

Prematüre Yenidoğanlarda Patent Duktus Arteriyozus

Premature Newborns with Patent Ductus Arteriosus

Sultan KAVUNCUOĞLU*, Esin YILDIZ ALDEMİR*

*Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği

ÖZ

Patent duktus arteriyozus özellikle çok düşük doğum ağırlıklı prematürelere (<1500 g, <32 hafta) önemli bir morbidite nedenidir. Erken neonatal dönemde hemodinamik bozukluklar, kalp yetersizliği, solunum sıkıntısı ve/veya mekanik ventilasyon gereksinimi en sık karşılaşılan klinik bulgulardır. Tedavide kullanılan prostaglandin inhibitörlerinin yararları ve komplikasyonları ile ilgili yapılan birçok çalışmada farklı görüşler ortaya atılmış, profilaktik ve kurtarma tedavisi konusunda meta-analizler Cochrane Library’de yapılmış, ancak hâlâ tedavi konusunda tam bir görüş birliğine varılamamıştır. Bu derlemede riskli prematürelere Patent duktus arteriyozusa yaklaşımda fizyopatoloji, tanı ve tedavi seçenekleri ve literatürde önerilen izlem protokolü sunulacaktır.

Anahtar kelimeler: patent duktus arteriyozus, prostoglandin inhibitörleri

ABSTRACT

Patent ductus arteriosus is an important cause of morbidity especially in extremely low- birth -weight infants (<1500 g <32 w). Hemodynamic instability, heart failure, dyspnea, and/or respiratory distress requiring mechanical ventilation are the most common clinical signs. Diverse opinions about benefits, and complications of prostaglandin inhibitors used in the treatment have been suggested in many studies, meta-analysis on its prophylactic treatment, and salvage therapy have been performed using Cochrane Library database, however a complete consensus has not been reached concerning its therapy. In this review, pathophysiology, diagnosis and treatment strategies with prostaglandin inhibitors in patent ductus arteriosus and clinical trial protocol that is suggested for high-risk preterm infants in the literature derived from the meta-analysis of Cochrane Libraray are presented.

Keywords: patent ductus arteriosus, prostoglandin inhibitors

GİRİŞ

Duktus arteriyozus intrauterin dönemde fetusun yaşamsal şantıdır ve 6. gebelik haftasında gelişir⁽¹⁾. Asendan aortanın sol subklavian arteri verdiği yerin distali ile ana pulmoner arter arasındaki köprüdür. Doğumdan sonra kapanması gereken bu bağlantının devam etmesine “Patent duktus arteriyozus” denir. Term yenidoğanların hemen hepsinde ilk 72 saatte fonksiyonel kapanma gerçekleşirken⁽²⁾ prematürelere duktusun kapanmaması birçok morbiditeye neden olmaktadır. Bir çalışmada, 1000 g ve 28 gebelik haftası altındaki prematürelere sıklığın %80, genel olarak 1500 g’dan küçüklerde ise %30 olduğu bildirilmektedir^(3,4). Respiratuvar distres sendromlu (RDS) bebekler 29 gebelik haftasından küçük ise 72 saatten sonra

kapanmama riski %65 gibi yüksek bir orandadır.

Patent duktus arteriyozus kızlarda daha sıktır, ancak prematürelilik, RDS ve yüksek rakımda doğanlarda cinsiyet farkı yoktur.

