlk Kürde PDA Kapanma Durumu.....	32
Şekil 4.6.	Olguların İkinci Kürde Aldıkları Medikal Tedaviye Göre Dağılımı	35
Şekil 4.7.	Olguların İkinci Kürde Aldıkları Medikal Tedaviye Ve Duktusun Kapanma Durumuna Göre Dağılımı	35
Şekil 4.8.	İlk Kürde İbuprofen Alan Olguların PDA Kapanma Durumu Ve Tedavi Şeması	36
Şekil 4.9.	İlk Kürde Parasetamol Alan Olguların PDA Kapanma Durumu Ve Tedavi Şeması	37
Şekil 4.10.	Olguların Akış Şeması.....	37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Patent duktus arteriozus (PDA), preterm olarak doğan yenidoğan bebeklerde karşılaşılan en sık kardiyovasküler hastalıktır. Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde PDA'nın görülme sıklığının %65 olduğu bildirilmiştir (1). Duktus arteriozus (DA), fetal yaşamda ana pulmoner arter ve sol pulmoner arterin birleşimini inen aortaya bağlayan vasküler bir yapıdır. Term bebeklerde PDA'nın çapı yaklaşık 10 mm'dir (2). Tüm bebeklerin doğum anında duktusu fizyolojik olarak açıktır. Duktus arteriozus doğumdan sonra 12- 29 saatte fonksiyonel olarak, 2- 3 haftada ise anatomik olarak kapanır (3,4).

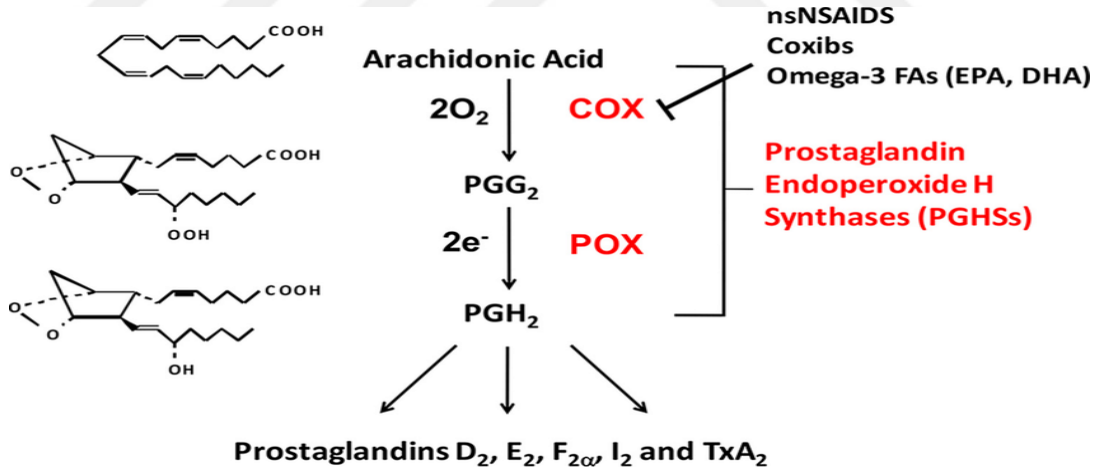
Duktusun tam kapanması fizyolojik, yapısal, moleküler ve genetik faktörlerin birleşimi ile sağlanır (5,6). Duktus arteriozusun kapanması önceden programlanmış, fetal hayatta hazırlığı başlayan ve doğum sonrası tamamlanan karmaşık bir süreçtir (3).

Erken doğan bebeklerde, olgunlaşmamış mekanizmalar ve tamamlanmayan süreç nedeni ile duktus arteriozus sıklıkla kapanamaz (5). Görülme sıklığı 28 haftadan küçük prematüre bebeklerde %50'yi geçmektedir (7). Fetal yaşamda pulmoner damar direncin sistemik damar direncinden yüksek olması nedeni ile duktus arteriozusta sağdan sola doğru bir akım vardır. Doğum sonrası ise pulmoner vasküler direnç düşer ve sistemik vasküler direnç artar, akım soldan sağa döner (8). Patent duktus arteriozusta şantın ve duktal çalmanın derecesine bağlı olarak inen aortadan pulmoner artere doğru kan akımını artırır ve organ perfüzyonunda azalmaya sebep olur. Duktus arteriozusun neden olduğu hipoperfüzyon, yenidoğan bebeklerde klinik olarak intraventriküler kanama (İVH), pulmoner hemoraji, nekrotizan enterokolit (NEK) serebral iskemi gibi durumlar ile ilişkilendirilir (9). Özellikle de 28 gebelik haftasından küçük bebeklerde büyük PDA'nın morbidite ile ilişkisini gösteren yayınlar olması nedeni ile bu komplikasyonları önlemek ve yaşam şansını iyileştirmek için patent duktus arteriozusun kapatılması önerilmektedir (10,11). Bu nedenle duktus arteriozusun farmakolojik yolla veya cerrahi yöntemle kapatılması mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır (12). Profilaktik olarak PDA'nın farmakolojik ajanlar ile kapatılması tartışılmaktadır. Farmakolojik ajanların potansiyel olumlu etkilerinin yanında ciddi yan etkileri de görülebilmektedir (13,14).

Bu nedenle kurtarma tedavisi günümüzde önerilmektedir. Kurtarma tedavisi hemodinamik olarak anlamlı PDA saptanan hastalarda tercih edilmektedir. Bebekte respiratuar instabilite, persistan oksijen gereksinimi, ventilatörden ayrılamama, hemodinamik etkilenme kliniği mevcut ise ve ekokardiyografi (EKO)'de anlamlı şant varsa hemodinamik anlamlı PDA olarak değerlendirilmektedir (8).

PDA'nın kapatılması için tedavi seçenekleri arasında konservatif tedavi, farmakolojik ajanlar, cerrahi tedavi yaklaşımı yer alır (8). İndometazin, ibuprofen ve parasetamol PDA'nın kapatma tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlardır (15).

Prostaglandin E₂ (PGE₂) duktal açıklığı sağlayan enzimdir. Medikal tedavinin temelini prostaglandin sentez inhibisyonu oluşturmaktadır. Prostaglandin endoperoksit H sentaz (PGHS) enzimi araşidonik asidin prostaglandin H₂'ye dönüştürülmesinden sorumludur. PGHS hem siklooksijenaz (COX) hem de peroksidaz (POX) aktivitelerine sahiptir (Şekil 1.1.). Farklı doku ve hücrelerde 2 izoformda bulunur. Bu izoformlar PGHS-1 (COX-1) ve PGHS-2 (COX-2)'dir.



Şekil 1.1. PGHS tarafından katalize edilen COX ve POX reaksiyonları gösterilmektedir. Yaygın olarak siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) olarak bilinen iki PGHS izoformu vardır. Prostaglandin ürünleri farklı sentez yoluyla PGH₂'den oluşturulur (16).

İndometazin ve ibuprofen nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardır ve DA kapanmasında etkisini COX üzerinden COX 1 ve COX 2'yi inhibe ederek gösterir. Bu şekilde prostaglandin sentezini azaltır, duktusun konstrüksiyonu ve kapanmasını uyarır (14). İndometazin veya ibuprofen tedavisinin başarısız veya kontrendike olduğu prematüre bebeklerde ise parasetamol ile başarılı duktal kapanmalar

bildirilmiştir (17). Parasetamol, non-selektif COX inhibitörüdür ve etkisini prostaglandin sentezinin POX komponentini inhibe ederek gösterir (8). Cerrahi ligasyon ile karşılaştırıldığında farmakolojik tedavide duktus daha yavaş kapanır. Bu sebeple kalbin önündeki direnç kademeli olarak artar ve kalp daha kolay uyum sağlar (18). PDA yönetim stratejileri arasında fikir birliği sağlanamamakla birlikte farmakolojik ajanların kontrendike olduğu veya başarısız olduğu durumlarda cerrahi ligasyon yapılmaktadır (19). Ancak literatürde cerrahi ligasyon için zamanlama ve önceki medikal kür sayısı net değildir. Türk Neonatoloji Derneği (TND) cerrahi ligasyon öncesi iki kür tedavi önermekle birlikte bireysel yaklaşım önermektedir (8).

Bu çalışmada prematüre sıklığının da artması ile yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde daha sık karşılaştığımız PDA tanılı hastaların tedavisinde kullanılan ajanların karşılaştırılması amaçlanmıştır. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde 2018-2023 yılları arasında yaşamının ilk 90 gününde ekokardiyografik değerlendirme ile PDA tanısı alan ve hemodinamik olarak tedavi gerektiren hastalar çalışma kapsamına alındı. Hastalar aldıkları ajan, kür sayısı, kapanma durumu, morbidite ve mortalite açısından değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. YENİDOĞAN DÖNEMİ VE PREMATÜRİTE

Gebelik süreci ortalama 280 gün veya 40 haftadır. Yaşamın ilk 28 günü ‘yenidoğan dönemi’ olarak adlandırılmaktadır (20). Yenidoğan bebekler doğum haftalarına ve doğum ağırlıklarına göre sınıflandırılır. Yenidoğanlar doğum zamanlarına göre prematüre, matür ve postmatüre olarak üçe ayrılır. Doğum haftasına göre sınıflandırıldığında 37 haftadan daha önce doğan bebeklere prematüre, 37-42 hafta arasında doğan bebeklere matür, 42 haftadan sonra doğan bebeklere postmatüre denilmektedir. Prematüre bebekler doğum haftasına göre; 28 gebelik haftasından önce doğanlar ileri derecede prematüre, 28 ve 31+6 gebelik haftasında doğan bebekler çok prematüre, 32 ve 33+6 gebelik haftasında doğanlar orta derecede prematüre, 34 ve 36+6 gebelik haftasında doğan bebekler ise geç prematüre olarak gruplandırılmaktadır (21).

Yenidoğanlar doğum ağırlıklarına göre sınıflandırıldığında <1000 gram bebekler “aşırı düşük doğum ağırlıklı” (ADDA), <1500 gram bebekler “çok düşük doğum ağırlıklı” (ÇDDA), <2500 gram bebekler “düşük doğum ağırlıklı” (DDA), 2500-3999 gram arası bebekler normal doğum ağırlıklı, 4000-4500 gram arası bebekler yüksek doğum ağırlıklı ve >4500 gram bebekler ise çok yüksek doğum ağırlıklı bebek olarak değerlendirilmektedir (21).

Dünya genelinde 2015 yılında yapılan araştırmada; beş yaşın altındaki ölümlerin %45.1’ini yenidoğan ölümleri oluşturmuştur. Yenidoğan ölümlerinin yaklaşık üçte birinin erken doğum komplikasyonlarından olduğu gösterilmiştir (22). Ülke genelinde yapılan bir araştırmada ise bebek ölümlerinin %28’inin prematürite sebebi ile olduğu saptanmıştır (23). Dünya Sağlık Örgütü’nün yaptığı çalışmada 2015 yılında her 7 yenidoğan bebekten 1’i düşük doğum ağırlıklı olarak dünyaya gelmiştir. Gelişmiş ülkelerde bu oran %7.2 bulunurken gelişmemiş ülkelerde bu oranın %26.4’e kadar çıktığı saptanmıştır (24).

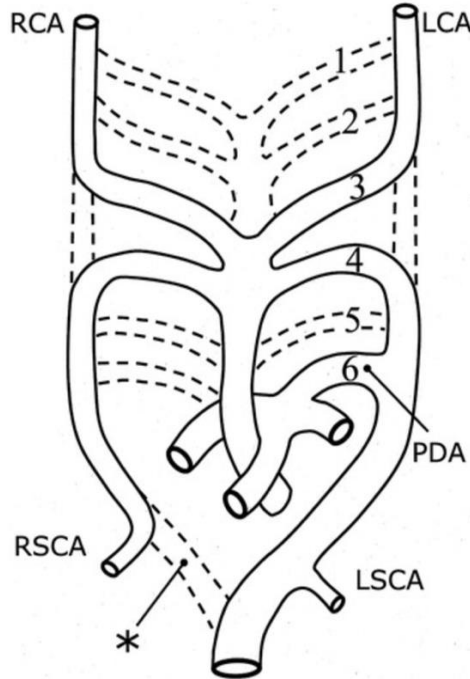
Teknoloji ve tıbbi alandaki yenilikler ve gelişmeler yenidoğan yoğun bakım ünite kalitelerinin artmasına neden olmuş ve prematüre bebeklerin yaşama sıklığını arttırmıştır. Bu durum preterm bebeklerin uzun süreli izlemlerinde morbiditelerin de artmasına yol açmıştır. Daha önceki dönemlerde 28 hafta olan viabilite sınırı bu

gelişmeler sonucunda 23 haftaya kadar düşmüştür. Yapılan bir araştırmada 23. gebelik haftasında doğan bebeklerin hayatta kalma oranı %2-35, 24 gebelik haftasında doğan bebeklerde %17-62, 25 gebelik haftasında doğan bebeklerde ise bu oranın %35-72 olduğu saptanmıştır. Doğum ağırlığına göre ise yaşam şansının 750 gram altında %57-67 olduğu, 600 gram ile 699 gram arasında %27-63 olduğu, 500 gram altında doğan bebeklerde ise %4-38 arasında olduğu bulunmuştur (25).

2.2. DUKTUS ARTERİOZUS

2.2.1. Duktus Arteriozusun Histolojisi ve Embriyolojisi

Duktus arteriozus fetal hayatta esansiyel bir yapıdır. Kardiyovasküler sistem gelişiminde, altıncı çift embriyonik aortik arkın proksimal kısımları proksimal pulmoner arter dalı olarak varlığını sürdürür. Sol altıncı arkusun distal kısmı ise sol pulmoner arteri sol dorsal aortaya bağlayan duktus arteriozus olarak varlığını sürdürür. Normalde distal sağ altıncı aort arkı dorsal aorta ile bağlantısını kaybederek dejenere olur (Şekil 2.1.). Bu dönüşüm fetal hayatın sekizinci haftasında tamamlanır (26).



Şekil 2.1. Embriyonik aortik ark sisteminin şeması. 6 çift embriyonik aortik ark gösterilmiştir. Kırılan kısımlar kesikli çizgilerle gösterilmiştir. Distal sol altıncı embriyonik ark normalde devam eder ve sol pulmoner arteri proksimal inen aorta bağlayan patent duktus arteriozusa dönüşür. Sağ distal altıncı ark normal olarak sağ dorsal aortanın sekizinci segmenti (*) gibi kıvrımlıdır, bu da sola doğru aortik ark ile sonuçlanır (26). RCA: sağ

karotis arter, RSCA: sağ subklavyen arter, LCA: sol karotis arter, ve LSCA: sol subklavyen arter

Duktus arteriozus komşu olduğu pulmoner arter ve aortadan farklı yapıdadır. Media tabakası pulmoner arter ve aortada elastik liflerden oluşmuşken DA'da düz kastan oluşur. Duvar kalınlıkları ise benzerdir. DA'da intimal tabakanın etrafında dış kısımda dairesel , iç kısımda ise longitudinal şekilde yerleşmiş belirgin bir kas tabakası vardır (27,28). DA'un kapanması genellikle pulmoner arterin ucundan başlar. Bu sebeple DA patent olduğunda geniş bir aortik uç ve küçük bir pulmoner bağlantı yeri olur ve patent duktus arteriozusa konik bir şekil verir (3).

2.2.2. Duktus Arteriozusun Kapanması

İntrauterin yaşamda pulmoner damar direnci daha yüksek olduğundan dolayı sağ ventrikülden çıkan kanın büyük çoğunluğu DA ile akciğerleri bypass ederek inen aortaya iletilir. DA'taki akım ventrikül debisinin yaklaşık %55-60'ı kadardır (2). Doğumda kordonun klemplenmesi ile birlikte pulmoner vasküler direnç düşer, pulmoner kanlanma artar ve erişkin dolaşım başlar. Bu sebeple DA'un görevi kalmaz ve kapanır. Oksijenlenmenin artması ile birlikte prostaglandin (PG) metabolizmasının üretimi azalır. Pulmoner kanlanmanın artmasıyla da PG metabolizması hızlanır ve dolaşımdaki seviyesi düşer. Bu mekanizma DA'un kapanmasındaki en önemli etkindir (6).

Miadında doğan bebekte DA'un kapanması önce fonksiyonel ve sonra anatomik olarak gerçekleşir (3,4). Fonksiyonel kapanma bebeklerin büyük çoğunluğunda ilk 12 ila 29. saatler arasında (ortalama 15.saat), %90 bebekte 48 saat içinde, tamamına yakınında ise ilk 72 saat içinde gerçekleşir. Fonksiyonel kapanmada mekanizma parsiyel oksijen basıncının artması (PaO_2) ve PG seviyesindeki azalmaya bağlıdır. PG seviyesinin kanda düşmesiyle birlikte vazodilatör etki kaybolur. Kanda oksijenlenmenin artması entotelin-1 üretimini indükleyerek vazokonstriktör etkiyi artırır ve DA'taki kapanmayı sağlar (6).

Yapısal (anatomik) kapanma ise remodeling olarak değerlendirilir. Doğumdan sonra PaO_2 artması ile DA'un medial tabakasındaki düz kaslarda kasılma olur ve boyu kısılır. Kasılma ile vazo vazorumların sıkışmasına bağlı doku hipoksisi meydana gelmektedir ve bu durum nekrotik kaskadı ve inflamatuvar süreci

aktifleştirerek fibrozise neden olmaktadır. Meydana gelen fibrozis ve hücre ölümü sonucu DA kalıcı olarak kapanır. DA'un kapanmasından 2-3 hafta içerisinde Ligamentum Arteriozusa dönüşmektedir (2,4).

Duktus arteriozusun kapanması yapısal özellikleri nedeni ile term bebeklerle kıyaslandığında preterm bebeklerde daha zor gerçekleşmektedir. Bunun nedenleri preterm bebeklerde duktus arteriozusun nitrik oksit, endotelin ve prostaglandine artmış duyarlılığı, prostaglandin metabolizmasının daha yavaş olması, konstrüktör yolların gelişiminin yetersiz olması, genetik ve duktus arteriozusun ince duvarlı olması, damarın gerekli oksijenlenme ve beslenmesi için vazo vazorumlara ihtiyacının az olması nedeniyle hipoksik ortamın oluşmaması olarak sayılabilir (3).

2.3. PATENT DUKTUS ARTERİOZUS

DA, pulmoner arter ve aorta arasında bağlantıyı sağlayan, genellikle doğumdan sonraki 48 saat içinde kapanan fetal hayatın önemli bir bileşenidir. DA'un doğumdan sonra 72 saat içinde kapanmamasına Patent duktus arteriozus (PDA) denilmektedir (29). Prematüre bebeklerde karşılaşılan en sık kardiyovasküler hastalıktır ve preterm için önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır. PDA'nın görülme sıklığı 28 haftadan küçük prematüre bebeklerde %50'yi geçmektedir (7).

2.3.1. Prematüre ve Patent Duktus Arteriozus İlişkisi

Prematüre doğan bebeklerin gebelik haftası ne kadar düşük ise tedavi gerektiren PDA oranı ve hastaların takiplerinde PDA'nın sebat etme oranı o kadar yüksektir (2). Türkiye'de yapılan bir kohort çalışmasında ÇDDA bebeklerde tedavi gerektiren PDA oranının %24,8 olduğu bulunmuştur (30). Stoll ve arkadaşlarının (31) ÇDDA prematüre bebekler ile yaptığı çalışmada respiratuvar distres sendromu %93, patent duktus arteriozus % 46, prematürite retinopatisi (ROP) %59, bronkopulmoner displazi (BPD) %42, nekrotizan enterokolit %11, geç, başlangıçlı sepsis %36, evre 2-3 intraventriküler hemoraji %16 oranında bulunmuştur.