Fizyopatoloji

İntrauterin dönemde fetusun yaşaması için duktus arteriozusun açık kalmasını sağlayacak vazodilatörler salgılanır. Bunlardan en güçlü olanları prostoglandin E₂ (PGE₂) ve prostoglandin I₂ (PGI₂)’dir. Prostaglandinler siklooksijenaz (COX) ve peroksidadlı iki aktif bölümden oluşan prostaglandin H₂ sentetaz (PGHS) enzim sistemi tarafından üretilir^(2,4). Fetal duktusta siklooksijenaz enzimleri (COX-1,

Alındığı tarih: 28.08.2015

Kabul tarihi: 30.09.2015

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Sultan Kavuncuoğlu, S. B. Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Halkalı / İstanbul

e-posta: altan317@yahoo.com

COX-2) ve endojen nitrik oksit (NO) bu kapanmayı engelleyen maddelerdir. Özellikle prostoglandin E₂ en önemli vazodilatatördür, ayrıca duktal kapanmada PGE₂ reseptörleri de önemli rol oynar⁽⁵⁾. Siklooksijenazın inhibe edilmesiyle prostoglandin sentezi bas- kılanır ve fizyolojik kapanma süreci başlar. Son yıl- larda peroksidaz enzim inhibitörü olarak parasetamol tedavide kullanılmaktadır⁽⁶⁾.

Duktustan salgılanan nitrik oksit prostaglandinlere göre daha güçlü vazodilatatördür. İn vivo ve in vitro çalışma- larda (hayvan deneyleri) NO sentetaz enzimi inhibitör- lerinin yenidoğanda duktusu kapatmada etkili olduğu, ileride prostoglandin inhibitörlerinden yararlanmayan olgularda kullanılabileceği bildirilmiştir⁽⁶⁻⁸⁾.

İbuprofen

Doğumu takiben duktusun kapanmasını sağlayan diğer faktörler şunlardır⁽⁴⁾:

- 1) Arterial parsiyel oksijen basıncında (PaO₂) artış (intrauterin 18-28 mmHg, postnatal 40-60 mmHg)
- 2) Postnatal pulmoner vasküler direncin düşmesi ve duktus lümeninde basınç azalması
- 3) Plasental prostaglandin üretiminin durması, akciğerle atılımının artması ve dolaşımda

PGE₂ düzeyinin düşmesi

- 4) Duktus duvarında PGE₂ reseptör sayısının düşmesi
- 5) Antenatal ve postnatal steroidlerin PGE₂'yi azaltarak kapanmaya destek olması

Anatomik Kapanma

Doğumu takiben azalmış PGE₂ ve NO damarlarda daralmaya neden olurken, histolojik değişiklikler de başlar. Damar duvar düz kas hücrelerinde dejenerasyon ve apoptozis gelişir. Bu süreç term yenidoğanda belirgin ve hızlı seyrederken, prematürelde daha yavaştır.

Duktus duvarındaki bu dolaşım bozukluğu, hipoksi, apoptozis, transforming growth faktör beta (TGF-β), interlökin 6 (IL-6), vasküler growth faktör (VGF) yapımını uyararak "remodeling" yeniden yapılanma- yı gerçekleştirir⁽⁴⁾. İntrinsik daralmanın %70'ten az

olması remodeling gelişmesini geciktireceğinden anatomi- k kapanma süreci hızlı gelişmez. Bu nedenle tedaviyi- le veya tedavisiz kapanan duktus yine açılabilir.

Hemodinami ve Pulmoner Etkiler

Patent duktus arteriyozusun (PDA) hemodinamik etkileri sol-sağ şantın derecesine ve şanta verilen kardiyak ve pulmoner yanıtı bağlıdır.

Prematürel bu durumdan en fazla etkilenen gruptur. Nedenlerine gelince; kalp dokusu immatürdür, sempa- tik innervasyonu zayıftır, miyokardı fazla sıvı içerir ve kontraktilesi zayıftır, sol ventrikülün genişleme yete- neği ve boşalması yetersizdir, diastol basıncı yüksektir. Sonuçta, venöz pulmoner basıncın artmasıyla pulmo- ner konjesyon gelişir. İlk 72 saatte duktus kapanmazsa akciğer sıvısı lenfatik sisteme geçemez ve pulmoner ödem gelişir. Bu durum özellikle solunum sıkıntılı (RDS), ventilatördeki bebeklerde çok önemli olup, duktusun kapanma zamanını 7-10 güne uzatır.