2.3.2. Patent Duktus Arteriozusun Görülme Sıklığı

PDA yenidoğanlarda en sık görülen konjenital kalp anomalileri arasındadır (32). Konjenital kalp hastalıklarının yaklaşık %12'sini oluşturur. PDA'nın

bebeklerde görülme sıklığı, doğum haftası ve doğum ağırlığıyla ters orantılıdır. Erkeklerle göre kızlarda daha fazla görülür (33,34). Term bebeklerde PDA görülme oranı %0.45'dir (35). Prematüre bebeklerde ise PDA görülme oranı %29-80 aralığında değişmektedir. PDA sıklığı 28 haftadan önce doğan prematüre bebeklerde %60-70 saptanırken, 32 gebelik haftasından sonra doğan prematüre bebeklerde %20'dir. Doğum ağırlığına göre ise 1000 gram altında doğan bebeklerde PDA oranı %40-55 iken 1500 gram altında doğan bebeklerde ise %30 olarak saptanmıştır (8).

2.3.3. Patent Duktus Arteriozusun Risk Faktörleri

PDA için en önemli risk faktörleri erken doğum haftası ve düşük doğum ağırlığıdır (2).

Gebelik haftası 30 haftadan küçük ve respiratuar distres sendromu (RDS) sebebi ile tedavi alan prematüre bebeklerde hayatının dördüncü gününde PDA görülme sıklığı %65 olarak bildirilmiştir (2).

Antenatal kortikosteroid DA dokusunda PG ve oksijen duyarlılığını geliştirmede etkilidir. Prematüre bebeklerde antenatal kortikosteroid kullanmamış olmak PDA riskini artırır (36).

Gebelik döneminde koryoamnionit varlığının PDA riskini 1,43 kat arttırdığı gösterilmiştir (37). Ayrıca siklooksijenaz inhibitörleri ile PDA kapatma tedavisinde yanıtı azaltır (38).

Perinatal risk faktörlerini inceleyen bir çalışmada APGAR skorunun PDA ile olan ilişkisi değerlendirilmiş ve düşük APGAR skoru 1.dk için anlamlı saptanmamıştır. Ancak 5. dakikada APGAR skoru düşük olan bebeklerde PDA riski artmıştır (39).

Doğum sonrası sıvı yönetiminde kesin bir görüş olmamakla birlikte 170 ml/kg/gün'den yüksek sıvı verilmesinin PDA gelişme riskini artırdığını belirten çalışmalar mevcuttur. Yakın hemodinamik takip, laboratuvar bulguların takibi ve idrar çıkışı izlemine göre hasta bazında karar vermek gerekmektedir. Hastalara PDA gelişmesini engellemek için 170 ml/kg/g sıvı tedavisinin aşılması önerilmektedir (2).

Sepsis duktusun zamanında kapanmasını geciktirir, farmakolojik ajanlara olan yanıtı azaltır ve kapanan PDA'nın tekrar açılmasına sebep olabilir (8).

SGA'lı bebeklerin PDA açısından riskli olduğu ve ekokardiyografi (EKO) ile daha erken zamanda değerlendirme yapılması önerilmektedir (40). Ancak başka bir çalışmada ise intrauterin gelişme geriliği (IUGR) ve SGA'lı bebeklerde PDA riskinin azaldığı belirtilmiştir (41).

Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerle yapılan bir çalışmada fototerapi alan bebeklerde PDA sıklığı daha yüksek bulunmuştur (42). Ancak fototerapinin PDA ile ilişkisi eski yayınlarda gösterilmiş olmasına rağmen yeni yayınlar bu bilgiyi desteklememektedir (43).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan bebeklerin tedavinde kullanılan bazı farmakolojik ilaçlar da PG sentezini etkileyerek PDA'ya neden olabilir (44). Bu farmakolojik ajanlar içerisinde en sık kullanılan ilaç furosemid'dir. Furosemid böbreklerde PGE_2 üretimini uyarır (45). Farelerle yapılan bir çalışmada furosemidin prostaglandin üretimini arttırdığı ve duktal dokuyu vazodilate ettiği gösterilmiştir (46). Paradoksal olarak PDA tedavisinde sıvı kısıtlaması ve diüretik tedavi sırasında da sıklıkla tercih edilen bir ilaçtır. Bir çalışmada sıvı kısıtlamasından bağımsız olarak furosemid ile tedavi edilen bebeklerde PDA oranının arttığı gösterilmiştir (47). Başka bir çalışmada ise diğer diüretikler ile karşılaştırıldığında furosemid ile tedavi edilen bebeklerde PDA oranlarının anlamlı derecede yüksek olduğu, cerrahi gereklilik ve mortalitede artış saptandığı kaydedilmiştir (48). RDS'li bebeklerde yapılan bir çalışmada ise furosemid uygulamasından sonra PDA oranlarında artış saptanmamakla birlikte solunum durumunun düzeldiği gözlenmiştir (49). Bir başka çalışmada ise küçük bebeklerde, doza bağımlı şekilde furosemide maruz kaldığında PDA tedavi oranları daha düşük saptanmıştır (50). Bu bulgular ışığında furosemid tedavisinin net etkisi hala tartışmalıdır. FDA diüretik etkisinin potansiyel faydalarının yanında, PGE_2 sentezini arttırabileceğini, böylece duktal açıklığı destekleyebileceğini vurgulamaktadır (51).

Çoğu preterm PDA vakasında kalıtımın rolü olduğu gösterilmiştir (52,53). Transkripsiyon faktörü AP-2 beta, tümör nekroz faktörü reseptör ilişkili faktör 1 ve prostasiklin sentazdaki genetik varyasyonların rol oynadığı düşünülmektedir (54).

2.4. PATENT DUKTUS ARTERİÖZUSA BAĞLI PATOFİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

2.4.1. PDA ve Soldan Sağa Şant

Fetal dönemde pulmoner vasküler direncin yüksek, sistemik vasküler direncin ise düşük olması nedeni ile DA'ta sağdan sola doğru bir akım vardır. Bebeğin ilk nefesini alması ve akciğerlerin havalanmasıyla pulmoner damar direnci düşer, sistemik damar direnci artar ve şantın yönü soldan sağa döner. RDS olan prematürelerde de pulmoner damar direnci sürfaktan tedavisinden sonra düşmekte ve soldan sağa doğru şant oluşmaktadır (8).

PDA küçük olduğunda çapın dar olması nedeni ile akıma karşı yüksek direnç vardır. Sistemik dolaşım ve pulmoner dolaşım arasındaki basınç farkı fazla olsa bile bu sebeple şantın miktarı az olur. PDA büyük olduğunda ise pulmoner ve sistemik dolaşımdaki basınç eşitlenme eğilimindedir ve şanttaki kan miktarını bu iki sistem arasındaki basınç belirler. PDA'daki bu şant bağımlı bir şanttır. Doğum sonrası pulmoner vasküler dirençte meydana gelen değişiklikler PDA akımını belirler (10,28,55).

PDA'daki akım büyüklüğünü belirleyen 3 önemli faktör vardır (8);

- Aorta ve pulmoner arter arasındaki basınç farkı,
- Sistemik damar direnci ve pulmoner damar direnci,
- duktus arteriozusun uzunluk ve çapı'dır.

2.4.2. PDA'nın Pulmoner Dolaşım ve Akciğere Etkisi

Kanın sistemik dolaşım yerine duktus vasıtası ile akciğere gitmesine duktal çalma denir. Duktal çalma beyin, böbrekler ve bağırsaklar gibi uç organlarda hipoperfüzyona sebep olabilir. Bu etkiler pretermiler için önemli morbidite nedeni olan nekrotizan enterokolit, renal iskemi bronkopulmoner displazi, intraventriküler kanama, pulmoner ödem gibi sorunlara yol açabilir (2,9).

Pulmoner ödem, prematüre bebeklerde PDA'nın önemli bir komplikasyonudur (3). Pulmoner venöz basınçtaki artış arteriyel ve venöz uçta

kapiller permeabilitenin artması ile sonuçlanabilir. Akciğer kompliyansını azaltarak oksijen ve mekanik ventilasyon gereksinimini artırabilir (56,57).

Pulmoner hemoraji PDA'da görülen komplikasyonlar arasında yer alır (58). RDS'nin iyileşmesiyle pulmoner damar direncinin düşmesi ve patent duktus arteriozustan akciğere doğru artmış kan akımı sonucu oluşabilir. Pulmoner kanama, pulmoner akımın daha fazla olduğu ve PDA çapının daha büyük olduğu prematüre bebeklerde daha çok görülmektedir (57).

PDA'daki devamlı şant, pulmoner intersisyumuna hidrostatik basınç ile sıvı infiltrasyonuna neden olarak alveol gelişimini bozar ve mekanik ventilasyon süresini uzatır. Yapılan bir prelinik çalışmada duktusun medikal tedavi ile kapatılmasının akciğer gelişimini iyileştirdiği ve alveolarizasyonu düzelttiği gözlemlenmiştir (59). PDA'nın kısa dönemde pulmoner dolaşımı ve akciğer mekaniklerini etkilediği bilinse de PDA ve bronkopulmoner displazi gelişimi arasındaki sebep sonuç ilişkisi hakkında kesin bir kanıt yoktur. Yapılan son çalışmalarda, PDA'nın taranıp erken tedavi edilmesinin PDA ve BPD arasında sebep sonuç ilişkisinden ziyade bronkopulmoner displazi gelişiminin gebelik haftası ile ilişkili olduğu saptanmıştır (60). Bu çalışmalara göre küçük prematüre bebeklerde PDA ve BPD birlikte gelişmektedir.

2.4.3. PDA'nın Sistemik Dolaşım Üzerine Etkisi

PDA'nın sistemik dolaşıma etkisi, şantın sebep olduğu artmış hacim yüküne karşılık immatür miyokard ve vasküler sistemin yeteri kadar yanıt verememesi sonucu oluşur. Pulmoner akım, sistemik kan akımının yarısından fazla olduğunda hemodinamik bozulma gelişir ve sol ventrikülün atım hacmi artar ancak sistemik kan akımında artış olmaz ve bu durum kalp yetmezliğini oluşturur. Kalpteki bu yüklenme renin anjiyotensin sistemini ve sempatik sinir sistemini uyarır. Diastolik geri akım beyin perfüzyonunu düşürür. Abdominal aortada, karaciğer, böbrekler ve bağırsaklara giden kan akımı azalır. Hastada NEK riskinde artış, karaciğer ve böbrek yetmezliği gelişebilir (55,61).

Tüm ince bağırsakta ve sağ kolonda kanlanmayı sağlayan damar superior mezenterik arter (SMA)'dır ve bağırsağın büyük bir kısmı buradan kanlanır. Bu sebeple SMA'daki akım değişiklikleri kompanse edilemez. PDA'daki duktal çalma

bu damardaki kan akımını azaltarak bağırsaklarda iskemi oluşma riskini artırır ve NEK'e kadar varabilen klinik durumlar gelişir (10,55).

Orta veya geniş PDA bulunan preterm bebeklerde mortalitenin PDA'sı olmayan bebeklere oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır (10,60).

2.5. PATENT DUKTUS ARTERİOZUSTA KLİNİK BULGULAR

PDA'da klinik bulgular özgün değildir ve şantın büyüklüğüne bağlı olarak değişir. Belirtiler genellikle pulmoner damar direncinin düşmesine bağlı olarak ortaya çıkar. Solunum desteğinde artış ve parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO_2) düzeyinde yükselme en erken belirtilerdir (10).

Üfürüm ilk olarak postnatal 1-3. günler arasında duyulur. Üfürümün süresi ve şiddeti şantın miktarına bağlı olarak artar. Genellikle sol sternal kenarda interkostal 2-3. aralıkta duyulur. Frekansı yüksek sistolik bir üfürümdür. Daha büyük çocuklarda tariflenen pansistolik üfürüm prematürlerde de nadir olmakla beraber duyulabilir. Şant büyük olduğunda apekte 3.kalp sesi duyulabilir. Üfürüm yüksek özgülüğe sahiptir ancak duyarlılığı düşüktür (8).

PDA'sı olan bebeklerde şant nedeni ile postduktal kan akımı azalır. Duktal çalma sistemik dolaşımda oksijen dağıtımının azalmasına ve organların perfüzyonunda bozulmaya neden olur ve NEK, İVK, intestinal perfüzyon ve BPD riskini artırır (2,9,62).

PDA'ya bağlı olarak görülebilen diğer bulgular ise periferik nabızlarda güçlenme, metabolik asidoz, sol ventrikül yetmezliği bulguları (akciğerde ral, taşikardi, takipne), hepatomegali ve hipotansiyondur (8).

Yapılan çalışmalarda yaşamın ilk gününde görülen düşük kan basıncının geniş PDA gelişimini gösteren en tutarlı bulgu olduğu saptanmıştır (56,63).

İlk saatlerde PDA'daki akımın daha azdır ve pulmoner damar direncin düşmesi ile birlikte akım hacmi de giderek artar. Bu sebeple yaşamın dördüncü gününden sonra klinik bulgular daha ayırt edici olur.

2.5.1. Patent Duktus Arteriozusta Terminoloji

PDA için klinikte kullanılan 3 ana tanım vardır.

- Klinik belirgin PDA: Üfürüm, periferik nabızlarda belirginleşme, nabız basıncında artma gibi fizik muayene bulguları vardır. Klinik şüphe ve bulgulardan en az birinin olması ile tanı koyulur.
- Semptomatik PDA: İnatçı apne atakları, mekanik ventilasyondan ayrılmada güçlük, pulmoner kanama, solunumsal parametrelerde kötüleşme, hipotansiyon gibi klinik durumu etkileyen PDA mevcuttur (64).
- Hemodinamik açıdan anlamlı PDA: Nasıl tanımlanması gerektiği ile ilgili görüş birliği olmamakla birlikte ekokardiyografik değerlendirmede duktusta yüksek hacimli akım gösterilmesi ile tanı koyulur. Morbidite ve mortalite için önemli risk faktörlerinden biridir (60).

Türk Neonatoloji Derneği'nin 'Prematüre Bebekte Patent Duktus Arteriozus'a Yaklaşım Rehberi'nin yayınladığı kılavuzda bebekte PDA kliniği mevcut ise (ventilatörden ayrılamama, pulmoner konjesyon, persistan oksijen gereksinimi, hemodinamik etkilenme vb.) ve EKO da anlamlı şant varsa HAPDA (hemodinamik açıdan anlamlı PDA) olarak değerlendirilir (8).

2.6. PATENT DUKTUS ARTERİOZUSTA TANI YÖNTEMLERİ

Hemodinamik açıdan anlamlı PDA ve kapanmakta olan PDA'yı ayırt etmek için kesin tanı yöntemi yoktur. Elektrokardiyografi, akciğer grafisi, ekokardiyografi ve doppler tanı koyulmasına yardımcı olur.

2.6.1. Akciğer Grafisi

Duktal şantın miktarına bağlı olarak akciğer grafisi normal olabileceği gibi sol atriyal ve sol ventrikülde genişleme ve kardiyomegali görülebilir (26).

2.6.2. Elektrokardiyografi

PDA'nın ilk dönemlerinde yararlı değildir. Şanta bağlı olarak kalbin sol tarafında yüklenme, sol atriyumda genişleme ve sol ventrikül hipertrofisi olması durumunda yardımcı olabilir (2).

2.6.3. Ekokardiyografi ve Doppler

Patent duktus arteriozus şüphesi olan bir bebekte EKO ile doğumsal konjenital kalp hastalıkları dışlanmalıdır. EKO, PDA tanısında klinik bulgulara göre daha duyarlı ve özgüllüğü daha yüksektir. Eko, duktal şantın büyüklüğünü ve bebeklerin klinik önemini gösteren altın standart yöntemdir. Pulmoner arter, duktus arteriozus ve inen aortaya yapılan renkli doppler ile şant hakkında daha fazla bilgi sahibi olunabilir. Ekokardiyografi ile şantın akım yönü ve hızı, duktus paternindeki farklılıklar gösterilmektedir (8). Her pediatrik kardiyoloji kliniği hemodinamik anlamlı PDA'yı tanımlamak için farklı ölçüm ve farklı kriterler kullanmaktadır.

2.7. PREMATÜRELERDE PDA YÖNETİMİ

Günümüzde, PDA tedavisinde en iyi yaklaşımın nasıl olması gerektiğine dair fikir birliği bulunmamaktadır. PDA tedavi seçenekleri arasında konservatif tedavi, medikal tedavi ve cerrahi tedavi yer alır. HAPDA tedavisinde eski yıllarda konservatif tedavi tercih edilirken sonraki yıllarda medikal ve cerrahi tedavi kullanılmış ve günümüzde ise tekrar konservatif tedaviye doğru eğilim olmaya başlamıştır. Yapılan çok merkezli bir çalışmada medikal tedavinin taburculukta açık PDA görülme sıklığını, cerrahi ligasyonu ve morbidite oranını değiştirmede ancak erken medikal tedavinin (<7 gün) mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (65).

PDA'nın farmakolojik olarak kapatılmasında indometazin, intravenöz veya oral parasetamol, intravenöz veya oral ibuprofen kullanılabilir. PDA'nın cerrahi ligasyonu ise bir veya iki kür farmakolojik tedaviye rağmen kapanmayan semptomatik PDA veya medikal tedavinin kontrendike olduğu durumlarda tercih edilmektedir. PDA ligasyonu posterolateral torakotomi ve video-assisted torakoskopik cerrahi (VATS) ile uygulamaktadır. Cerrahi tedavide genel anestezi verilmesi, hastanede yatış süresinin uzun olması, skar dokusu oluşumu gibi birçok dezavantajı olması nedeni ile PDA'ların transkatater yolla kapatılması da yaygın

olarak kullanılmaktadır (66). Literatürde hangi tedavinin daha üstün olduğuna dair randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır ve tedavi stratejileri her merkeze göre değişiklik göstermektedir (8).

2.7.1. Konservatif Tedavi

PDA'nın prematürite ile ilişkili morbiditeleri bilinmesine rağmen tıbbi veya cerrahi tedavi sonrası BPD, uzun vadeli nörogelişimsel sonuçlarda ve mortalitede iyileşme gözlenmemiştir. (67). Günümüzde spontan kapanma oranlarının daha yüksek oranda bildirilmesi nedeni ile konservatif tedaviye yaklaşım bildirilmektedir (68).

Yeterli oksijenizasyon, hematokrit düzeyini %35-40 aralığında tutmak, artmış PEEP basıncı ve kısa inspiryum zamanı genel destek tedavisidir. PDA tedavisi sırasında dehidratasyon bulguları olacak kadar aşırı sıvı kısıtlamasından kaçınılmalı ve sıvı yüklemesi yapılmamalıdır (8).

2.7.2. Medikal Tedavi

PDA'nın farmakolojik yöntemler ile kapatılmasında COX inhibitörleri kullanılmaktadır. COX inhibitörleri, araziidonik asidin prostaglandine dönüşmesini inhibe ederek etki gösterir (16,69).

Plazmadaki PG konsantrasyonu ortalama olarak 6-7 gün düşük kalmakta ve böylece DA'un konstrüksiyonu ve kapanmasını sağlamaktadır. COX inhibitörleri ile yapılan medikal tedavi PDA'nın cerrahi yöntem ile kapatılmasına alternatif yöntem olarak kabul görmektedir. PDA'nın kapatılmasında öncelikle farmakolojik yöntemler tercih edilmektedir (70). Siklooksijenazların COX-1 ve COX-2 olarak bilinen iki izoformu vardır (16). PDA kapatma tedavisinde kullanılan ibuprofen ve indometazin COX-1 ve COX-2'yi inhibe eder ve prostaglandin sentezini azaltır. Bu mekanizma ile duktusun konstrüksiyonu ve kapanması sağlanır (71).

2.7.3. İndometazin

PDA'nın indometazin ile farmakolojik olarak kapatılması ilk kez 1970'lerde tanımlanmıştır (72). Etkisini PGE₂ sentezinin inhibisyonu ile gösterir (73). Prematüre bebeklerin çoğunda PDA'nın kapatılmasında etkili olduğu gösterilmiştir (72).

Doğum haftası, indometazin tedavisine cevabı etkileyen önemli bir faktördür. Düşük doğum haftası olan bebeklerde tedavi yanıtı daha azdır ve ilk 10 günde başarı olasılığı daha fazla saptanmıştır (74).

İndometazinin farmakokinetiği değişkendir ve yarılanma süresi yaşla birlikte azalır. İndometazin genel olarak 12-24 saatte bir 0.1-0,2 mg/kg dozunda 30 dakika yavaş intravenöz infüzyon ile uygulanmaktadır (8). Klinisyenlerin çoğu kısa kür (<3 doz) tedaviyi kullanır. Uzun kür tedavinin PDA'nın kapanmasında başarıyı arttırmadığı, intraventriküler kanama, BPD ve mortaliteyi azaltmadığı ve NEK riskini arttırdığı gösterilmiştir (75). Yapılan bir çalışmada uzun süreli düşük doz (6 doz) ile 3 doz indometazin tedavisi karşılaştırılmış ve kapanma oranları her iki dozda da benzer saptanmış, uzun süreli tedavide NEK insidansının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (76).

İndometazin trombosit fonksiyonunu bozar, PG bağımlı renal, serebral ve mezenterik kan akımını azaltarak böbrek yetmezliği, NEK, spontan bağırsak perforasyona sebep olabilir (77-79).

Erken tedavinin (1-3 gün) geç tedaviye (7-10 gün) göre NEK sıklığını azalttığı, pulmoner morbiditeyi ve cerrahi ligasyon ihtiyacını azalttığı bildirilmiştir (80). Ancak PDA'nın 24-48 saatte kendiliğinden kapanabilmesi ve gereksiz ilaç kullanımına neden olabilmesi nedeni ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

İndometazin tedavisinin serebral ve renal yan etkilerinin görülmesi nedeni ile PDA kapatılmasında alternatif tedavi yöntemleri araştırılmıştır.

2.7.4. İbuprofen

İbuprofen, PDA'nın farmakolojik yöntem ile kapatılması amacı ile kullanılan diğer non-selektif COX inhibitörüdür. Bölgesel dolaşım üzerinde indometazinden farklı etkilere sahiptir (81). Mezenterik, renal ve serebral kan akışını azaltmadan PDA'nın kapatılmasında etkili olduğu gösterilmiştir (82,83). Van Overmiere ve arkadaşlarının (84) yaptığı çalışmada duktusun kapatılmasında ibuprofen tedavisinin indometazin kadar etkili olduğu ve böbrek fonksiyonunda daha az bozulma olduğu gösterildi. Oral yoldan uygulanan ibuprofen ile %95 üzerinde başarılı duktal kapanma bildirilmiştir (85).

Yapılan bir çalışmada 35 gestasyonel haftadan küçük prematüre bebeklerde, doğum sonrası ilk 10 gün içerisinde, semptomatik PDA'sı olan hastalarda indometazin ve ibuprofen tedavisinin etkileri ve yan etkileri karşılaştırılmıştır. Bu hastalarda PDA'nın kapanması üzerine etkilerinin benzer olduğu, indometazin tedavisi alan bebeklerde gözlenen NEK ve renal toksite riskinin ibuprofen tedavisinde daha az olduğu saptanmıştır (86). Başka bir çalışmada preterm bebeklerde ibuprofenin %84.4, indometazin tedavisinin ise %80.6 oranında PDA kapanmasında başarılı olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada yan etkileri karşılaştırıldığında ibuprofen ile tedavi edilen bebeklerde indometazin verilen bebeklere göre idrar çıkışının ve kreatinin klirensinin ve daha fazla olduğu; serum kreatinin ve BUN değerlerinin daha düşük olduğu bulunmuştur (87). Oral ve intravenöz yol ile uygulanan ibuprofenin etkinliği ve güvenilirliğini karşılaştıran çalışmalarda ise oral yol ile uygulanan ibuprofenin duktal kapanmada en az intravenöz (iv) ibuprofen kadar etkili gösterilmiştir (88,89).

İbuprofen tedavisinin başlangıç dozu 10 mg/kg/gün, ikinci ve üçüncü dozlar 24 saat arayla 5 mg/kg/gün şeklindedir (8). Gelişmekte olan ülkelerin birçoğunda iv ibuprofen preparatının maliyetli olmasından dolayı oral ibuprofen tercih edilmektedir.

Uygulama yaşı ve yaşa uygun doz miktarı tartışılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda düşük gebelik haftalarında doğan prematüre bebeklerde başlangıç dozu 20 mg/kg/gün, ikinci ve üçüncü dozlar 24 saat arayla 10 mg/kg/gün şeklinde verilen ibuprofen tedavisinin daha etkin olabileceğine dair çalışmalar yayınlanmıştır (90,91). Yapılan bir farmakokinetik bir çalışmada ise 70 saatten küçük bebekler için ilk doz 10 mg/kg/gün, ikinci ve üçüncü dozlar 24 saat ara ile 5 mg/kg/gün; 70-108 saat arasında olan bebekler için ilk doz 14 mg/kg/gün, ikinci ve üçüncü dozlar 24 saat ara ile 7 mg/kg/gün; 108-180 saat arasında olan bebekler için ilk doz 18 mg/kg/gün, ikinci ve üçüncü dozlar 24 saat ara ile 9 mg/kg/gün olarak kullanılması önerilmiştir (91).

Aktif kanama, trombosit sayısının $<50.000/mm^3$ olması, koagülasyon bozukluğu, sepsis, NEK, renal yetmezlik, kreatinin değerinin 1.6 mg/dl fazla olması, idrar çıkışının 0.6 ml/kg/saatten az olması, gastrointestinal sistem (GİS) veya renal anomali ve duktus bağımlı konjenital kalp hastalıklarında kontrendikedir (8).

2.7.5. Parasetamol

Parasetamol, non-selektif COX inhibitörüdür. PG sentezinde peroksidazı inhibe ederek etkisini gösterir. Parasetamol ilk olarak tedaviye rağmen kapanmayan PDA'larda veya COX inhibitörlerinin kontrendike olduğu yenidoğan bebeklerde uygulanmış ve başarılı duktal kapanmalar bildirilmiştir (92,93). Bir cochrane çalışmasında parasetamolun etkinliğinin ibuprofene benzer olduğu, yine başka bir çalışmada oral parasetamolun, iv indometazin ve iv ibuprofen kadar etkili olduğu ve tedavi alternatifi olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (94,95). Koehne ve arkadaşlarının (96) çalışmasında ise oral yol ile uygulanan parasetamol ve ibuprofen karşılaştırılmış ve duktal kapanma, duktusun yeniden açılması ve cerrahi ligasyon uygulanma oranlarının her iki yöntem için benzer olduğu ve yan etkiler açısından farklılık olmadığı saptanmıştır.

Parasetamol 15 mg/kg/doz şeklinde, her 6 saatte bir, iv veya oral yoldan verilebilir. İki ila yedi gün süre ile kullanılır. Karaciğer enzimlerinde yükselme görülebilecek yan etkidir (8).

Parasetamol tedavisi COX inhibitörlerinin kontrendike olduğu kanama, intestinal perforasyon, NEK, renal yetmezlik, trombositopeni gibi durumlar ile oral alamayan hastaların tedavisinde alternatif bir ajan olarak kullanılabilir. Bir çalışmada ibuprofen direnci ve kontrendikasyon nedeni ile ibuprofen tedavisi verilemeyen 26-32 gebelik haftası arasında 5 PDA'lı preterm bebekte oral parasetamol tedavisi uygulanmış, tedavi sırasında yan etki gelişmemiş ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (97).

Hayvan çalışmalarında parasetamol kullanımının beyin üzerinde olumsuz etkilerinin gösterilmesi ve doğum öncesinde parasetamol maruziyetinin otizm spektrum hastalıkları ile ilişkili olduğunun bildirilmesi nedeni ile parasetamol ile tedavi edilen vakalar en az 1.5- 2 yaşına kadar takip edilmelidir (98-100).

2.7.6. Cerrahi Yaklaşım

Cerrahi yaklaşım bir veya iki kür medikal tedaviye rağmen semptomatik olan PDA'da veya COX inhibitörlerinin kontrendike olduğu durumlarda tercih edilebilir. 800 gramdan düşük ve geniş şantı olan bebekler için bazı merkezlerde ilk tedavi

seçeneği olarak kullanılmaktadır (96). Hemodinamik açıdan anlamlı olan PDA'nın cerrahi yolla kapatılma başarısı %98-100'dür (101). NEK gelişimini önlemede etkin olmasına rağmen mortalite, ağır intraventriküler kanama, prematüre retinopatisi ve BPD sıklığını azaltmamaktadır (102).

Günümüzde PDA ligasyonu posterolateral torakotomiden video-assisted torakoskopik cerrahi (VATS)'ye doğru geçiş göstermektedir. Her iki yöntemde sonuçlar benzerdir ancak posterolateral torakotomi daha invazivdir. Hipotansiyon, skolyoz ve tek taraflı kord paralizisi gelişebilen komplikasyonlardır (103).

Hemodinamik anlamlı PDA için uygun ligasyon zamanı konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Erken yapılan ligasyonun solunum problemleri, intraventriküler kanama, enfeksiyon, kan basıncında dalgalanmalar, bronkopulmoner displazi ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (104). Başka bir çalışmada ise cerrahi ligasyon uygulanan hastalarda prematüre retinopatisi, bronkopulmoner displazi ve nörosensöriyel bozukluk riskinin arttığı gösterilmiştir (105).

Cerrahi tedavide hastanede yatış süresinin uzun olması, skar dokusu oluşumu, genel anestezi ve torakotomi gerektirmesi gibi birçok dezavantaj olması nedeni ile PDA'ların transkatater yolla kapatılması yaygın olarak kullanılmaktadır (66). Operasyon sonrası hastalarda sol akciğerde perfüzyon bozukluğu gelişebilse de uzun dönemde çoğu hastada gerilediği görölmüştür (8).

Transkatater yol ile kapatılma term bebeklerde önerilmektedir. Daha küçük bebeklerde kateterin malpozisyonu, ekstremitte iskemisi gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. İki kilogram üzeri hastalarda olumlu sonuçlar verdiği görölmektedir. Yeni gelişen teknikler ile daha küçük vakalarda da ümit oluşmuştur. (106). İki kilogramın altındaki prematüre bebeklerde PDA'nın transkatater yolla kapatılmasının güvenli ve etkili bir tedavi olduğu, deneyimli ve büyük merkezlerde uygulanabileceğini gösteren çalışma mevcuttur (107).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ

Retrospektif bir araştırmadır.

3.2. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE TARİH

Bu araştırma Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi (AFSÜ) Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 10.09.2023-01.02.2024 tarihleri arasında yürütüldü.

3.3. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ

Uluslararası Hastalık Sınıflandırması, Dokuzuncu Revizyon (ICD-9) Q25.0 kodu taranarak dijital tıbbi dosyaların geriye dönük incelenmesi ile PDA tanısı alan yenidoğanlardan dâhil edilme kriterlerini karşılayan olgular çalışmaya dâhil edildi.

3.4. ARAŞTIRMANIN EVRENİ

Bu araştırma Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2018-2023 yılları arasında yatarak tedavi görmüş, hayatının ilk 90 gününde ekokardiyografik değerlendirme ile PDA tanısı almış ve tedavi uygulanmış hastalar üzerinde gerçekleştirildi. Hastaların demografik ve tıbbi verileri hasta dosyalarından ve hastane bilgi yönetim sistemi (Nükleus HBYS) üzerinden elde edildi.

3.5. VERİLERİN GRUPLANDIRILMASI

Çalışmaya hastanemizde tedavi gören ve ilk 90 gününde PDA nedeni ile parasetamol veya ibuprofen tedavisi alan hastalar dahil edildi. Dahil edilen tüm bebekler gestasyonel haftası, doğum ağırlığı, cinsiyet, doğum şekli, APGAR skoru, doğum haftasına göre SGA, LGA, AGA olma durumu, çoğul gebelik durumu, gebelikte enfeksiyon varlığı, anneye doğumdan önce antenatal kortikosteroid uygulanma durumu, sürfaktan tedavisi, yatış süreleri boyunca NEK, BPD, İVH, ROP, sepsis ve mortalite durumları ile PDA tedavisine yönelik kür sayısı, kürler sırasında uygulanan medikal tedavinin tipi, cerrahi tedavi uygulanma durumu ve hastaların iyileşme durumları geriye dönük olarak kaydedildi.

Çalışmanın dahil edilme kriterleri;

- 37 gebelik haftasından küçük olan
- Yaşamının ilk 90 günü içinde tanı alan
- Hemodinamik olarak anlamlı PDA tanısı ile medikal tedavi alan
- PDA öncesi ve sonrası EKO verileri mevcut olan hastalar dahil edildi

Çalışmanın dışlanma kriterleri;

- 37 gebelik haftasından büyük olma
- Ek kardiyak anomali saptanması
- Yaşamının >90 günden sonra tanı alma
- Tedavi sırasında eko ile duktusun son durumu saptanamadan exitus olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmamızda hastaların ekokardiyografik değerlendirilmesi pediatrik kardiyolog tarafından yapıldı. Ekokardiyografik inceleme LOGIQ e marka ADP100 model renkli doppler USG cihazı kullanılarak yapıldı.

Ekokardiyografik incelemede transduktal $\geq 1,5$ mm, kısıtlayıcı olmayan pulsatil transduktal akış (DA tepe hızı $<2,0$ m/s), sol atriumun aort köküne (LA/Ao) oranı $\geq 1,5$ ila 2:1 ve hafif-şiddetli sol kalp basınç yükü varsa hemodinamik anlamlı (orta-büyük) PDA, transduktal $\leq 1,5$ mm, kısıtlayıcı sürekli transduktal akış (DA tepe hızı $>2,0$ m/s), sol atriumun aort köküne (LA/Ao) oranı $\geq 1,5:1$ ve sol kalpte basınç yüklenmesi yok ise küçük PDA, duktal akıma ait doppler ve 2 boyutlu imaj alınamayanlar ise kapanmış PDA olarak kabul edildi (108).

PDA'nın medikal tedavisinde parasetamol ve ibuprofen tedavileri kullanıldı. İlk kür tedavisinde IV parasetamol ve oral ibuprofen tercihi olguların klinik durumuna göre verildi. Oral alabilen, böbrek fonksiyon testi (BFT) değeri normal sınırlarda olan, trombositopenisi olmayan olgularda oral ibuprofen tercih edilmiş

olup oral ibuprofenin kontrendike olduğu durumlarda ise IV parasetamol tedavisi kullanıldı.

İlk kürden sonra PDA'sı kapanmayan olgulara diğerk kürlerde IV parasetamol, IV veya oral ibuprofen, kombine (parasetamol ve ibuprofen) veya cerrahi tedavinin olguların klinik durumuna göre tercih edildiğı görüldü.

İbuprofen kullanılan olgularda ilk gün 10 mg/kg/gün, ikinci ve üçüncü günlerde ise 5 mg/kg/gün tek dozda olacak şekilde tedavi verildi. Parasetamol tercih edilen olgularda ise 15 mg/kg/doz her 6 saatte bir olacak şekilde ve en az üç gün olarak tedavisi düzenlendi. Yan etki olarak kanama (gastrointestinal, pulmoner, intraventriküler), trombosit fonksiyon bozukluğu, serum kreatinin yüksekliğı değerlendirildi. Çalışmanın sonucunda kür sayıları, uygulanan medikal tedavinin türü, cerrahi tedavi uygulanma durumu ve olgularda morbidite ve mortalite gelişme durumu değerlendirildi.

Antenatal kortikosteroid 12 mg betametazon intramusküler (24 saat ara ile toplam iki doz) olarak uygulanmış ve son dozun üzerinden 24 saat geçmiş ise tam doz, tek doz yapılmış ve 24 saat geçmiş ise yarım doz, hiç yapılmamış ise antenatal kortikosteroid yok olarak kabul edildi (109).

Sürfaktan tedavisi erken dönemde RDS bulguları olan (solunum sıkıntısı, takipne, akciğer grafisinde buzlu cam ve retikülogranüler görünüm, kan gazı tetkiklerinde asidoz, hiperkarbi, hipoksi gelişen olgular) ve %40 üzerinde oksijen ihtiyacı olan olgulara uygulandı (109).

Kliniğimizde, BPD tanısı ve tedavisinde Türk Neonatoloji Derneğı'nin 'Bronkopulmoner Displazi Korunma ve İzlem Rehberi' kullanıldı (**Tablo 3.1.**) (110).

Tablo 3.1. Türk Neonatoloji Derneği Bronkopulmoner Displazi Korunma ve İzlem Rehberi (110).

	Gebelik Yaşı <32 hafta	Gebelik Yaşı ≥32 hafta
Değerlendirme zamanı	Postmenstrüel 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)	>28. gün-<56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)
Hafif BPD	En az 28 gün ≥%21 O ₂ gereksinimi + PM 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O ₂ gereksiniminin olmaması	En az 28 gün ≥%21 O ₂ gereksinimi + Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O ₂ gereksiniminin olmaması
Orta BPD	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O ₂ gereksiniminin olması	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O ₂ gereksiniminin olması
Ağır BPD	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ≥%30 O ₂ gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ≥%30 O ₂ gereksinimi veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi

NEK tanısında Türk Neonatoloji Derneği'nin nekrotizan enterokolit tanı ve tedavi yaklaşımı algoritması kullanıldı (111).

ROP tanısında Türk Neonatoloji ve Türk Oftalmoloji Derneği'nin ortak hazırlamış olduğu prematüre retinopatisi izlem algoritması kullanıldı (112).

Klinik bulguların ve laboratuvar değerlerinin sepsis ile uyumlu olduğu ancak etkenin üretilmediği durum klinik sepsis, etkenin saptandığı durum ise kanıtlanmış sepsis olarak değerlendirildi (113).

Olgular hakkındaki tüm veriler hasta dosyalarından ve hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden elde edilerek derlenmiştir.