Klinik Bulgular

PDA olan term yenidoğanda klinik bulgular şantın genişliği ile ilgilidir:

- Hiperdinamik kalp
- Sıçrayıcı nabız
- Solunum sıkıntısı
- Kalp oskültasyonunda erken kreşendo vafin- da sistolik üfürüm, pulmoner vasküler direnç azalmasıyla devamlı üfürüm
- Kalp yetersizliği (takipne, taşikardi, siyanoz)
- Nabız aralığında genişleme
- Kilo alamama
- Yineleyen solunum yolu enfeksiyonu
- Term yenidoğanda semptomatik dönem 3-6 haftadır.

Aort koarktasyonu varlığında geniş patent duktus arteriyozus tanısı zorlaşır. Fallot tetralojisinde kolla- teraller nedeniyle PDA görülmeyebilir. Ayrıca pul- moner kapak yokluğu olan hastalarda duktus yapısal olarak gelişmeyebilir⁽³⁾.

Prematüre Yenidoğanda Klinik Bulgular

Prematürelde PDA klinik bulguları benzerdir. Farklı olarak ilk 7 günde semptomatiktir, kan basıncı deği-

şiklikleri vardır, geniş PDA solunum sorunları tarafından maskelenebilir. Doğum ağırlığı ve klinik tabloya göre değerlendirildiğinde:

1) Akciğer sorunu olmayan veya minimal solunum sorunu olan prematürelde PDA

Bu bebekler genellikle 1500 g üstünde doğum ağırlığı olan gruptur. Ayrıca bu gruba antenatal steroid, postnatal surfaktan alan küçük bebeklerde girebilir. Üfürüm doğumdan 24-72 saat sonra duyulmaya başlar. Şant fazla ise sistolik üfürüm devamlı üfürüme dönüşür, sol ventriküle dönen kanın artması ile mitral kapaktan hızla geçen artmış volüm, diastolik rulman ve 3. sesin duyulmasına neden olur.

Prekordium hiperaktiftir, sıçrayıcı nabız, nabız basıncında genişleme, sol kalp yetersizliğine bağlı takipne, taşikardi ve akciğerde raller saptanır. Tedavi edilmeyen olgularda apne gelişir.

2) Akciğer hastalığı düzelmekte olan prematürelde PDA

En sık rastlanan hasta grubu olup, genellikle doğum ağırlığı 1000-1500 g arasındadır. Orta veya ağır RDS'nin düzelmeye sürecinde PDA ortaya çıkar. Bu bebeklerde doğumdan itibaren var olan PDA'nın klinik bulguları, yüksek pulmoner direnç ve solunum sorunlarının baskın olması nedeniyle ortaya çıkmıştır. Hastalar ventilatörde izlendiği için üfürüm duyulmayabilir. Klinik tablo ortaya çıktığında bulgular bir önceki gruptaki gibidir.

3) Akciğer hastalığı ile birlikte olan PDA

Bu gruptaki bebeklerin çoğu 1000 g'dan küçüktür. Bir kısmında klinik değerlendirmede bulgu vermez (sessiz duktus). Diğer grupta ise soldan sağa şantın tüm semptom ve bulguları vardır. Prematürel primer akciğer hastalığı iyileştiği hâlde ventilatörden ayrılamaz. Arteriyal karbondioksit retansiyonuna eğilim vardır. Bu durum mevcut hastalığın düzelmemesine bağlı olabildiği gibi, PDA'nın yarattığı sol kalp yetersizliği ve pulmoner ödeme de ilişkilidir ⁽¹⁸⁾.

TANI

1) **Klinik bulgular:** Önemlidir. Solunum sıkıntısı,

takepne, taşikardi, üfürüm kalp yetmezliği.

2) **Telekardiyografi, elektrokardiyografi:** Tanı koymada spesifik değildir; kalp yetmezliği varlığında, pulmoner konjesyon, sol ventrikül yüklenmesi, sol ventrikül hipertrofisi saptanabilir.