3.6. VERİ ANALİZİ

İstatistiksel değerlendirme 'IBM SPSS Statistics for Windows, Version 29.0. Armonk, NY: IBM Corp' programı kullanılarak yapıldı. Veriler tanımlayıcı istatistiklerden aritmetik ortalama, ortanca, standart sapma, yüzde dağılımları ile ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Histogram, Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile değerlendirildi. İki bağımsız grubun ortalamasını karşılaştırırken parametrik koşulların sağlandığı durumlarda Bağımsız Grup T Testi

parametrik koşulların sağlanmadığı durumlarda Mann Withney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin gruplar arası yüzde dağılımı karşılaştırılırken ki-kare testi kullanıldı ve $p<0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.7. ARAşTIRMA İÇİN İZİNLER

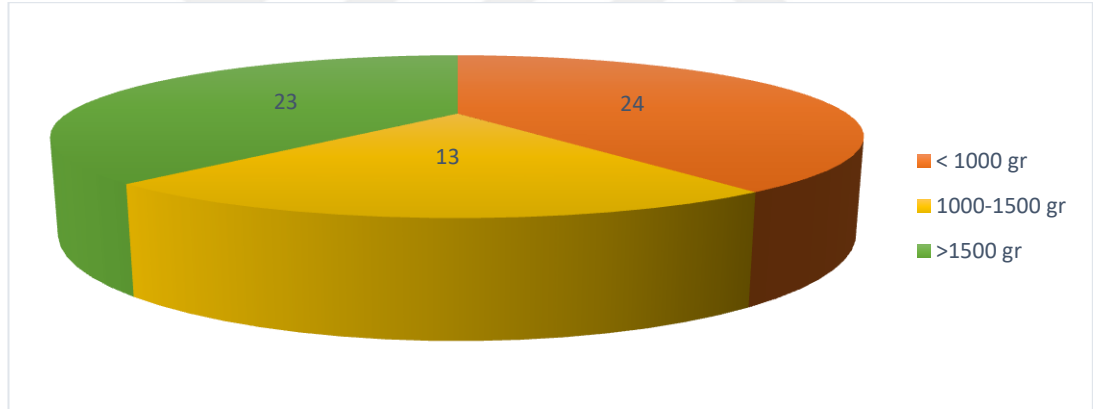
10.10.2023 tarih ve 2011-KAEK-2 kodu ile Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onayı alınmıştır (Ek 8.1).



4. BULGULAR

Çalışmaya 2018-2023 yılları arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatarak tedavi gören ve çalışma kriterlerine uygun olan toplam 60 olgu dahil edildi. Bu olguların 22'si (%36,7) 28 gebelik haftasından önce, 38'i (%63,3) 28 gebelik haftasından sonra doğmuş ve hepsi prematüre idi. Tüm olguların gestasyonel yaş ortalaması 29+2 hafta (min-maks: 21+5, 36+3) olarak saptandı.

Olgular doğum ağırlıklarına göre sınıflandırıldığında 24'ü (%40) 1000 gramın altında, 13'ü (%21,7) 1000-1500 gram arasında, 23'ü (%38,3) 1500 gram ve üzerinde idi. Tüm olguların ortalama doğum ağırlığı 1369 gr (min-maks: 545-2970 gr) saptandı. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların doğum ağırlığına göre sınıflandırılması **Şekil 4.1.**'de gösterilmiştir. Olguların cinsiyetleri değerlendirildiğinde 35'inin (%58,3) erkek, 25'inin (%41,7) kız olduğu görüldü.



Şekil 4.1. Olguların Doğum Ağırlığına Göre Dağılımı

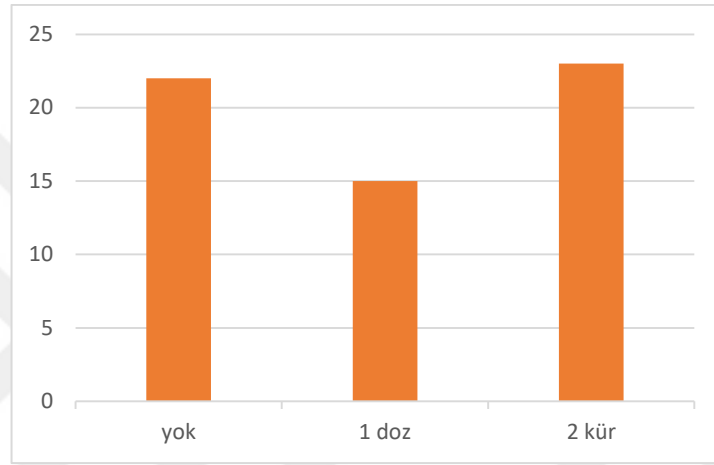
Olguların doğum şekli incelendiğinde 46'sının (%76,6) sezaryen ile 14'ünün (%23,4) ise normal spontan yol ile dünyaya geldiği görüldü.

Olgular APGAR skoruna göre sınıflandırıldığında 1.dk APGAR skorunun 35'inde (%58,3) yedinin altında, 25'inde (%41,7) yedi ve üzerinde olduğu, yine 5.dk APGAR skorlarında ise 18'inde (%30) yedinin altında, 42'sinde (%70) de yedi ve üzerinde olduğu görüldü.

Kırk beş (%75) olgu tekil gebelik iken on beş (%25) olgu ise çoğul gebelik eşiydi. Doğum haftalarına göre ağırlıkları incelendiğinde olguların 56'sı (%93,4) AGA saptanırken, 2'si (%3,3) LGA, 2'si (%3,3) ise SGA olarak bulundu.

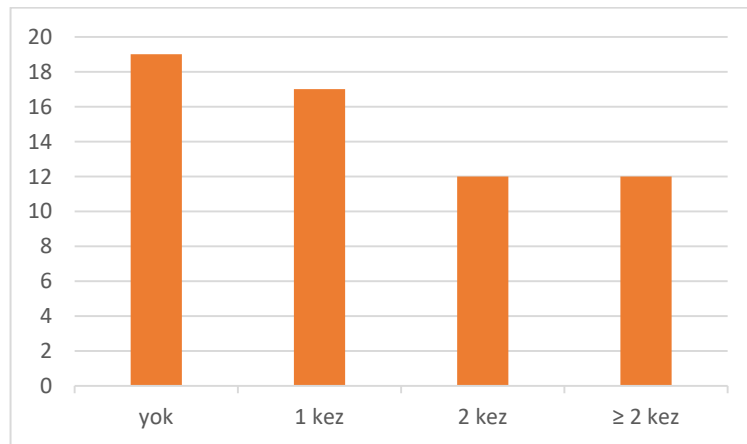
Çalışmaya dahil edilen bebeklerin 16'sında (%26,6) prenatal enfeksiyon mevcuttu. Kırk dört (%73,4) olguda ise prenatal enfeksiyon öyküsü saptanmadı. Prenatal enfeksiyon öyküsü olan 16 olgunun birinci kür tedaviye başlama zamanı ortalama 4,25 gün iken prenatal enfeksiyon öyküsü olmayan 44 olgunun ise birinci kür tedaviye başlama zamanı ortalama 6,32 gün idi ($p=0,496$).

Olguların 23'ünde (%38,3) antenatal kortikosteroid kürü tamamlanmış, 15'inde (%25) kür tamamlanmamış (tek doz) iken 22'si (%36,7) ise hiç antenatal kortikosteroid almamıştı (**Şekil 4.2.**).



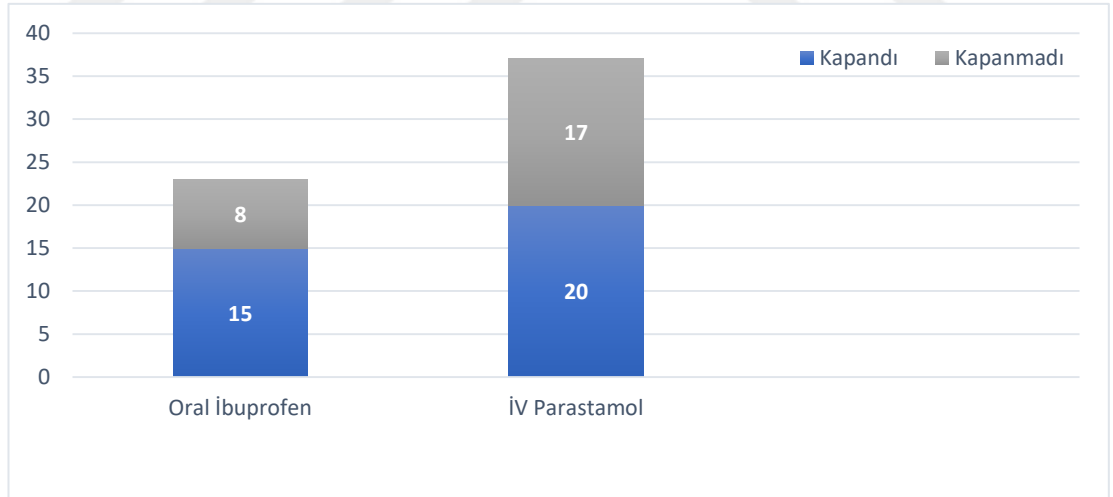
Şekil 4.2. Olguların Antenatal Kortikosteroid Kullanım Dağılımı

Olguların 19'unda (%31,6) sürfaktan ihtiyacı olmaz iken 17'sine (%28,4) bir kez, 12'sine (%20) iki kez, 12'sine (%20) ise en az üç kez sürfaktan verilmişti (**Şekil 4.3.**).



Şekil 4.3. Olguların Sürfaktan İhtiyacına Göre Dağılımı

Olguların birinci kür tedaviye başlama zamanı ortalama 5,7 gün idi. Tüm olgular incelendiğinde 35'inin (%58,3) ilk kür tedavi sonrası PDA'sının kapandığı, 25'inin (%41,7) ise ilk kür sonrası PDA açıklığının devam ettiği görüldü. Tüm olgular PDA kapatma tedavisi için ilk kürde kullanılan ajanlara göre iki gruba ayrıldı. Bunlardan 37'sinin (%61,7) intravenöz parasetamol tedavisi (İV Parasetamol Grubu), 23'ünün (%38,3) oral ibuprofen tedavisi (Oral İbuprofen Grubu) aldığı belirlendi. Olguların tedavi alternatifi seçiminde kreatinin değerleri, trombosit sayısı, oral beslenme intoleransının varlığı gibi kriterlere göre karar verildiği görüldü. Olguların iv parasetamol grubunda 20'sinin (%57,1), oral ibuprofen grubunda 15'inin (%42,9) duktusunun ilk kür tedavi sonrası kapandığı gözlemlendi (**Şekil 4.4.**). Her iki grubun cinsiyet, gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, doğum şekli, 1.dk APGAR skoru, 5.dk APGAR skoru, çoğul gebelik durumu, doğum haftasına göre vücut ağırlığı, prenatal enfeksiyon varlığı, antenatal kortikosteroid tedavisi alma durumu, sürfaktan tedavisi ihtiyacı ve PDA'nın kapanma durumuna göre karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). **Tablo 4.1.**'de grupların demografik ve klinik özelliklere göre karşılaştırılması görülmektedir.



Şekil 4.4. Olguların İlk Kür Medikal Tedavi Tercihi Ve Duktusun Kapanma Durumuna Göre Dağılımı

Tablo 4.1. İV Parasetamol ve Oral İbuprofen Gruplarının Demografik Ve Klinik Özelliklere Göre Karşılaştırılması, n (%)

Gruplar				
Değişkenler	Toplam	İV Parasetamol	Oral İbuprofen	p değeri
Cinsiyet				0,753
Erkek	35	21 (60,0)	14 (40,0)	
Kız	25	16 (64,0)	9 (36,0)	
Gestasyonel hafta				0,059
<28 hafta	22	17 (77,3)	5 (22,7)	
≥28 hafta	38	20 (52,6)	18 (47,7)	
Doğum ağırlığı				0,069
<1000 gr	24	17 (70,8)	7 (29,2)	
1000-1500 gr	13	10 (76,9)	3 (23,1)	
≥ 1500 gr	23	10 (43,5)	13 (56,5)	
Doğum şekli				0,305
C/S	46	30 (65,2)	16 (34,8)	
Normal spontan yol	14	7 (50,0)	7 (50,0)	
1. dk APGAR skoru				0,066
<7	35	25 (71,4)	10 (28,6)	
≥ 7	25	12 (48,0)	13 (52,0)	
5. dk APGAR skoru				0,093
<7	18	14 (77,8)	4 (22,2)	
≥ 7	42	23 (54,8)	19 (45,2)	
Çoğul gebelik				0,283
Var	15	11 (73,3)	4 (26,7)	
Yok	45	26 (57,8)	19 (42,2)	

Tablo 4.1 (Devam). İV Parasetamol ve Oral İbuprofen Gruplarının Demografik Ve Klinik Özelliklere Göre Karşılaştırılması, n (%)

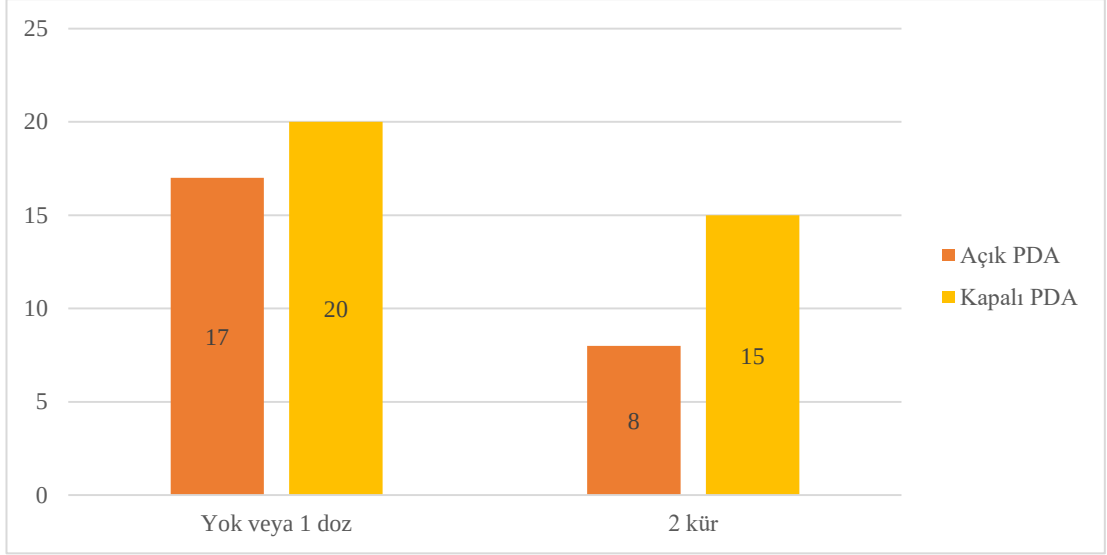
Değişkenler	Toplam	İV Parasetamol	Oral İbuprofen	p değeri
Doğum haftasına göre ağırlık				0,107
AGA	56	35 (62,5)	21 (37,5)	
LGA	2	0 (0)	2 (100)	
SGA	2	2 (100)	0 (0)	
Prenatal enfeksiyon varlığı				0,603
Var	16	9 (56,3)	7(43,8)	
Yok	44	28 (63,6)	16 (36,4)	
Antenatal kortikosteroid				0,686
Almadı	22	12 (54,5)	10 (45,5)	
Tek doz	15	10 (66,7)	5 (33,3)	
İki kür	23	15 (65,2)	8 (34,8)	
Sürfaktan tedavisi ihtiyacı				0,130
0	19	8 (42,1)	11 (57,9)	
1	17	11 64,7)	6 (35,3)	
2	12	8 (66,7)	4 (33,3)	
>2	12	10 (83,3)	2 (16,7)	
PDA'nın ilk kür kapanma durumu				0,394
Kapandı	35	20 (57,1)	15 (42,9)	
Kapanmadı	25	17 (68,0)	8 (32,0)	

Çalışmamıza katılan tüm olgular doğum haftası, doğum ağırlığı, 1.ve 5. dk APGAR skoru, prenatal enfeksiyon varlığı, antenatal kortikosteroid kullanımı ve sürfaktan ihtiyacına göre ilk kür PDA kapanma durumu açısından değerlendirdi (**Tablo 4.2.**). Doğum haftasına göre sınıflandırıldığında 28 haftadan küçük prematüre

bebeklerde duktusun ilk kür tedavi sonrası kapanma oranı anlamlı şekilde düşük bulundu ($p=0,002$). İlk kür tedavi sonrası PDA'nın kapanma oranı doğum ağırlıklarına göre değerlendirildiğinde, doğum ağırlığı düşük olan bebeklerde kapanma oranı daha düşük bulundu ($p=0,003$). Hastalarda birinci ve beşinci dk APGAR skorları ayrı olarak değerlendirildi ve APGAR skoru 7'nin altında olan olguların ilk kür sonrası PDA kapanma oranı daha düşük saptandı ($p=0,001$ ve $p=0,002$). Perinatal enfeksiyon öyküsü ve sürfaktan ihtiyacına göre ilk kür PDA kapanma oranları ise benzerdi ($p>0,05$). Antenatal kortikosteroid hiç almayan veya dozu tamamlanmamış olan 37 olgunun 20'sinde (%54,1) ilk kür sonrası PDA kapanırken 17'sinde (%45,9) PDA açık kalmıştır. Antenatal kortikosteroid dozları tamamlanmış olan 23 olgunun ise 15'inde (%65,2) PDA ilk kür sonrası kapanırken 8'inde (%34,8) açık kalmıştır (**Şekil 4.5.**). Antenatal kortikosteroid dozu tamamlanmış olgularda ilk kür PDA kapanma oranı antenatal kortikosteroid dozu tamamlanmayan olgulara göre daha yüksek saptansa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.2. Olguların Demografik Ve Klinik Özelliklerine Göre İlk Kür Sonrası PDA'nın Kapanma Durumunun Karşılaştırılması, n (%)

Gruplar				
Değişkenler	Toplam	Kapalı PDA	Açık PDA	p değeri
Gestasyonel hafta				0,002
<28 hafta	22	7 (31,8)	15 (68,2)	
≥28 hafta	38	28 (73,7)	10 (26,3)	
Doğum ağırlığı				0,003
<1000 gr	24	8 (33,3)	16 (66,7)	
1000-1500 gr	13	8 (61,5)	5 (38,5)	
≥ 1500 gr	23	19 (82,6)	4 (17,4)	
1. dk APGAR skoru				0,001
<7	35	14 (40)	21 (60)	
≥ 7	25	21 (84)	4 (16)	
5. dk APGAR skoru				0,002
<7	18	5 (27,8)	13 (72,2)	
≥ 7	42	30 (71,4)	12 (28,6)	
Prenatal enfeksiyon varlığı				0,693
Var	16	10 (62,5)	6 (37,5)	
Yok	44	25 (56,8)	19 (43,2)	
Antenatal kortikosteroid				0,394
Yok veya 1 doz	37	20 (54,1)	17 (45,9)	
2 kür	23	15 (65,2)	8 (34,8)	
Sürfaktan tedavisi ihtiyacı				0,400
0	19	12 (63,2)	7 (36,8)	
1	17	12 (70,6)	5 (29,4)	
2	12	6 (50)	6 (50)	
>2	12	5 (41,7)	7 (58,3)	



Şekil 4.5. Antenatal Kortikosteroid Dozuna Göre İlk Kürde PDA Kapanma Durumu

Çalışmamızdaki 60 olgu ilk kürde aldıkları tedavi grubuna göre (İV Parasetamol ve Oral İbuprofen Grubu) morbidite ve mortalite açısından değerlendirildi (**Tablo 4.3.**). Sepsis, intraventriküler hemoraji ve mortalite oranları her iki grupta benzerdi ($p>0,05$). Nekrotizan enterokolit gelişimi iki grup arasında karşılaştırıldığında iv parasetamol grubunda oral ibuprofen grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla NEK birlikteliği vardı ($p=0,039$). Bronkopulmoner displazi gelişimi açısından her iki grup karşılaştırıldığında ilk kürde iv parasetamol alan grupta ibuprofen tedavisi alan gruba göre daha fazla BDP varlığı görüldü ($p=0,01$). Yine prematüre retinopatisi saptanan olgular her iki grup için karşılaştırıldığında iv parasetamol alan grupta oral ibuprofen alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla ROP tespit edildi ($p=0,013$).