3) **Ekokardiyografi:** M mode iki boyutlu ekokardiyografi ve doppler ekokardiyografi ile şu parametreler değerlendirilir ⁽⁴⁾:

- Duktusun çapı (>1,4 mm/kg)
- Sol atriyum/aort kökü çapı oranı >1,4
- Sol ventrikül duvar kalınlığı, kasılma gücü
- Diyastolda inen aortaya retrograd kaçış varlığının irdelenmesi
- Kompleks kardiyak anomali varlığının araştırılması, izole PDA varlığının tanımlanması

4) Diğer tanı yöntemleri:

a) **Atriyal natriüretik peptid (ANP):** Atriyumlarda hacim artışına ve atriyum gerilmesine bağlı olarak atriyum miyokardından, bazen de ventrikülün volüm yüküne bağlı olarak ventrikül miyokardından salgılanan bir glikopeptiddir. Periferik vazodilatör, natriüretik ve diüretik etkili bir hormondur. Endotelin, renin-angiotensin sisteminin antagonisti olduğundan hipotansif etkisi vardır. Kalp yetersizliği olan olgularda arttığı bildirilmiştir ⁽¹²⁾.

b) **Beyin natriüretik peptid (BNP):** 1988'de Sudok tarafından beyinden izole edildiği için bu ad verilmiştir. Daha sonra hayvan deneylerinde ventrikül miyositleri içindeki granüllerden salgılandığı, artmış ventrikül volüm ve basıncının hızla salınımı arttırdığı bildirilmiştir ^(13,14). Literatürde PDA'sı olan ve olmayan prematürelde yapılan çalışmalarda, PDA varlığında BNP düzeylerinin anlamlı yüksek olduğu ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ rapor edilmiştir.

TEDAVİ

1) Destek Tedavisi

- Sıvı kısıtlaması
- Ventilatörde solunum desteği ve/veya oksijen tedavisi

2) İlaç Tedavisi

Kalp yetersizliği durumunda sıvı yükünü azaltmada diüretik (furosemid) verilebilir. Dijital glikozidler (digoksin) kullanılabilir. Duktusu kapatmak için prostaglandin inhibitörleri (indometazin, ibuprofen) kullanılabilir.

Prostaglandin İnhibitörleri ile Tedavi Endikasyonları

- 1) Asemptomatik veya presemptomatik PDA varlığında tedavi önerilmiyor.
- 2) Prematürede iki veya daha fazla semptom varlığında
- 3) Ekokardiyografide izole PDA varlığının tayini
- 4) PDA çapı > 1,4 mm/kg
- 5) Sol atriyum / aort kökü çapı oranı > 1,4
- 6) Diyastolde, inen aortaya retrograd akımın görülmesi.

Prostaglandin İnhibitörleri

İndometazin ve ibuprofen nonselektif siklooksijenaz enzimi (COX 1-COX 2) inhibitörüdür.

İndometazin

Patent duktus arteriyozus tedavisinde ilk kullanılan ilaç olup, 1985 yılında FDA onayı almıştır. Kullanım zamanına göre profilaktik tedavi, ilk 24 saat içinde uygulanan tedavi şeklindedir. Rescue (kurtarma) tedavisi ise 48 saatten sonra verilen tedavidir. Her iki tedavide

3 doz ilaç uygulanmaktadır. Ayrıca daha az kullanılan bir tedavi şekli de 0,1 mg/kg/gün dozunda 5-7 gün süreyle indometazin verilmesidir. İlk iki tedavide renal yan etki belirgin iken, uzun süreli tedavide nekrotizan enterokolit sıklığı yüksek bulunmuştur⁽¹⁹⁾. İlk iki tedavi daha sık kullanılmaktadır (Tablo 2).

Tedavi sonunda ekokardiyografi yapılarak duktusun kapandığı tespit edilmesine rağmen, bazı prematürelde remodeling yeterince gerçekleşemez, bu durumda duktus açılır, ikinci tedavi gerekebilir. Gebelik haftası ne kadar düşükse, bebek o kadar risklidir. Örneğin, 26 gebelik haftasından küçüklerde duktusun yeniden açılma sıklığı %23 iken, 26-27 gebelik haftasında %9 olarak bildirilmiştir⁽⁴⁾.

Profilaktik Tedavi Uygulaması

Ment ve ark.⁽¹⁾ 600-1250 g prematürelde postnatal 6-12. saatte uyguladıkları düşük doz indometazinin; ileri intraventriküler hemoraji (İVH)'de azalma, PDA'da %90 kapanma, 54. ayda iyi nörogelişimsel prognoz olduğunu rapor etmişlerdir.

Bir başka çalışmada, indometazin verilen çok düşük doğum ağırlıklı (500-999 g) 1202 prematürenin düzeltilmiş 18. ayda değerlendirilmesinde; profilaktik indometazinin bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi (ROP) ve nekrotizan enterokolit (NEK) sıklığını azaltmadığı, ciddi intraventriküler hemorajiyi ise %13'ten %9'a düşürdüğü, nörogelişimsel gerilik görülmediği bildirilmiştir⁽²⁰⁾.

Tablo 1. Gebelik haftası-postnatal yaş-PDA sıklığı⁽⁴⁾.

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

Tablo 2. Riskli prematürelde indometazin tedavi dozu ve aralığı.

Başlangıç Dozu	Devam Doz Zamanı			
	12. saat	24. saat	36. saat	48. saat
1200 g'dan küçük (<24 saat)		0,1 mg/kg	0,1 mg/kg	0,1 mg/kg
1200 g'dan küçük (>48 saat)	0,1 mg/kg			
1200 g'dan büyük (>48 saat)		0,2 mg/kg		0,2 mg/kg

Fowlie ve ark. ⁽²¹⁾ 19 çalışmanın meta-analizinde profilaktik indometazinin morbidite ve mortaliteyi azaltmada etkili olduğunu rapor etmişlerdir.

İndometazinle profilaktik tedavi ciddi İVH ve PDA ligasyonunu önlemede etkilidir, ancak ilk 24 saatte PDA'ların %40'ına kendiliğinden kapanma şansı vermeden böbrek yan etkileri ve hastayı BPD riski ile karşı karşıya bırakma konusu dikkate alınmalıdır ⁽¹⁾.

İbuprofen ile Yapılan Bazı Çalışmalar ve Sonuçları

Non-steroidal antiinflamatuar prostaglandin inhibitörü, Avrupa'da 2001'de kullanıma girmiş, A.B.D'de 2006 yılında FDA onayı almıştır. 10 mg/kg yükleme dozu, 24. ve 48. saatlerde 5 mg/kg/gün olarak toplam 3 doz verilir ⁽¹⁾, İV formu Türkiye'de mevcuttur.

Dani ve ark. ⁽²²⁾ 2000 yılında yaptıkları çalışmada, 34 gebelik haftasından küçük 80 RDS'li prematüreye ilk 24 saatte 10 mg/kg, daha sonra 5 mg/kg olmak üzere toplam 3 doz ibuprofen verilmiş. Benzer özellikteki hastalara üçüncü gün tedaviye başlanıp toplam 3 doz verilmiş. Gruplar arasında solunum desteği, renal fonksiyonlar, bronkopulmoner displazi, prematüre retinopatisi, nekrotizan enterokolit, intraventriküler hemorajiyi sıklığı açısından fark bulunmamıştır.