Tablo 4.3. Olguların İlk Kürde Aldıkları Tedavi Grubuna Göre Morbidite Ve Mortalite Açısından Karşılaştırılması, n (%)

		Gruplar		
Değişkenler	Toplam	İV Parasetamol	Oral İbuprofen	p değeri
Sepsis				0,986
Var	26	16 (61,5)	10 (38,5)	
Yok	34	21 (61,8)	13 (38,2)	
Nekrotizan enterokolit				0,039
Var	11	10 (90,9)	1 (9,1)	
Yok	49	27 (55,1)	22 (44,9)	
Bronkopulmoner displazi				0,01
Var	26	22 (84,6)	4 (15,4)	
Yok	34	15 (44,1)	19 (55,9)	
Prematüre retinopatisi				0,013
Var	16	14 (87,5)	2 (12,5)	
Yok	44	23 (52,3)	21 (47,7)	
İntraventriküler hemoraji				0,855
Var	3	2 (66,7)	1 (33,3)	
Yok	57	35 (61,4)	22 (38,6)	
Mortalite				0,666
Var	6	3 (50)	3 (50)	
Yok	54	34 (63,0)	20 (37,0)	

İlk kür sonrası duktusun kapandığı gözlenen toplam 35 olgunun 20'sinin (%57,1) iv parasetamol grubunda, 15'nin (%42,9) oral ibuprofen grubunda olduğu saptandı. İlk kür tedavi ile PDA'sı kapanmış olan bu 35 olgu tedavi grubuna göre morbidite ve mortalite açısından değerlendirildi. Sepsis, nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi, prematüre retinopatisi, intraventriküler hemoraji ve

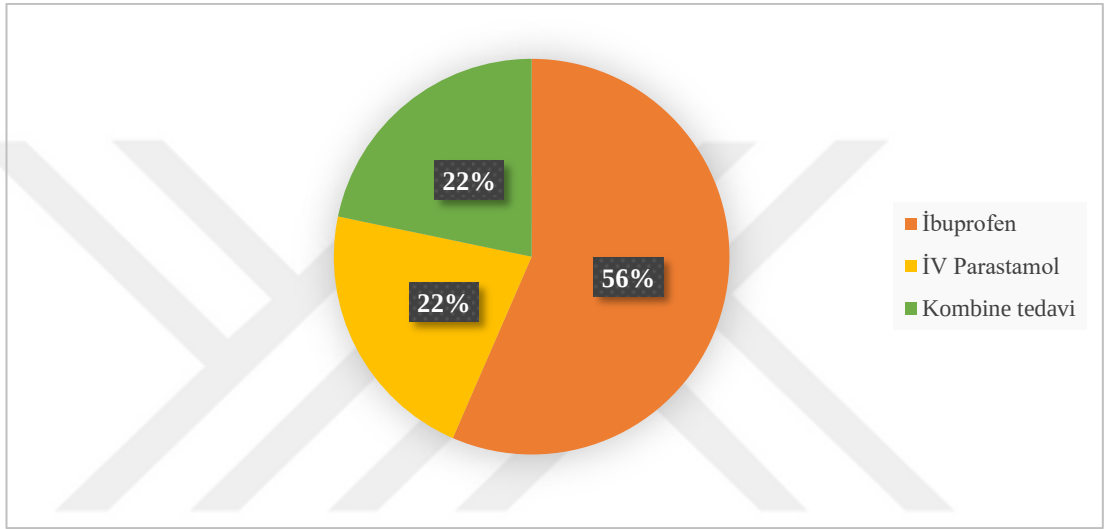
mortalite açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. İlk Kür Tedavi İle Duktusu Kapanan Olgularda Tedavi Grubunun Morbidite Ve Mortalite Açısından Karşılaştırılması, n (%)

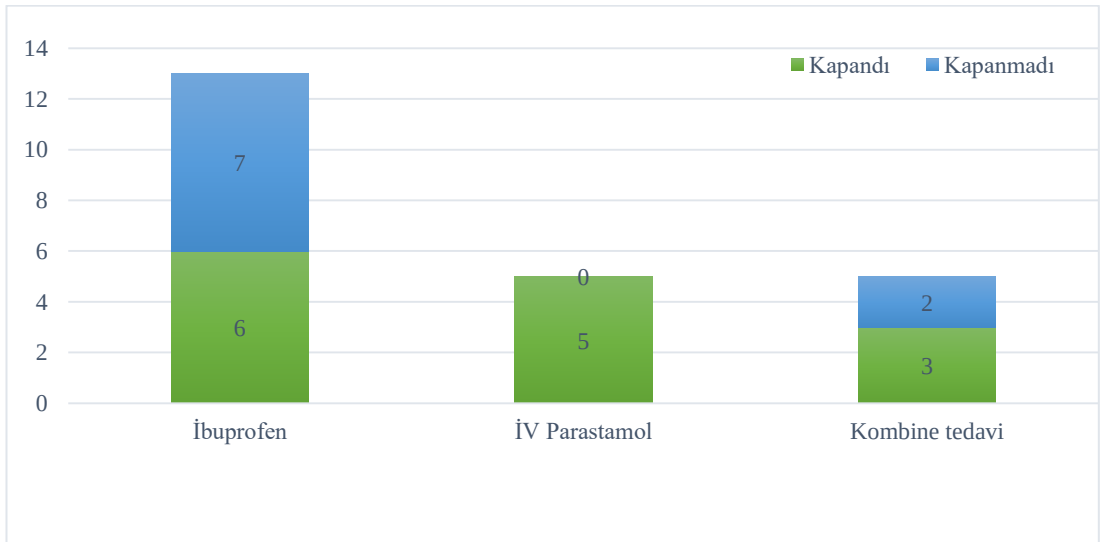
		Gruplar		
Değişkenler	Toplam	İV Parasetamol	Oral İbuprofen	p değeri
Sepsis				1,00
Var	9	5 (55,6)	4 (44,4)	
Yok	26	15 (57,7)	11 (42,3)	
Nekrotizan enterokolit				0,119
Var	4	4 (100)	0 (0)	
Yok	31	16 (51,6)	15 (48,4)	
Bronkopulmoner displazi				0,101
Var	8	7 (87,5)	1 (12,5)	
Yok	27	13 (48,1)	14 (51,9)	
Prematüre retinopatisi				0,207
Var	6	5 (83,3)	1 (16,7)	
Yok	29	15 (51,7)	14 (48,3)	
İntraventriküler hemoraji				0,496
Var	2	2 (100)	0 (0,0)	
Yok	33	18 (54,5)	15 (45,4)	
Mortalite				0,565
Var	3	1 (33,3)	2 (66,7)	
Yok	32	19 (59,4)	13 (40,6)	

İlk kür sonrası PDA açıklığı devam eden 25 olgudan 2'sinin cerrahi tedavi ile kapatıldığı, 23 olgunun ise ikinci kür PDA kapatma tedavisi aldığı görüldü. Bu olguların 5'inin (%21,7) iv parasetamol tedavisi, 13'ünün (%56,5) oral ya da iv

ibuprofen tedavisi, 5'nin (%21,7) ise kombine (iv parasetamol ve oral ibuprofen) tedavisi aldıkları saptandı. Bu olgulardan iv parasetamol tedavisi alan grupta 5'inde, oral ya da iv ibuprofen tedavisi alan grupta 6'sında, kombine medikal tedavi alan grupta 3'ünde duktusunun kapandığı saptandı. Bu olguların ikinci kürde aldıkları medikal tedaviye göre dağılımları **Şekil 4.6.**'de görülmektedir. Olgular aldıkları ikinci kür medikal tedavi ve duktusun kapanma durumuna göre karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Olguların aldıkları medikal tedavi ve duktusun kapanma durumuna göre dağılımı **Şekil 4.7.**'de görülmektedir.

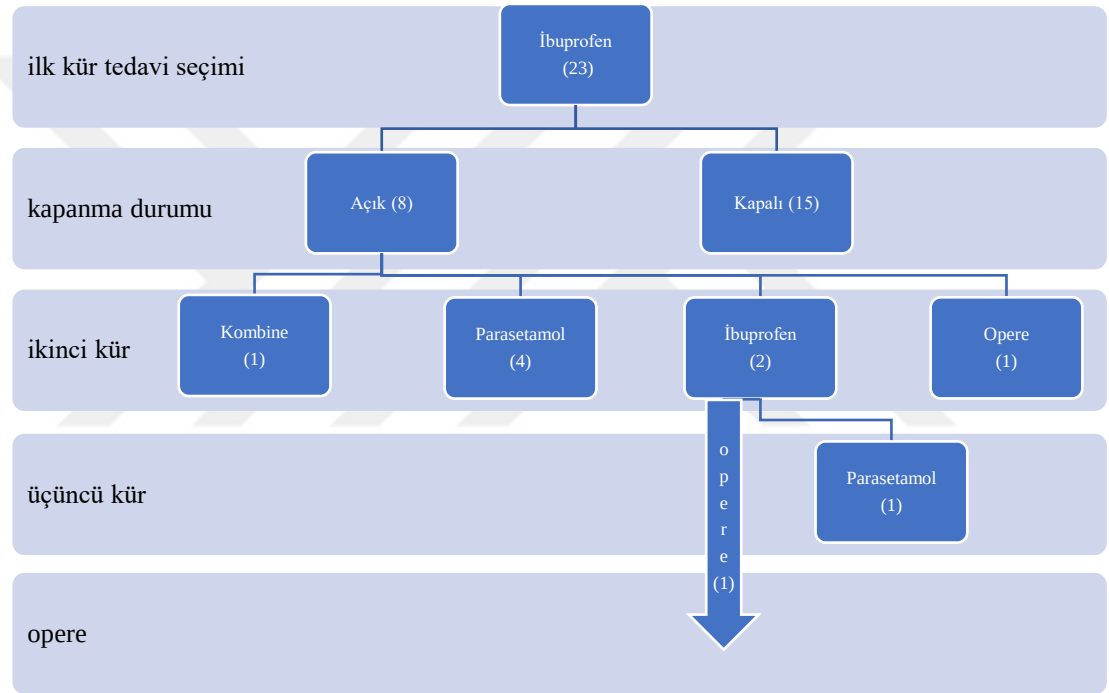


Şekil 4.6. Olguların İkinci Kürde Aldıkları Medikal Tedaviye Göre Dağılımı

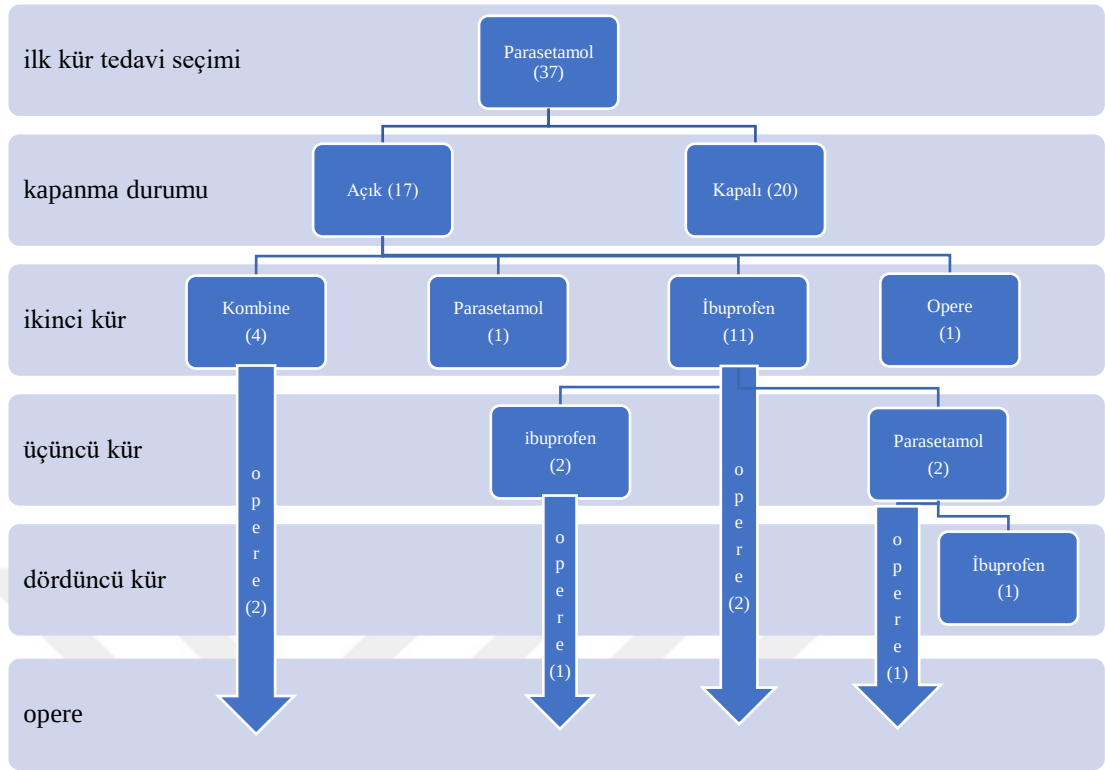


Şekil 4.7. Olguların İkinci Kürde Aldıkları Medikal Tedaviye Ve Duktusun Kapanma Durumuna Göre Dağılımı

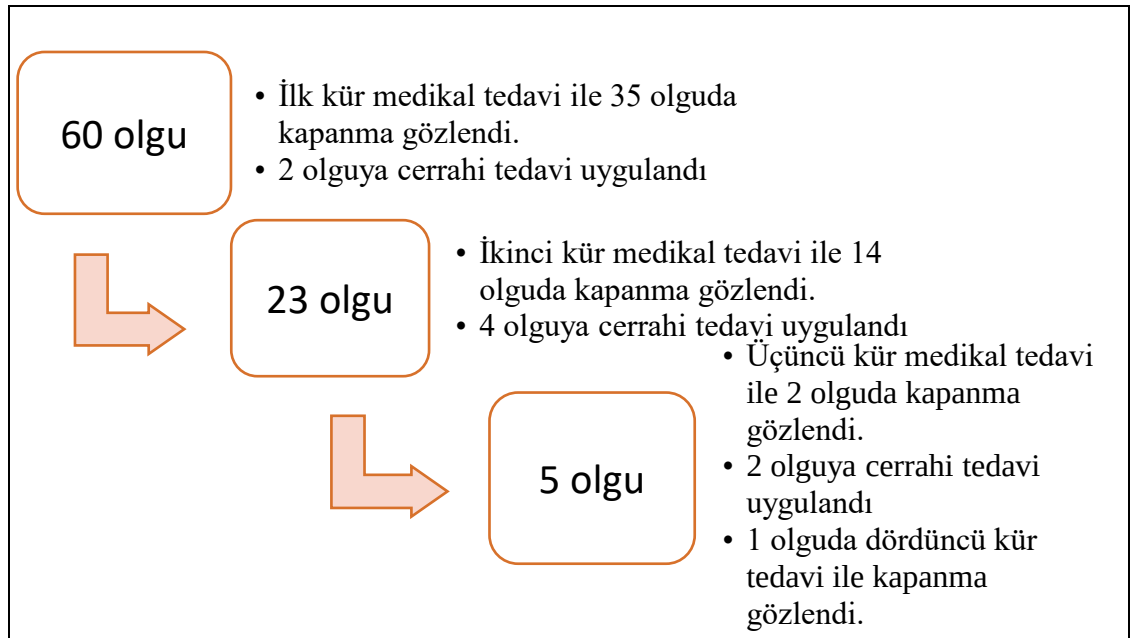
İkinci kür tedavi sonrası duktusu kapanmayan 9 olgudan 4'üne cerrahi tedavi uygulandığı, 5'ine ise üçüncü kür medikal tedavi uygulandığı belirlendi. Medikal tedavi alan olguların 3'üne iv parasetamol 2'sine oral ibuprofen tedavisi uygulandığı saptandı. Bu olguların 3'ünün duktusunun kapanmadığı, kapanmayan olgulardan 2'sinin cerrahi tedavi ile, 1'inin dördüncü kür (iv ibuprofen) tedavi ile duktusunun kapandığı gözlemlendi. **Şekil 4.8 ve Şekil 4.9.**'de olguların ilk kürde aldıkları tedaviye göre (ibuprofen ve parasetamol) duktusun kapanma durumu ve izlenen yol ayrı olarak gösterilmiştir. Tüm olguların aldıkları tedavi ve duktusun kapanma durumuna göre akış şeması ise **Şekil 4.10**'de görülmektedir.



Şekil 4.8. İlk Kürde İbuprofen Alan Olguların PDA Kapanma Durumu Ve Tedavi Şeması



Şekil 4.9. İlk Kürde Parasetamol Alan Olguların PDA Kapanma Durumu Ve Tedavi Şeması



Şekil 4.10. Olguların Akış Şeması

Çalışma kapsamına alınan 60 olgudan 52'sinin medikal tedavi sonrası duktusu kapanmış, 8 olguya ise cerrahi ligasyon uygulanmıştır. Farmakolojik tedavi sonrası kapanan PDA ve opere edilen PDA gruplarının morbidite ve mortalite özellikleri **Tablo 4.5**'te verilmiştir. Nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi, prematüre retinopatisi, intraventriküler hemoraji ve mortalite oranları her iki grupta benzer olarak bulundu ($p>0,05$). Her ne kadar sepsis oranları opere PDA'da medikal tedavi ile kapanan PDA'ya göre daha yüksek oranda gözükse de istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.5. Kapanmış PDA ve Opere PDA Olgularının Morbidite Ve Mortalite Açısından Karşılaştırılması, n (%)

		Gruplar		
Değişkenler	Toplam	Kapanmış PDA	Opere PDA	p değeri
Sepsis				0,067
Var	26	20 (76,9)	6 (23,1)	
Yok	34	32 (94,1)	2 (5,9)	
Nekrotizan enterokolit				0,631
Var	11	9 (81,8)	2 (18,2)	
Yok	49	43 (87,8)	6 (12,2)	
Bronkopulmoner displazi				0,275
Var	26	21 (80,8)	5 (19,2)	
Yok	34	31 (91,2)	3 (8,8)	
Prematüre retinopatisi				0,192
Var	16	12 (75,0)	4 (25,0)	
Yok	44	40 (90,9)	4 (9,1)	
İntraventriküler hemoraji				0,486
Var	3	3 (100)	0 (0)	
Yok	57	49 (86,0)	8 (14,0)	
Mortalite				0,800
Var	6	5 (83,3)	1 (16,7)	
Yok	54	47 (87,0)	7 (13,3)	

Medikal tedavi ile duktusu kapanmayan 8 olgu operasyon sonrası bir ay içerisinde gelişen komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Olguların 4'ünde (%50) komplikasyon gelişmez iken, 1'inde (%12,5) NEK, 3'ünde ise sepsis gelişmiştir. Sepsis gelişen bu üç olgunun bir tanesinde ek olarak plevral efüzyon oluşmuş, başka bir olguda ise sepsise bağlı mortalite gelişmiştir.

PDA kapatma tedavisi sırasında hiçbir olguda tedaviye sekonder klinik ve kan tetkiklerinde bozulma saptanmamıştır.

Özetle duktus tedavisi sırasında kullanılan iv parasetamol ile oral ibuprofen arasında ilk kür tedavi dikkate alındığında kapanma ve tedaviye bağlı akut yan etki profili açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Duktusun kapanmasında her iki grup arasında anlamlı fark olmasa da parasetamol ile tedavi edilen olgularda NEK, BPD ve ROP anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). İkinci kür PDA kapatma tedavisinde kombine tedavi uygulanan 5 olguda tedavi ile ilişkili yan etki bildirilmemiş, 3 olgu medikal tedavi ile kapanmıştır. İki kür medikal tedavi ile duktusu kapanmayan ve klinik durumu uygun olan olgularda üçüncü hatta dördüncü kür medikal tedavi uygulanmıştır. Duktusu medikal tedavi ile kapanmayan 8 olguda ise cerrahi ligasyon uygulanmış ve 4'ünde operasyon ile ilişkili olarak morbidite (sepsis, plevral efüzyon, NEK) ve mortalite (1 hasta) geliştiği görülmüştür.