İndometazin - İbuprofen Karşılaştırılması ile İlgili Çalışmalar

1500 g ve 32 gebelik haftasından küçük 63 RDS'li prematüreye CPAP ve İPPV ile solunum desteği verilmiş. İkinci-7. günlerde EKO yapılan hastalardan 31'ine indometazin 0.2 mg/kg/gün 12 saat ara ile 3 doz, diğer gruba 10 mg/kg/günü takiben 5 mg/kg/günden 24 saat ara ile toplam 3 doz ibuprofen verilmiş. İndometazin grubunda %80.6, ibuprofen verilenlerde %84.4 bebeğin PDA'sı kapanmış. İndometazin grubunda 1, ibuprofen grubunda 2 olgu cerrahiye verilmiş. İndometazin grubunda kreatinin yüksek bulunurken, ibuprofen güvenli olarak rapor edilmiştir ⁽²⁴⁾.

Avustralya ve Yeni Zelanda'dan Adam B Hoellering ve ark. ⁽²⁵⁾ çalışmasında, PDA'nın kapatılma yöntemi ile ilgili anket çalışması yapılmış. Merkezlere telefon ve mail ile ulaşılarak 7 soru ile PDA tedavisinde ilaç

ve cerrahi tedavi seçimi endikasyonları sorgulanmış. Dört kategoriye ayrılmış.

- 1) Semptomatik prematüre tedavi gerekli %35
- 2) İlk 24 saatte EKO sonucuna göre tedavi gerekli %32
- 3) Presemptomatik 2. günden sonra EKO sonucuna göre tedavi gerekli %16
- 4) İlk 24 saatte EKO yapılmadan profilaktik tedavi

Sonuç olarak, 28 gebelik haftası ve 1000 g altındaki olgular en sık tedavi verilen grup olarak bulunmuş. Yirmi sekizinci gebelik haftası ve 1000 g üstündeki prematürelere semptomatiklere tedavi verilmiş. %86 olguya uzun süreli indometazin verildiğinde daha az renal yan etki görülürken NEK sıklığı yüksek bulunmuş. Etkinlik olarak ibuprofen ile indometazin arasında fark bulunmamış. Hiçbir tedavi rejiminde, mortalite, NEK, BPD, ROP sıklığında azalma görülmemiş ⁽²⁵⁾.

Cochrane 2006 review: İbuprofenin prematürelere profilaktik kullanımının PDA kapanması ve morbiditeye etkisi

Shah ve ark. ⁽²⁶⁾ tarafından yapılan derlemede 2005 yılına kadar Cochrane veri tabanına giren randomize kontrollü çalışmalar değerlendirilmiş.

Profilaksi protokolünde ibuprofen verilen 672 olgunun değerlendirildiği çalışmada, PDA'nın anlamlı oranda kapandığı ve ligasyon gereksiniminin azaldığı bildirilmiş, serum kreatinin düzeyinin ve idrar atımının azaldığı gözlenmiştir. Mortalite, evre III-IV İVH, BPD, NEK, gastrointestinal sistem kanama, tam beslenme zorluğu, intestinal perforasyon etkileri yönünden indometazinle arasında fark olmadığı görülmüştür.

İbuprofen profilaktik tedavisi sırasında rastlanan pulmoner hipertansiyon ve böbrek yan etkileri nedeniyle uzun süreli çalışmalar durdurulmuş, profilaktik tedavide kullanılmaması önerilmiştir ⁽²⁶⁾.

Cochrane 2006 review: İbuprofenin PDA tedavisinde kullanımı ve diğer tedaviler ile karşılaştırılması

Ohlsson ve ark. ⁽²⁵⁾ tarafından yazılan derlemede

1980-2005 yılları arasında yapılan randomize kontrollü çalışmalar değerlendirilmiş. Amaçları ibuprofenin etkisi, güvenilirliği, PDA'yı kapatma gücü ve diğer siklooksijenaz inhibitörleriyle arasındaki farkı ortaya koymak imiş.

Otuz yedi gebelik haftası ve 2500 g'dan küçük, klinik ve ekokardiyografik olarak PDA tanısı konan ve ibuprofen alan hastalar çalışmaya alınmış. İzlemede PDA'nın kapanma oranı, mortalite, cerrahi gereksinim, İVH, PVL, NEK, ROP, BPD sıklığı, oligüri, sepsis, oksijen tedavi günü kriter alınmış. Sonuçta:

- On bir çalışmada, 620 PDA'sı olan hasta ibuprofen - indometazin etkisi yönünden karşılaştırılmış.
- Duktusun kapanmasında mortalite, hastanede yatış süresi, ventilatör desteği, tam beslenmeye geçiş, GIS kanama, IVH, PVL, NEK, ROP, sepsis yönünden fark bulunmamış.
- Oligüri, (1 cc/kg/saat) indometazin grubunda anlamlı yüksek bulunmuş.
- Postnatal 28. gün O₂ tedavi kriterine göre BPD ibuprofen tedavisinde anlamlı yüksek bulunurken, 36. gestasyon haftasına göre BPD kriterinde 2 tedavi grubu arasında fark bulunmamış.
- İlk 6 saatte profilaktik ibuprofen verilen 27. gestasyon haftası ve 1000 g altındaki 3 bebekte pulmoner hipertansiyon gelişmesi profilaktik tedavi konusunda çekince yaratmıştır (27,28).

Oral Prostaglandin İnhibitörlerinin PDA Tedavisindeki Yeri ve Türkiye'deki Merkezlerin Çalışmaları

Satar ve ark. (30) 21 prematüreye (ortalama 29,3 gebelik haftası ve 1288,6 g doğum ağırlığı) enteral indometazin (endol kapsül), 9 benzer özellikteki prematüreye İV indometazin vermişler. Olguların değerlendirilmesinde PDA kapanma oranı enteral grupta %81, parenteral grupta %77 (p>0,05) bulunmuş. Üre kreatin değerleri ve trombosit sayısında anormallik saptanmamış. Resmi yollardan elde edilemeyen İV indometazin yerine oral tedavinin alternatif olabileceği bildirilmiştir.

Uras ve ark. (31) 34 gebelik haftasından küçük 165 prematüreye EKO yaparak PDA tanısı konmuş. Oral ibuprofen verilen hastalarda %92,5 oranında PDA'nın kapandığı ve kapanma zamanının ortalama 5,2±3,6 gün olduğu, 1 olguda İVH, 1 olguda trombositopeni görüldüğü rapor edilmiştir.

Kervancıoğlu ve ark. (32) çalışmasında, 34. gebelik haftası altında 160 prematüreye ilk 48 saatte EKO yapılarak PDA araştırılmış, 67 prematüreye tanı konmuş. Prematürelerin 26'sı spontan kapanmış, tedavi gereken ve verilen 27 olgunun %88'inde duktusun (1-4 gün) kapandığını, 1 olguda İVH saptandığını, başka komplikasyon görülmediğini ve ibuprofenin güvenli bir prostoglandin inhibitörü olduğu bildirilmiştir.

Tekşan ve ark.'nın (33) çalışmasında, PDA tanısı konan 57 prematürenin 46'sına İV indometazin, 11'ine oral ibuprofen verilmiş. İndometazin grubunda %78, ibuprofen alanların %81'inde PDA'nın kapandığı rapor edilmiş. İbuprofende mortalite BPD, İVH daha yüksek bulunmuş. Cerrahi ligasyon indometazin grubunda %19,5, ibuprofende %18,2 oranında gerekli olmuştur.

Tedavide Prostaglandin İnhibitörlerinin Kontrendikasyonları

- Trombositopeni (50000/mm³ altı)
- Ciddi İVH (Evre III-IV)
- Gastrointestinal kanama
- Nekrotizan enterokolit
- Böbrek yetersizliği