5. TARTIŞMA

Patent duktus arteriozus, preterm bebeklerde görülen en sık kardiyovasküler hastalıktır. PDA için erken doğum haftası ve düşük doğum ağırlığı en önemli iki risk faktörüdür. Prematürelerde gebelik haftası azaldıkça PDA saptanma oranı artmaktadır. Otuz iki gestasyonel haftadan önce doğan bebeklerde PDA görülme sıklığı %20 iken, 28 haftanın altındaki bebeklerde %60-70 oranındadır (2). Lee ve arkadaşlarının (34) bir çalışmasında düşük gebelik haftasının PDA'da farmakolojik tedavi başarısızlığı açısından risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda 60 olgu retrospektif olarak değerlendirildi ve 22'sinin (%36,7) 28 gebelik haftasından önce, 38'inin (%63,3) 28 gebelik haftasından sonra doğmuş olduğu görüldü. Olgular doğum haftasına göre değerlendirildiğinde 28 haftadan küçük prematüre bebeklerde duktusun ilk kür tedavi sonrası kapanma oranı anlamlı şekilde düşük bulundu.

PDA'nın term bebeklerde de görülebildiği bilinmektedir. Kore'de yapılan bir çalışmada term bebeklerde PDA'nın görülme sıklığı %0,45 olarak bulunmuştur (35). Ancak medikal tedavi üzerine çalışmalar özellikle preterm vakalar üzerinden yürütülmektedir (8) (95). Bu sebeple çalışmamız sadece preterm vakalar üzerinde yürütüldü.

Doğum ağırlığı PDA görülme sıklığını etkilemektedir, 1500 gram altında doğan bebeklerde PDA görülme sıklığı %30 iken 1000 gram altında doğan bebeklerde bu oran %40-55 olarak bildirilmiştir (2). Güney Kore'de prematüre bebeklerle yapılan bir çalışmada semptomatik PDA ve perinatal risk faktörleri arasındaki ilişki incelenmiş ve semptomatik PDA saptanan bebeklerde doğum ağırlığı ve doğum haftası daha küçük olarak bulunmuştur (34). Yine aynı çalışmada düşük doğum ağırlığının PDA'da farmakolojik tedavi başarısızlığı açısından risk faktörü olduğu saptanmıştır (34). Bizim çalışmamızda da *tedavi gereksinimi olan* olgular doğum ağırlığına göre değerlendirildiğinde 24'ü (%40) 1000 gramın altında, 13'ü (%21,7) 1000-1500 gram arasında, 23'ü (%38,3) 1500 gram ve üzerinde olduğu görüldü. İlk kür tedavi sonrası PDA'nın kapanma oranı doğum ağırlıklarına göre değerlendirildiğinde, doğum ağırlığı düşük olan bebeklerde kapanma oranı daha düşük bulundu.

Prostaglandin, PGE₂, nitrik oksit ve endotelin-1'e duyarlılığın daha fazla olması prematüre bebeklerde duktusun açık kalmasından sorumludur. Prematüre bebeklerde duktus yapısındaki kalsiyum ve potasyum kanallarının immatür olması, genetik faktörler gibi sebeplere bağlı olarak da PDA görülme sıklığı artabilir (3).

Yapılan birçok çalışmaya göre PDA insidansı kız bebeklerde daha sık olarak gözlenmektedir (33). Bir çalışmada kız cinsiyetin semptomatik PDA için önemli bir risk faktörü olduğu görülmüştür. Kız bebeklerde cerrahi ligasyon gereksiniminde artış görülse de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (34). Liu ve arkadaşlarının (62) çalışmasında ise prematüre bebeklerde cinsiyetin PDA oluşumu üzerine etkisi görülmemiştir. Bizim çalışmamızda ise 60 olgu değerlendirildi ve erkek/kız oranı 1,4 olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bunun sebebi vaka sayımızın kısmen az olmasının yanında sadece tedavi gerektiren olguların çalışma kapsamına alınması olabilir. Cinsiyet farklılığının PDA ve PDA tedavisine verilen yanıtı ve etkisini belirlemek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tayvan'da çok düşük doğum ağırlıklı PDA'lı bebeklerde perinatal faktörleri inceleyen bir çalışmada PDA'nın APGAR ile olan ilişkisi değerlendirilmiş ve PDA'lı bebeklerde 1.dk APGAR skorları arasında ilişki saptanmaz iken 5.dk APGAR skoru anlamlı derecede düşük bulunmuştur (39). Bizim çalışmamızda ise APGAR skorunun ilk kür tedavi sonuçlarına etkisi gruplar arasında değerlendirildi ve 1. ve 5. dk APGAR skoru 7'nin altında olan bebeklerde kapanma oranları anlamlı şekilde daha düşük bulundu. Düşük APGAR skoru PDA gelişim riskini arttırabilir. Bunun nedenleri arasında asidozun uzaması, oksijenizasyonun azalması, altta yatan pulmoner sorunlar olabilir. Tedavi gerektiren HAPDA'da düşük APGAR skorunun tedaviye yanıt üzerine etkisinin olabileceği çalışmamızın bulgularından biridir.

SGA'lı prematüre bebeklerin PDA açısından riskli olduğu ve erken zamanda değerlendirme yapılması bazı çalışmalarca önerilmektedir (40). Ancak Villamor-Martinez ve arkadaşları (41) bir meta-analiz çalışmasında intrauterin gelişme geriliği (IUGR) ve SGA'lı bebeklerde PDA riskinin azaldığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda olguların 2'si (%3,3) SGA olarak kaydedildi.

Gebelik döneminde annede koryoamnionit varlığı PDA riskini ve farmakolojik ajanlarla yapılan kapatma tedavisinde yanıtı azaltır. Park ve

arkadaşlarının (37) yaptığı meta-analizde annede koryoamnionit varlığının PDA riskini 1,43 kat arttırdığını ve yine Kim ve arkadaşlarının (38) da yaptığı çalışmada siklooksijenaz inhibitörleri ile yapılan kapatma tedavisinde, koryoamnionit varlığının tedaviye yanıtı azalttığı gösterilmiştir. Behbodi ve arkadaşları (114) koryoamnionit ve PDA arasındaki ilişkiyi diğer faktörlere bağlı olarak incelemişler ve yaptıkları meta-analizde koryoamnionite maruz kalan prematüre bebekler arasında başka çalışmalarda bildirilen artmış PDA riskinin, enfeksiyonun duktus üzerindeki olası etkilerinden ziyade daha çok erken doğum için etiyolojik faktör olarak koryoamnionite bağlı olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda 60 olgunun 16'sında (%26,6) prenatal enfeksiyon mevcut iken, 44 (%73,4) olguda prenatal enfeksiyon saptanmadı. Prenatal enfeksiyon öyküsü olan bu 16 olgunun birinci kür tedaviye başlama zamanı ortalama 4,25 gün iken prenatal enfeksiyon öyküsü olmayan 44 olgunun ise birinci kür tedaviye başlama zamanı ortalama 6,32 gün idi ve tedaviye başlama zamanları arasında anlamlı bir fark yoktu. Prenatal enfeksiyon varlığının ilk kür tedavi sonuçlarına etkisi de gruplar arasında değerlendirildi ve anlamlı fark bulunmadı. İntrauterin enfeksiyon ve doğum sonrası enfeksiyon varlığında COX ve POX yolakları aktive olup PG sentezini arttırmaktadır. İntrauterin enfeksiyon tespit edilen hastalar ilk günden itibaren uygun ampirik antibiyotik tedavisi ile sağaltılmış olup, PG üretiminin kontrol altına alındığı ve POX ve COX yolaklarının aktivitelerinin kısmen azaldığı ortalama 4. günde PG sentez inhibitörü tedavilerine başlanması, intrauterin enfeksiyon varlığında duktus görülme sıklığı artmış olsa bile uygun antibiyotik tedavisi ile enfeksiyonun kontrol altına alındığı zamanda tedavi etkinliği üzerine enfeksiyonun etkisi kırılmış olabilir. Koryoamnionit varlığının duktus tedavisi ile ilişkisi; enfeksiyonun kendisinden ziyade daha önce de bahsedildiği gibi erken doğumu tetiklemesiyle ilişkisini destekler niteliktedir (114).

RDS nedeni ile tedavi alan özellikle 30 gebelik haftasından küçük olan bebeklerde hayatının dördüncü gününde PDA görülme sıklığı %65 olarak bildirilmiştir (2). Diğer yandan antenatal kortikosteroid verilmemiş ve RDS düşünülerek sürfaktan tedavisi verilmiş bebeklerde kendiliğinden kapanmanın da daha az olduğu görülmüştür (36). PDA saptanan prematüre bebeklerle yapılan bir çalışmada antenatal kortikosteroid kullanımının semptomatik PDA riskini azalttığı saptanmıştır. Sürfaktan kullanımı ise semptomatik PDA için önemli bir risk faktörü sayılmıştır (34). Chen ve arkadaşlarının (39) çok düşük doğum ağırlıklı 89 bebekle

yaptığı bir çalışmada PDA'lı bebeklerde daha yüksek şiddette RDS saptandığı ancak antenatal kortikosteroid kullanımının PDA'sı olan ve olmayan bebeklerde benzer olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da olguların 23'ünde (%38,3) antenatal kortikosteroid kürü tamamlanmış, 15'inde (%25) kür tamamlanmamış (tek doz) iken 22'si (%36,7) ise hiç antenatal kortikosteroid almamıştı. Çalışmamızda antenatal kortikosteroid kürü tamamlanmış olgular ile antenatal kortikosteroid kürü tamamlanmamış veya hiç almamış olan olgular ilk kürde PDA kapanma oranı açısından karşılaştırdı ve antenatal kortikosteroid dozu tamamlanmış olgularda ilk kür sonrası PDA kapanma oranı diğer gruba göre daha yüksek saptansa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Olgular sürfaktan durumuna göre değerlendirildiğinde ise 60 olgunun 19'unda (%31,6) sürfaktan ihtiyacı olmaz iken 17'sine (%28,4) bir kez, 12'sine (%20) iki kez, 12 (%20) olguya ise en az üç kez sürfaktan verilmiştir. Hastaların ilk kür PDA kapatma tedavisinde aldıkları tedavi ve tedaviye yanıtları benzer şekilde idi. Bu durum PDA'nın tedavi başarısında RDS ve antenatal kortikosteroidten daha çok doğum ağırlığı ve doğum haftası gibi daha etkili risk faktörlerine bağlı olduğunu düşündürdü.

Duktal çalma, dolaşım sisteminde giden kanın azalmasına neden olarak hemoraji, NEK, BPD ve mortalite riskini artırır (9,62). PDA'nın sebep olduğu olumsuz sonuçlar nedeni ile kapatılmasına yönelik eğilim mevcuttur ancak PDA'nın tedavisi konusunda hangi yaklaşımın üstün olduğuna dair yeterli kanıtın olmaması nedeni ile henüz fikir birliğine varılamamıştır ve bu yüzden tedavi yaklaşımları merkezlere göre değişkenlik göstermektedir. Tedavinin amacı duktusu kapatmak veya spontan olarak kapanana kadar bebeğin klinik komplikasyonlarını en aza indirmektir. Tedavi seçenekleri konservatif tedavi, medikal tedavi ve cerrahi tedavidir.

PDA'nın prematüre ile ilişkili morbiditeleri bilinmesine rağmen bugüne kadar yapılan bazı çalışmalarda PDA'nın farmakolojik tedavi veya cerrahi tedaviden sonra uzun süreli BPD, NEK ve nörogelişimsel sonuçlarında farklılık gösterilememiştir (115,117). Bu sebeple günümüzde spontan kapanma oranlarının da daha yüksek oranda bildirilmesi ile PDA için konservatif tedaviler yapılabilmektedir (68). Konservatif tedavi yeterli oksijenizasyonu destekleyen, hematokrit düzeyini %35-40 aralığında tutan, uygun mekanik ventilasyon desteğini ve uygun sıvı düzenlemesini

sağlayan genel destek tedavisidir (8). Konservatif tedavinin taburculukta duktal kapanma ile ilişkisini, prematürelde morbidite ve mortaliteye etkilerini karşılaştıran çok merkezli bir çalışmada konservatif tedavi tercih edilen bebeklerde taburculukta duktal kapanma oranı %53 olarak bulunmuştur. Tıbbi olarak tedavi edilen bebekler ile karşılaştırıldığında NEK, ROP, İVH, geç başlangıçlı sepsis, cerrahi ligasyon ve taburculukta PDA varlığı oranları açısından fark saptanmamıştır (65). Park ve arkadaşlarının (35) yaptığı ulusal bir çalışmada konservatif tedavinin ÇDDA bebeklerde neonatal sonuçların iyileşmesine katkıda bulunduğunu gösterilmiştir. Doğum ağırlığı 1000 gramdan büyük olan bebekler spontan kapanmayı beklerken PDA varlığını tolere edebilse de 1000 gramdan düşük olan bebeklerin yarısından fazlasında akciğer ödemi, hipotansiyon, böbrek yetmezliği gibi sorunlar görülebilmektedir. Bu bebeklerde kalıcı, semptomatik, orta ve büyük PDA şantına uzun süreli maruz kalmanın sonuçları hakkında henüz bilgiler yeterli değildir (118). Bu belirsizlikler PDA yönetimi ile ilgili birçok tartışmaya yol açmaktadır.

PDA'nın medikal tedavi ile kapatılmasında COX inhibitörleri olan indometazin ve ibuprofen kullanılmaktadır. İbuprofen tedavisinin ve indometazin tedavisinin PDA kapanma oranlarında benzerlik olması ve tedavide yan etkilerin daha az görülmesi nedeni ile ibuprofen kullanımı öne çıkmıştır. Van Overmiere ve arkadaşlarının (119) RDS'li prematüre bebeklerle yaptığı bir çalışmada ibuprofenin indometazin kadar etkili olduğunu göstermiştir. Yine Chotigeat ve arkadaşlarının (86) prematüre bebeklerle yaptığı bir çalışmada ibuprofenin indometazin ile aynı etkinliğe sahip olduğu, NEK ve renal toksite riskinin ise daha az olduğu saptanmıştır. Lago ve arkadaşlarının (81) RDS saptanan 232 prematüre bebekle yaptığı çalışmada da indometazin ile ibuprofenin aynı etkinlik ve güvenliğe sahip olduğu gösterilmiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda parasetamolun de tedaviye rağmen kapanmayan PDA'da veya COX inhibitörlerinin kullanımının kontrendike olduğu durumlarda tercih edilebileceği gösterilmiştir (92). Ocel ve arkadaşlarının (93) hemodinamik anlamlı PDA'sı olan 10 prematüre bebekle yaptığı çalışmada, iv parasetamol ile tüm hastalarda başarılı duktal kapanma sağlanmıştır. Literatürde PDA'lı bebeklerde iv parasetamol tedavisini uygulanan ilk çalışma olma özelliğini de taşımaktadır. Hammerman ve arkadaşlarının (97) yine prematüre bebeklerle

yaptığı bir çalışmada PDA'sı olan 5 olguya parasetamol tedavisi uygulanmış ve hepsinde başarılı duktal kapanmanın olduğu bildirilmiştir.

Bir cochrane çalışmasında 2278 bebek PDA'da kullanılan farmakolojik ajanlar açısından incelenmiş ve parasetamol ile ibuprofen arasında ilk kür sonrası duktal kapanma oranları benzer olarak bulunmuştur (94). Oral ibuprofen ve parasetamolun, intravenöz ibuprofen ve indometazin kadar etkin olduğu ve tedavi alternatifi olarak kullanılabileceğini gösteren 4802 bebek üzerinde yapılan bir güncel meta-analizde PDA'nın kapatılmasında intravenöz ibuprofenin oral ibuprofene göre daha az etkili olduğu düşünülmüştür (95). Biz de çalışmamızda 60 olguyu PDA kapanma durumuna göre inceledik. Tüm hastalar PDA kapatma tedavisi için ilk kürde kullanılan ajanlara göre iki gruba ayrıldı. Bunlardan 37'sinin ilk kürde iv parasetamol tedavisi alırken, 23'ünün (%38,3) oral ibuprofen tedavisi aldığı belirlendi. Ancak retrospektif dizayndaki çalışmamızda, oral ibuprofen ve iv parasetamol tercihinin bebeğin kliniğine göre yapıldığı, oral alabilen ve ibuprofenin kontrendike olmadığı durumlarda oral ibuprofen, kontrendikasyon varlığında ise iv parasetamolun tercih edildiği görüldü. Olguların ilk kürde verilen ajanlara göre PDA kapanma durumunu incelendiğinde parasetamol grubunda 37 hastadan 20'sinin, ibuprofen grubunda ise 23 hastadan 15'inin duktusunun ilk kür sonrası kapandığı görüldü. İlk kür kapatma tedavilerinde her ne kadar ibuprofen grubu daha iyi sonuç verse de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Geniş vaka serilerinde değerlendirilmesi uygundur.

Literatürde hangi tedavi ile başlanması gerektiği, kaç kür tedavi uygulanması gerektiği gibi konular kesin çizgiler ile ayrılmamıştır (95). Tedavi şekli ve tedavide kullanılan ajanlar merkezden merkeze değişkenlik göstermektedir. Maliyet etkinliği bakımından oral ibuprofen ve parasetamol tedavisi PDA'nın kapatılmasında alternatif olarak kullanılabilir. Bu tedavilerin de iv ibuprofen ve indometazin kadar etkin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (95). Bu sebeple oral alamayan hastalarda iv ibuprofen ve indometazin yerine hem maliyet hem yan etki profili açısından iv parasetamol tedavisi de alternatif olarak kullanılabilir. Bizim çalışmamızda da kullanım etkinliği ve ulaşılabilirlik düşünüldüğünde oral ibuprofen ve iv parasetamol tedavileri ilk kürde tercih nedeni oldu.

Tedavi edilmeyen PDA'nın morbiditeler ile ilişkisi bilinmesine rağmen bu morbiditelere neden olmadaki rolü hala tartışılmaktadır (120). Duktus arteriozusun farklı zaman ve yöntemlerle kapatılmasının morbiditeler üzerindeki etkisini araştıran çalışmalar sonucunda bu morbiditelerin PDA'daki soldan sağa şantan dolayı mı, tedavide kullanılan yöntemlere bağlı mı yoksa prematürelliğe bağlı olarak mı olduğu net anlaşılamamıştır (121).

Hindistan'da hemodinamik olarak anlamlı PDA'sı olan 110 bebekle yapılan bir çalışmada kapatma tedavisi için parasetamol ve ibuprofen kullanılmış ve her iki grupta da kapanma oranları benzer şekilde bulunmuştur. Her iki grupta da kardiyopulmoner morbidite ve mortalite oranları açısından fark saptanmamıştır (122). Al-lawama ve arkadaşlarının (123) yaptığı bir çalışmada oral parasetamol ve oral ibuprofen güvenlik ve etkinlik açısından karşılaştırılmış BPD, sepsis, NEK, intraventriküler kanama açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Oral parasetamol ve ibuprofen etkinliklerini morbidite (NEK, ROP, intraventriküler kanama, sepsis) ve mortalite açısından karşılaştıran bir yayında yine her iki grup benzer olarak bulunmuştur (124). Çin'de yapılan bir çalışmada PDA saptanan hastalar oral parasetamol ve oral ibuprofen almak üzere iki gruba ayrılmış ve kapanma oranları, BPD, NEK, sepsis, ROP ve mortalite oranları bu iki grup arasında yine benzer olarak bulunmuştur (125). Mitra ve arkadaşları (95) bir meta-analizde PDA'nın kapatılmasında kullanılan ajanları incelenmiş ve standart doz oral ibuprofen mortalitenin önlenmesinde diğer tedavi seçeneklerine göre en iyi tedavi olarak değerlendirilmiştir ancak müdahalelerin hiçbirisinde mortalite oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda da 60 olgu aldıkları tedavi grubuna göre (iv parasetamol ve oral ibuprofen) morbidite ve mortalite açısından değerlendirildi. Sepsis, intraventriküler hemoraji ve mortalite oranları her iki grupta benzerdi. Nekrotizan enterokolit varlığı açısından iki grup karşılaştırıldığında iv parasetamol grubunda oral ibuprofen grubuna göre daha fazla NEK varlığı görüldü. Bronkopulmoner displazi gelişimi açısından her iki grup karşılaştırıldığında ilk kürde iv parasetamol alan gruptaki olgularda oral ibuprofen tedavisi alan gruba göre daha fazla BPD varlığı görüldü. Yine prematüre retinopatisi saptanan olgular her iki grup için karşılaştırıldığında iv parasetamol alan grupta oral ibuprofen alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla ROP tespit edildi. Bu 60 olgunun ilk kür PDA kapatma tedavisi sonrası 35 tanesinde duktusun

kapandığı, 25 olguda ise açık kaldığı saptandı. İlk kür tedavi ile PDA'sı kapanmış olan bu 35 olgu tedavi grubuna göre tekrar mortalite ve morbidite açısından değerlendirildi. Sepsis, bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterokolit prematüre retinopatisi, intraventriküler hemoraji ve mortalite açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Bu durum ilk kür tedavilerinde parasetamol grubunun oral alamayan, bft bozukluğu saptanan ve ibuprofen grubuna göre daha kritik olan hasta grubunda tercih edilmiş olması ile ilişkilendirilebilir. Yine aynı nedenler ile iv parasetamol alan grupta BPD, NEK, ROP gibi komplikasyonların daha fazla görüldüğü düşünüldü. Prematüre veya DDA'lı bebeklerde PDA tedavisinde parasetamolu konservatif ve diğer medikal tedaviler ile karşılaştıran bir cochrane çalışmasında kapanma durumları, mortalite ve morbidite durumları değerlendirilmiş ve parasetamolun PDA kapanmasında indometazin kadar ve ibuprofen tedavisi kadar etkili olduğu ve daha az renal ve gastrointestinal yan etkiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak doğum öncesi ve sonrası parasetamole maruz kalmanın nörogelişimsel sonuçlarla ortaya çıkan endişeleri nedeni ile parasetamol ile ilgili çalışmaların en az 2 yıl süreli takip edilmesi önerilmektedir (126).

Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde birinci ve ikinci kür PDA kapatma tedavisinde en sık kullanılan monoterapi ibuprofen ve parasetamoldür. İlk kür kapatma tedavisine yanıt vermeyen bebeklerde sıklıkla aynı veya farklı ajanlar ile ikinci kür tedavi verilirken tıbbi tedaviye yanıt vermeyen vakalarda ise cerrahi tedavi seçeneği uygulanmaktadır. Özellikle de daha düşük gebelik haftasına sahip prematüre bebeklerde monoterapi etkinliği önemli ölçüde daha az saptanmaktadır (127). Literatürde az sayıda makalede parasetamol ve ibuprofen tedavileri birlikte verilmiş ve klinik etkileri incelenmiştir. Bir çalışmada monoterapiye yanıt vermeyen 12 bebek için kombine tedavi kullanılmış ve bu bebeklerde %75 PDA kapanma başarısı elde edilmiştir (128). Kanada'da 17'si kombinasyon tedavisi olmak üzere toplam 140 yenidoğana PDA kapatma tedavisi uygulanmış ve kombinasyon ile monoterapi arasında duktal kapanma oranı arasında farklılık saptanmamıştır (129). Başka bir çalışmada ise 20 bebeğe kombine tedavi uygulanmış ve monoterapiye göre daha yüksek derecede PDA kapanması sağlanmıştır (130). Hochwald ve arkadaşları (69) 24 prematüre ile randomize çift kör bir çalışma gerçekleştirmiş; 12 hastaya ibuprofen ve parasetamol kombinasyonu ve 12 hastaya ibuprofen ve plasebo uygulamış ve kombinasyon tedavisinde daha yüksek PDA kapanma oranına doğru

eğilim olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da ilk kür PDA'sı kapanmayan 25 olgudan 2'sine cerrahi tedavi uygulandı, 23 olgu ise ikinci kür PDA kapatma tedavisi aldı. Bu olgulardan 5'ine (%21,7) İV parasetamol tedavisi, 13'üne (%56,5) oral ya da iv ibuprofen tedavisi, 5'ine (%21,7) ise kombine (iv parasetamol ve oral ibuprofen) tedavisi verildi. Bu olgulardan parasetamol tedavisi alan grupta 5'inde, ibuprofen tedavisi alan grupta 6'sında, kombine tedavi alan grupta 3'ünde duktusunun kapandığı saptandı. Olgular aldıkları ikinci kür medikal tedavi ve duktusun kapanma durumuna göre karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Son yıllarda ibuprofenin yüksek doz uygulanmasında etkinliğinin daha iyi olabileceğine dair çalışmalar vardır (90) (91). Yüksek doz ibuprofen kullanımının yan etkileri de göze alındığında standart doz ibuprofen ile parasetamol kombinasyonu akılcı bir tercih olabilir. Bu şekilde siklooksijenaz enzim sisteminin hem COX hem de POX ayağı bloke edilebilir ve daha yüksek dozlarda görülebilecek yan etkiler azaltılabilir. Literatüre destek olarak tercih edilen beş hastanın üç tanesinde komplikasyon gelişmeden duktusun kapandığı görülmüştür. Ancak kombine tedavinin etkisinin standart monokür tedavilere üstünlüğü olup olmadığını söylemek için literatürde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu aşamada mevcut çalışmamızda 5 hastanın hiçbirinde yan etki gelişmemesi bir sonraki kombine tedavi çalışmalarına destek verir niteliktedir. Kombinasyon tedavisi erken kanıtlar ile de desteklenen yeni bir tedavi stratejisidir. Elde edilen mevcut kanıtlar henüz başlangıç aşamasındadır ve bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Cerrahi tedavi seçeneği ise bir veya iki kür tedaviye rağmen devam eden açık PDA'da veya COX inhibitörlerinin kullanımının kontrendike olduğu durumlarda önerilmektedir (19). PDA'nın cerrahi yolla kapatılma başarısı %98-100'dür (101). Transkatater yol ile duktusun kapatılması da son yıllarda popüler olan ve standart cerrahi prosedüre göre daha az yan etkisi görülen yeni bir metottur (66). Ancak vücut ağırlığı ve deneyim gibi kısıtlılıklardan etkilenmektedir. Term bebeklerde önerilmiş olsa da daha küçük bebeklerde de ümit verici gelişmeler olmaktadır (106). Ancak uygun ligasyon zamanı konusunda henüz fikir birliğine varılamamıştır. Erken yapılan ligasyonun intraventriküler kanama, BPD, enfeksiyon, kan basıncında dalgalanmalar, solunum problemleri ve mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (104). ADDA prematüre bebeklerle yapılan bir çalışmada medikal tedavi uygulanan hastalar ile ligasyon uygulanan hastalar karşılaştırılmış ve PDA ligasyonu uygulanan

bebeklerde prematüre retinopatisi, bronkopulmoner displazi ve nörosensöriyel bozukluk riskinin arttığı saptanmıştır (105). Bizim çalışmamızda da ikinci kür tedavi sonrası duktusu kapanmayan 9 olgudan 4'üne cerrahi tedavi uygulandığı, 5'ine ise üçüncü kür medikal tedavi uygulandığı belirlendi. Üçüncü kür kapatma tedavisi alan bu 5 olgunun 3'ünün duktusunun kapanmadığı, kapanmayan olgulardan 2'sinin cerrahi tedavi ile 1'inin ise dördüncü kür tedavi ile duktusunun kapandığı gözlemlendi. Çalışmamızda hemodinamik olarak anlamlı PDA saptanan toplam 60 olgudan sadece 8'ine cerrahi ligasyon uygulandığı saptandı. Medikal tedavi ile duktusu kapanan olgular ve cerrahi ligasyon uygulanan olgular karşılaştırıldığında nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi, prematüre retinopatisi, intraventriküler hemoraji ve mortalite oranları her iki grupta da benzer olarak bulundu. Her ne kadar sepsis oranları opere PDA'da medikal tedavi ile kapanan PDA'ya göre daha yüksek oranda gözükse de istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadi. Yine cerrahi ligasyon uygulanan bu 8 olgu operasyon sonrası bir ay içerisinde gelişen komplikasyonlar açısından değerlendirildi ve olguların 4'ünde komplikasyon gelişmez iken, 1'inde NEK, 3'ünde ise sepsis geliştiği bulundu. Sepsis gelişen bu üç olgunun bir tanesinde ek olarak plevral efüzyon, bir olguda ise sepsise bağlı mortalite geliştiği saptandı. Tekrarlayan kür sayılarının etkinliği ve kaç küre kadar medikal tedavi kullanımı olması gerektiği literatürde net değildir. Her hasta bireysel olarak değerlendirilmeli ve tedavi programı çizilmelidir. Ancak bulgularımıza dayanarak iki kür gibi bir medikal tedavi kısıtlamasının yerine olgu bazında karar verilmesinin, klinik uygun ise cerrahi tedaviden önce, destek tedavisi ile birlikte medikal tedavinin tekrarlayan kürler şeklinde devam edilmesinin gereksiz cerrahi müdahale ve komplikasyonlarını azaltacağı kanaatindeyiz.

Sonuç olarak, bireyselleşmiş tedavi PDA hastalarında öne çıkan modalite olmalıdır. Medikal tedavi cerrahi tedaviye iyi bir alternatif olmakla beraber kür sayısının ne olması gerektiği literatürde net değildir. PDA tedavisi sırasında klinik duruma göre farklı medikal tedavilerin ardışık kullanılması, hatta kombine şekilde uygulanması cerrahi gereksinimi ve cerrahiye bağlı yan etkileri azaltabilir ve duktusun daha yavaş kapanmasıyla kalp de bu duruma daha kolay uyum sağlayabilir.

6. SONUÇ

- Çalışmaya toplam 60 olgu dahil edildi. Bu olguların 22'si 28 gebelik haftasından önce, 38'i ise 28 gebelik haftasından sonra doğmuştu ve gestasyonel yaş ortalaması 29+2 hafta (min-maks: 21+5, 36+3 hafta) idi. İlk kür PDA kapatma tedavisinde kullanılan ajanlara göre iv parasetamol ve oral ibuprofen olarak gruplandırıldığında olguların demografik ve klinik özellikleri benzerdi. Olguların tedaviye yanıtı değerlendirildiğinde ise 28 haftadan küçük prematüre bebeklerde kapanma oranı anlamlı şekilde düşük bulundu ($p=0,002$).
- Olgular doğum ağırlıklarına göre sınıflandırıldığında 24'ü 1000 gramın altında, 13'ü 1000-1500 gram arasında, 23'ü 1500 gram ve üzerinde idi ve tüm olguların ortalama doğum ağırlığı 1369 gr (min-maks 545-2970 gr) idi. Olgular ilk kür PDA kapatma tedavisinde kullanılan ajanlara göre iv parasetamol ve oral ibuprofen olarak gruplandırıldığında olguların demografik ve klinik özellikleri benzerdi. Olguların tedaviye yanıtı değerlendirildiğinde ise doğum ağırlığı düşük bebeklerde duktusun kapanma oranı daha düşük bulundu ($p=0,003$).
- Olguların 1. ve 5. dk APGAR skorları ayrı olarak değerlendirildi ve APGAR skoru 7'nin altında olan olguların ilk kür sonrası PDA kapanma oranı daha düşük saptandı ($p=0,001$ ve $p=0,002$).
- Olguların 16'sında prenatal enfeksiyon saptanırken 44 olguda prenatal enfeksiyon yoktu. Bu olguların tedaviye başlama zamanları ve ilk kür tedavi sonuçlarına etkisi gruplar arasında benzerdi ($p>0,05$).
- Antenatal kortikosteroid kürü 23'ünde tamamlanmış, 15'inde yarım doz uygulanmış ve 22'sinde ise hiç uygulanmamıştır. Antenatal kortikosteroid kürü tamamlanmış olan olgular yarım doz tedavi alan veya hiç almayan

olgularla karşılaştırıldığında ilk kür PDA kapanma oranları benzerdir ($p>0,05$)

- Olguların sürfaktan tedavisi alma durumu ilk kür tedavi grupları ve ilk kür tedavi sonuçlarına göre değerlendirildiğinde gruplar benzer şekilde bulundu ($p>0,05$).
- PDA'nın ilk kür medikal tedavisinde 37 olguya intravenöz parasetamol, 23 olguya ise oral ibuprofen tedavisi verilmiştir. Tedavi seçimi olguların kreatinin değerleri, oral alabilme durumu, trombosit sayısı gibi kriterlere göre karar verilmiştir. Bu iki grubun demografik ve klinik verileri benzerdir ($p>0,05$).
- Tüm olguların 35'inde ilk kür medikal tedavi sonrası PDA kapanmış iken, 25'inde PDA açıklığı devam etmiştir. Her iki grubun ilk kür medikal tedavi sonrası PDA kapanma durumu benzerdir ($p>0,05$).
- Tüm olgular ilk kürde aldıkları tedavi grubuna göre karşılaştırıldığında sepsis, intraventriküler hemoraji ve mortalite oranları her iki grupta benzer saptanmış iken, NEK, BPD ve ROP oranları parasetamol grubunda anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,01$, $p=0,013$, $p=0,039$). Ancak bunun nedeninin çalışmanın retrospektif dizaynından kaynaklandığı ve iv parasetamol / oral ibuprofen grubunun hastanın kliniğine göre karar verilmesi nedeni ile olduğu düşünülmüştür. Kesin sonuçlar için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.
- İlk kür sonrası duktusu kapanan 35 olgu tedavi grubuna göre sınıflandırıldığında morbidite ve mortalite oranları benzer şekilde saptandı ($p>0,05$).
- İlk kür sonrası PDA açıklığı devam eden 23 olguya iv parasetamol, oral veya iv ibuprofen ve kombine (parasetamol ve ibuprofen) tedavisi verilmiştir. Bu üç grubun duktus kapanma durumları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Yüksek doz ibuprofen kullanımının yan etkileri de düşünüldüğünde standart doz ibuprofen ile parasetamol kombinasyonu tercih edilerek hem COX hem de POX ayağı bloke edilebilir

ve yüksek dozlarda görülebilecek yan etkiler azaltılabilir. Olguların 5'ine kombine tedavi uygulanmış ve 3'ünde komplikasyon gelişmeden duktusun kapandığı görülmüştür. Ancak kombine tedavinin etkisinin standart monokür tedavilere üstünlüğü olup olmadığını söylemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

- İkinci kür kapatma tedavisi sonrası PDA açıklığı devam eden 5 olgunun 2'sinin üçüncü kür medikal tedavi ile 1'inin ise dördüncü kür medikal tedavi ile duktusu kapanmıştır. Tedavide genel yaklaşım bir veya iki kür medikal tedavi sonrası PDA'sı kapanmayan bebeklerde cerrahi ligasyon veya katater şeklindedir. Ancak verilerimiz iki kür tedavi sonrasında da duktusun üçüncü ve dördüncü kür medikal tedavi ile kapatılabileceğini ve gereksiz cerrahi müdahale ve komplikasyonlardan korunabileceğini göstermektedir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.
- Tüm olgular değerlendirildiğinde 52'sinde medikal tedavi ile duktus kapanmış, 8'inde ise cerrahi ligasyon uygulanmıştır. Medikal tedavi alan olguların ve cerrahi ligasyon uygulanan olguların morbidite ve mortalite oranları benzerdir. Sepsis oranları ise opere olan olgularda daha yüksek saptansa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).
- Cerrahi ligasyon uygulanan 8 olgudan 4'ünde ilk bir ay içerisinde komplikasyon gelişmez iken 1 olguda NEK, 3 olguda sepsis gelişmiş ve bu olguların bir tanesi sepsise bağlı olarak kaybedilmiştir.

Sonuç olarak PDA takip ve tedavisinde olgu temelli tedavi uygulanmalı ve hasta bazında karar verilmelidir. İkinci kür medikal tedaviye cevap vermeyen hastalarda cerrahi ligasyona yönlendirmeden önce, medikal tedavinin tekrarlanabileceği kanaatindeyiz. Üçüncü ve hatta dördüncü kür mono veya kombine tedavi ile cerrahi tedavinin olası komplikasyonları önlenabilir. Hastaların klinik durumuna göre tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi önerilir.

7. KAYNAKÇA

1. Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics* 2000; 106(4): 659-671.
2. Köksal N, Aygün C, Uras N. Turkish neonatal society guideline on the management of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Türk Pediatri Ars* 2018; 53: 76–87.
3. Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics* 2010; 125(5): 1020-1030.
4. Coceani F, Baragatti B. Mechanisms for Ductus Arteriosus Closure. *Semin Perinatol* 2012; 36(2): 92–97.
5. Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, Porras D, Shelton EL, Reese J, et al. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics* 2020; 146(5): e20201209.
6. Ovalı F. Molecular and Mechanical Mechanisms Regulating Ductus Arteriosus Closure in Preterm Infants. *Front Pediatr* 2020; 8:516.
7. Sung SI, Chang YS, Kim J, Choi JH, Ahn SY, Park WS. Natural evolution of ductus arteriosus with noninterventional conservative management in extremely preterm infants born at 23-28 weeks of gestation. *PLoS One* 2019; 14(2): e0212256.
8. Köksal N, Aygün C, Uras N. Prematüre bebekte patent duktus arteriosusa yaklaşım rehberi 2016. *Türk Neonatoloji Derneği*.
9. Jain A, Shah PS. Diagnosis, evaluation, and management of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *JAMA Pediatr* 2015; 169(9): 863-872.
10. Philips JB, Garcia-Pratz JA, Fulton DR. <http://www.uptodate.com/contents/management-of-patent-ductus-arteriosus-in-preterm-infants>.
11. Rozé JC, Cambonie G, Marchand-Martin L, Gournay V, Durrmeyer X, Durox M, et al. Association between early screening for patent ductus arteriosus and in-hospital mortality among extremely preterm infants. *JAMA* 2015; 313(24): 2441-2448.

12. Cotton RB, Stahlman MT, Kovar I, Catterton WZ. Medical management of small preterm infants with symptomatic patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1978; 92(3): 467-473.
13. Mitra S, de Boode WP, Weisz DE, Shah PS. Interventions for patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants: an overview of Cochrane Systematic Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 4(4): CD013588.
14. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 1(1):CD004213.
15. Vidavalur R. Efficacy and Costs of Three Pharmacotherapies for Patent Ductus Arteriosus Closure in Premature Infants. *Paediatric drugs* 2022; 24(2): 93–102.
16. Smith WL, Malkowski MG. Interactions of fatty acids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and coxibs with the catalytic and allosteric subunits of cyclooxygenases-1 and -2. *J Biol Chem* 2019; 294(5): 1697-1705.
17. Jasani B, Weisz DE, McNamara PJ. Evidence-based use of acetaminophen for hemodynamically significant ductus arteriosus in preterm infants. *Semin Perinatol* 2018; 42(4): 243-252.
18. Tekin N, Soylu H, Dilli D. Neonatal hemodinami ve hipotansiyona yaklaşım rehberi güncellemesi 2018. Türk Neonatoloji Derneği.
19. Malviya MN, Ohlsson A, Shah SS. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013(3): CD003951.
20. Zenciroğlu A, Özbaş S. Temel Yenidoğan Bakımı. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. 2017; 1-233.
21. Gomella TL, Gestational age and birthweight classification, In: Gomella TL, Eyal FG, Bany Mohammed F, Gomella's neonatology eighth edition, istanbul tıp kitapevleri, İstanbul, 2020, 50-51
22. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet* 2016; 388(10063): 3027-3035.
23. Korkmaz A, Aydın S, Camurdan AD, Okumus N, Onat FN. Türkiye’de bebek ölüm nedenlerinin ve ulusal kayıt sisteminin değerlendirilmesi. *Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi* 2013; 56: 105-121.
24. Organization, Organization WH. UNICEF-WHO low birthweight estimates: levels and trends 2000-2015. World Health ve 2019.
25. Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990s. *Semin Neonatol* 2000; 5(2): 89-106.
26. Schneider DJ, Moore JW. Patent ductus arteriosus. *Circulation* 2006; 114(17):1873-1882.
27. Kuganathan M, Sadeesh T, D’Silva H, Anbalagan J, Rao S. Histological study on the obliteration process of ductus arteriosus in still born fetuses. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)* 2014; 13: 28-31.

28. Stoller JZ, DeMauro SB, Dagle JM, Reese J. Current perspectives on pathobiology of the ductus arteriosus. *J Clin Exp Cardiol* 2012; 8(1): S8-001.
29. Clyman RI. Ibuprofen and patent ductus arteriosus. *N Engl J Med.* 2000; 343(10): 728-730.
30. Koc E, Demirel N, Bas AY, Ulubas Isik D, Hirfanoglu IM, Tunc T, et al. Early neonatal outcomes of very-low-birth-weight infants in Turkey: A prospective multicenter study of the Turkish Neonatal Society. *PloS one.* 2019; 14(12): e0226679.
31. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010; 126(3): 443-456.
32. Soyupak S, Kirimi E, Narlı N, Çeliksaş M, Yapıcıoğlu H, Satae M. Yenidoğanda konjenital kalp hastalığını değerlendirmede rutin göğüs grafisinin değeri. *Klinik Bilimler & Doktor* 2000; 6: 478-482.
33. RECORD RG, McKEOWN T. Observations relating to the aetiology of patent ductus arteriosus. *Br Heart J* 1953; 15(4): 376-386.
34. Lee JA, Sohn JA, Oh S, Choi BM. Perinatal risk factors of symptomatic preterm patent ductus arteriosus and secondary ligation. *Pediatr Neonatol* 2020; 61(4): 439-446.
35. Park J, Yoon SJ, Han J, Song IG, Lim J, Shin JE, et al. Patent ductus arteriosus treatment trends and associated morbidities in neonates. *Sci Rep* 2021; 11(1): 10689.
36. Clyman RI, Ballard PL, Sniderman S, Ballard RA, Roth R, Heymann MA, et al. Prenatal administration of betamethasone for prevention of patient ductus arteriosus. *J Pediatr* 1981; 98(1): 123-126.
37. Park HW, Choi YS, Kim KS, Kim SN. Chorioamnionitis and Patent Ductus Arteriosus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10(9): e0138114.
38. Kim ES, Kim EK, Choi CW, Kim HS, Kim BI, Choi JH, et al. Intrauterine inflammation as a risk factor for persistent ductus arteriosus patency after cyclooxygenase inhibition in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2010; 157(5): 745-750.
39. Chen YY, Wang HP, Chang JT, Chiou YH, Huang YF, Hsieh KS, et al. Perinatal factors in patent ductus arteriosus in very low-birthweight infants. *Pediatr Int* 2014; 56(1): 72-76.
40. Rakza T, Magnenant E, Klosowski S, Tourneux P, Bachiri A, Storme L. Early Hemodynamic Consequences of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants with Intrauterine Growth Restriction. *Journal of Pediatrics.* 2007; 151(6): 624–628.
41. Villamor-Martinez E, Kilani MA, Degraeuwe PL, Clyman RI, Villamor E. Intrauterine growth restriction and patent ductus arteriosus in very and extremely preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10 :58.

42. Barefield ES, Dwyer MD, Cassady G. Association of patent ductus arteriosus and phototherapy in infants weighing less than 1000 grams. *J Perinatol* 1993; 13(5): 376-380.
43. Surmeli-Onay O, Yurdakok M, Karagoz T, Erkekoglu P, Ertugrul I, Takci S, et al. A new approach to an old hypothesis, 1, Phototherapy does not affect ductal patency via PGE2 and PGI2. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2015; 28(1): 16–22.
44. Reese J, Veldman A, Shah L, Vucovich M, Cotton RB. Inadvertent relaxation of the ductus arteriosus by pharmacologic agents that are commonly used in the neonatal period. *Semin Perinatol* 2010; 34(3): 222–230.
45. Miyanoshita A, Terada M, Endou H. Furosemide directly stimulates prostaglandin E2 production in the thick ascending limb of Henle's loop. *J Pharm Exp Ther* 1989; 251(3): 1155–1159.
46. Toyoshima K, Momma K, Nakanishi T. In vivo dilatation of the ductus arteriosus induced by furosemide in the rat. *Pediatr Res* 2010; 67: 173–176.
47. Green TP, Thompson TR, Johnson D, Lock JE. Furosemide use in premature infants and appearance of patent ductus arteriosus. *Am J Dis Child* 1981; 135(3): 239–243.
48. Green TP, Thompson TR, Johnson DE, Lock JE. Furosemide promotes patent ductus arteriosus in premature infants with the respiratory-distress syndrome. *N Engl J Med* 1983; 308(13): 743–748.
49. Belik J, Spitzer AR, Clark BJ, Gewitz MH, Fox WW. Effect of early furosemide administration in neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol* 1987; 3(4): 219–225.
50. Thompson EJ, Greenberg RG, Kumar K, Laughon M, Smith PB, Clark RH, et al. Association between furosemide exposure and patent ductus arteriosus in hospitalized infants of very low birth weight. *J Pediatr* 2018; 199: 231–236.
51. <https://www.accessdata.fda.gov>, Lasix (furosemide) tablets label - Accessdata.fda.gov. Erişim tarihi 02.03.2024.
52. 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): 669-673.
53. Lavoie PM, Pham C, Jang KL. Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the national institutes of health. *Pediatrics* 2008; 122(3): 479-485.
54. Dagle JM, Lepp NT, Cooper ME, Schaa KL, Kelsey KJ, Orr KL, et al. Determination of genetic predisposition to patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics* 2009; 123(4): 1116-1123.
55. Vick GW 3rd, Satterwhite C, Cassady G, Philips J, Yester MV, Logic JR. Radionuclide angiography in the evaluation of ductal shunts in preterm infants. *J Pediatr* 1982; 101(2): 264-268.
56. Souvik M, Ronnestad A, Holstrom H. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants- Where do we stand? *Congenit Heart Dis* 2013; 8(6): 500-512.

57. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr* 2000; 137(1) :68-72.
58. Bancalari E, Claure N, Gonzalez A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants. *Biol Neonate* 2005; 88(3): 192-201.
59. McCurnin D, Seidner S, Chang LY, Waleh N, Ikegami M, Petershack J, et al. Ibuprofen-induced patent ductus arteriosus closure: physiologic, histologic, and biochemical effects on the premature lung. *Pediatrics* 2008; 121(5): 945-956.
60. Chock VY, Punni R, Oza A, Benitz WE, van Meurs KP, Whittemore AS, et al. Predictors of bronchopulmonary dysplasia or death in premature infants with a patent ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2014; 75(4): 570–575.
61. Ruoss JL, Bazaciu C, Giesinger RE, McNamara PJ. Patent ductus arteriosus and cerebral, cardiac, and gut hemodynamics in premature neonates. *Semin Fetal Neonatal Med* 2020; 25(5): 101120.
62. 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.
63. Mertens L, Seri I, Marek J, Arlettaz R, Barker P, McNamara P, et al. Targeted Neonatal Echocardiography in the Neonatal Intensive Care Unit: practice guidelines and recommendations for training. Writing Group of the American Society of Echocardiography (ASE) in collaboration with the European Association of Echocardiography (EAE) and the Association for European Pediatric Cardiologists (AEPC). *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24(10): 1057-1078. doi: 10.1016/j.echo.2011.07.014. PMID: 21933743.
64. Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'Shea TM. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. *North Carolina Neonatologists Association. Pediatrics* 1999; 104(6): 1345-1350.
65. Okulu E, Erdevi O, Arslan Z, Demirel N, Kaya H, Gokce IK, et al. An Observational, Prospective, Multicenter, Registry-Based Cohort Study Comparing Conservative and Medical Management for Patent Ductus Arteriosus. *Front Pediatr* 2020; 8: 434.
66. 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): 534-540.
67. Sankar MN, Bhombal S, Benitz WE. PDA: To treat or not to treat. *Congenit Heart Dis* 2019; 14(1): 46-51.
68. Letshwiti JB, Semberova J, Pichova K, Dempsey EM, Franklin OM, Miletin J. A conservative treatment of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 2017; 104: 45-49.
70. Hu Y, Jin H, Jiang Y, Du J. Prediction of Therapeutic Response to Cyclooxygenase Inhibitors in Preterm Infants with Patent Ductus Arteriosus. *Pediatr Cardiol* 2018; 39(4): 647-652.

71. Katakam LI, Cotten CM, Goldberg RN, Dang CN, Smith PB. Safety and effectiveness of indomethacin versus ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus. *Am J Perinatol* 2010; 27(5): 425-429.
72. Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, Pitlick PT, Kirkpatrick SE. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. *N Engl J Med* 1976; 295(10): 526-529.
73. Coceani F, Olley PM, Bodach E. Lamb ductus arteriosus: effect of prostaglandin synthesis inhibitors on the muscle tone and the response to prostaglandin E2. *Prostaglandins* 1975; ;9(2): 299-308.
74. Obeyesekere HI, Pankhurst S, Yu VY. Pharmacological closure of ductus arteriosus in preterm infants using indomethacin. *Arch Dis Child* 1980; 55(4): 271-276.
75. Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 2007(2): CD003480.
76. 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): 345-350.
77. Seyberth HW, Rascher W, Hackenthal R, Wille L. Effect of prolonged indomethacin therapy on renal function and selected vasoactive hormones in very-low-birth-weight infants with symptomatic patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1983; 103(6):979-984.
78. Fujii AM, Brown E, Mirochnick M, O'Brien S, Kaufman G. Neonatal necrotizing enterocolitis with intestinal perforation in extremely premature infants receiving early indomethacin treatment for patent ductus arteriosus. *J Perinatol* 2002; 22(7): 535-540.
79. Edwards AD, Wyatt JS, Richardson C, Potter A, Cope M, Delpy DT, et al. Effects of indomethacin on cerebral haemodynamics in very preterm infants. *Lancet* 1990; 335(8704): 1491-1495.
80. Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 2001; 138(2):205-211.
81. Lago P, Bettiol T, Salvadori S, Pitassi I, Vianello A, Chiandetti L, et al. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomised controlled trial. *Eur J Pediatr* 2002; 161(4): 202-207.
82. Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D, Rubaltelli FF. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1999; 135(6): 733-738.
83. Mosca F, Bray M, Lattanzio M, Fumagalli M, Tosetto C. Comparative evaluation of the effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1997; 131(4): 549-554.

84. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K, Langhendries JP. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000; 343(10): 674-681.
85. Heyman E, Morag I, Batash D, Keidar R, Baram S, Berkovitch M. Closure of patent ductus arteriosus with oral ibuprofen suspension in premature newborns: a pilot study. *Pediatrics* 2003; 112(5): e354.
86. Chotigeat U, Jirapapa K, Layangkool T. A comparison of oral ibuprofen and intravenous indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Med Assoc Thai* 2003; 3: S563-569.
87. Su PH, Chen JY, Su CM, Huang TC, Lee HS. Comparison of ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatr Int*. 2003; 45(6): 665-670.
88. Gokmen T, Erdevi O, Altug N, Oguz SS, Uras N, Dilmen U. Efficacy and safety of oral versus intravenous ibuprofen in very low birth weight preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 2011; 158(4): 549-554.e1.
89. Erdevi O, Yurttutan S, Altug N, Ozdemir R, Gokmen T, Dilmen U, et al. Oral versus intravenous ibuprofen for patent ductus arteriosus closure: a randomised controlled trial in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97(4): F279-283.
90. Dani C, Vangi V, Bertini G, Pratesi S, Lori I, Favelli F, et al. High-dose ibuprofen for patent ductus arteriosus in extremely preterm infants: a randomized controlled study. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91(4): 590-596.
91. Hirt D, Van Overmeire B, Treluyer JM, Langhendries JP, Marguglio A, Eisinger MJ, et al. An optimized ibuprofen dosing scheme for preterm neonates with patent ductus arteriosus, based on a population pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65(5): 629-636.
92. Allegaert K, Anderson B, Simons S, van Overmeire B. Paracetamol to induce ductus arteriosus closure: is it valid? *Arch Dis Child*. 2013; 98(6): 462-466.
93. Oncel MY, Yurttutan S, Degirmencioglu H, Uras N, Altug N, Erdevi O, et al. Intravenous paracetamol treatment in the management of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Neonatology* 2013; 103(3): 166-169.
94. Jasani B, Mitra S, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 12: CD010061.
95. Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Mbuagbaw L, Vanniyasingam T, Veroniki AA, et al. Association of Placebo, Indomethacin, Ibuprofen, and Acetaminophen With Closure of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2018; 319(12): 1221-1238.
96. Koehne PS, Bein G, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, Bühner C, Obladen M. Patent ductus arteriosus in very low birthweight infants: complications of pharmacological and surgical treatment. *J Perinat Med* 2001; 29(4): 327-334.
97. 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): e1618-1621.

98. Viberg H, Eriksson P, Gordh T, Fredriksson A. Paracetamol (acetaminophen) administration during neonatal brain development affects cognitive function and alters its analgesic and anxiolytic response in adult male mice. *Toxicol Sci* 2014; 138(1): 139-147.
99. Bauer AZ, Kriebel D. Prenatal and perinatal analgesic exposure and autism: an ecological link. *Environ Health* 2013; 12: 41.
100. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 2020(1): CD010061.
101. Satur CR, Walker DR, Dickinson DF. Day case ligation of patent ductus arteriosus in preterm infants: a 10 year review. *Arch Dis Child* 1991; 66(4): 477-480.
102. Mosalli R, Alfaleh K. Prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus for prevention of mortality and morbidity in extremely low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2008(1): CD006181.
103. Moin F, Kennedy KA, Moya FR. Risk factors predicting vasopressor use after patent ductus arteriosus ligation. *Am J Perinatol* 2003; 20(6): 313-320.
104. Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study. *J Pediatr* 1983; 102(6): 895-906.
105. Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Papile L, Fanaroff A et al. 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): 229-334, 234.e1.
106. Cotton RB, Stahlman MT, Bender HW, Graham TP, Catterton WZ, Kovar I. Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. *J Pediatr* 1978; 93(4): 647-651.
107. Pamukcu O, Tuncay A, Narin N, Baykan A, Korkmaz L, Argun M, et al. Patent Ductus Arteriosus closure in preterms less than 2kg: Surgery versus transcatheter. *Int J Cardiol* 2018; 250: 110-115.
108. McNamara PJ, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92(6): F424-427.
109. Özkan H, Erdeve Ö, Kutman HGK. Respiratuvar distress sendromu ve surfaktan tedavi rehberi güncellemesi 2018. *Türk Neonatoloji Derneği*.
110. Arslan S, Toygar AK, Oğuz S. Bronkopulmoner displazi korunma ve izlem rehberi güncellemesi 2018. *Türk Neonatoloji Derneği*.
111. Ergenekon E, Tayman C, Ozkan H. Nektrotizan enterokolit tanı, tedavi ve korunma rehberi 2021. *Türk Neonatoloji Derneği*.
112. Koc E, Baş AY, Özdek S, Ovalı F. Türkiye prematüre retinopatisi rehberi 2021 güncellemesi 2021. *Türk Neonatoloji Derneği*.
113. Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Yenidoğan enfeksiyonları tanı ve tedavi rehberi güncellemesi 2023. *Türk Neonatoloji Derneği*.

114. Behbodi E, Villamor-Martínez E, Degraeuwe PL, Villamor E. Chorioamnionitis appears not to be a Risk Factor for Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 37967.
115. Kaga M, Sanjo M, Sato T, Miura Y, Ono T. Safety of Conservative Approach for Persistent Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: Neurodevelopmental Outcomes at 5 Years of Age. *Tohoku J Exp Med* 2019; 249(3): 155-161.
116. Youn Y, Seo YM, Yum SK, Sung IK. Patent ductus arteriosus ligation on neurodevelopmental outcomes at corrected 2 years. *Ital J Pediatr* 2019; 45(1): 110.
117. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014(12): CD000503.
118. Clyman RI, Couto J, Murphy GM. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? *Semin Perinatol* 2012; 36(2): 123-129.
119. Van Overmeire B, Follens I, Hartmann S, Creten WL, Van Acker KJ. Treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 76(3): F179-184.
120. Laughon MM, Simmons MA, Bose CL. Patency of the ductus arteriosus in the premature infant: is it pathologic? Should it be treated? *Curr Opin Pediatr* 2004; 16(2): 146-151.
121. Clyman RI, Chorne N. Patent ductus arteriosus: evidence for and against treatment. *J Pediatr* 2007; 150(3): 216-219.
122. Balachander B, Mondal N, Bhat V, Adhisivam B, Kumar M, Satheesh S. et al. Comparison of efficacy of oral paracetamol versus ibuprofen for PDA closure in preterms - a prospective randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020; 33(9): 1587-1592.
123. Al-Lawama M, Alammori I, Abdelghani T, Badran E. Oral paracetamol versus oral ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus. *J Int Med Res* 2018; 46(2): 811-818.
124. 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. *J Pediatr* 2014; 164(3): 510-4.e1.
125. Dang D, Wang D, Zhang C, Zhou W, Zhou Q, Wu H. Comparison of oral paracetamol versus ibuprofen in premature infants with patent ductus arteriosus: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2013; 8(11): e77888.
126. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 1(1): CD010061.
127. Jasani B, Weisz DE, Reese J, Jain A. Combination pharmacotherapy for patent ductus arteriosus: Rationale and evidence. *Semin Perinatol* 2023; 47(2): 151720.

128. Yurttutan S, Bozkaya A, Hüdayioglu F, Oncel MY. The effect of combined therapy for treatment of monotherapy-resistant PDA in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32(21): 3662-3665.
129. Kimani S, Surak A, Miller M, Bhattacharya S. Use of combination therapy with acetaminophen and ibuprofen for closure of the patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Paediatr Child Health* 2020; 26(4): e177-e183.
130. Shah SD, Makker K, Nandula P, Smotherman C, Kropf A, Hudak ML. Effectiveness of Dual Medication Therapy (Oral Acetaminophen and Oral Ibuprofen) for the Management of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Premature Infants: A Feasibility Trial. *Am J Perinatol* 2022; 39(12): 1326-1333.