3. Cerrahi Tedavi

Term yenidoğanda 3-6 haftada kapanmayan olgularda, prematürede prostoglandin inhibitörlere yanıt vermeyen veya ilacın kontraendike olduğu durumlarda cerrahi tedavi yapılır. Cerrahi tedaviyi başlangıç tedavi olarak önerenlerde vardır. Coil uygulaması girişimsel kateter yöntemiyle duktusun embolizasyonuna dayanan kapatılma yöntemidir. Ligasyon duktusun kapalı kalp cerrahi yöntemi ile bağlanması, şantın ortadan kaldırılmasıdır. Ameliyat öncesi ve sonrası komplikasyon sıklığı %26-57'dir. Cerrahi uygulanan olgularda mortalite ve morbidite değişkendir, duktusun yırtılması, İVH, NEK, pnömotoraks, şiloto-

raks, vokal kord paralizisi başlıca komplikasyonlardır. Literatürde cerrahi tedavi ile ilgili 7 çalışma 530 olgu yayınlanmıştır.

Alexander ve ark. (29) 2009 yılındaki çalışmasında, indometazin tedavisi uygulanıp başarısız olan prematürelde PDA ligasyonunun başarısını %92,7 olarak bildirmiştir.

Patent Duktus Arteriyozusta Genetik Yatkınlık

Prematüre yenidoğanlarda PDA'nın genetik yatkınlığından söz edilmektedir. Ancak, sağlıklı prematürelde yapılmayan bu araştırmalar sendromik bebeklerde bazı gen mutasyonlarının varlığını ortaya koymuştur.

Zhu ve ark. (9) çalışmalarında, torasik aortik anevrizması ve PDA saptanan olgularda düz kas myozin ağır zincirini kodlayan *MYH11* geni arasında ilişki saptanmıştır. Char sendromunda, yüz-el dismorfizmi ve PDA olan hastaların nöral krest hücrelerinde bulunan TFP2β (transkripsiyon faktör AP2 beta) geninde mutasyon saptanmıştır (10).

Duktus açıklığında önemli rol oynayan güçlü vazodilatör PGI₂ sentezinde rol alan PGI₂ sentetazininin PDA ile ilişkisi saptanmıştır (11). Patent duktus arteriyozus oluşumunda genetik yapı ve çevre ilişkisi iç içedir ve önemlidir.

1500 g ve 30 GH Küçük Prematürelde PDA İzlem Protokolü

- 1) Profilaksi
 - İndometazin
 - İbuprofen önerilmiyor
- 2) Asemptomatik veya presemptomatik olguya tedavi önerilmiyor
- 3) Semptomatik PDA
 - Sistolik üfürüm
 - Hemodinamik prekordiyum
 - Sıçrayıcı nabız
 - Nabız basıncının > 20 mmHg
 - Uykuda taşikardi (KTA> 165/dk.)
 - Ventilatörden ayrılama
 - Metabolik asidoz

- Telekardiyografide kardiyomegali
- Vaskülaritede artış, pulmoner ödem

4) Tedavi endikasyonları

- 2 veya daha fazla klinik bulgu
- İzole PDA olması
- PDA çapı >1,4 mm/kg
- LA/AO >1,4
- İnen aortaya diastolde retrograd akım olması

5) İlaç Tedavisi

- İndometazin veya ibuprofeni 3 doz
- Tedavi sonrası bulguları düzelse EKO'ya gerek yok
- Klinik şüphe varsa yine EKO yap.
- Bebek 2 haftalıktan küçük ise 2. kür tedaviyi uygula (1)

Prognoz ve Yeni Yaklaşımlar

Yapılan çalışmalar, metaanalizler, PDA'nın tedavisi konusunda bazı soruları hâlâ yanıtlayamamıştır. Bir grup araştırmacı PDA'yı tedavi edelim derken, bir başka grup karşıt görüş bildirmiştir.

PDA tedavi edilmelidir çünkü:

1. Ventilatörde izlem, çok düşük doğum ağırlıklı prematürelde PDA tanı yaşına bağlı olarak BPD riskini 1,9 kat artırıyor.
2. Diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak NEK riskini 1,8 kat artırıyor.
3. Sol-sağ şantın yarattığı volüm yüklenmesi miyokard fonksiyonlarını bozarak hipotansiyon ve akut böbrek yetersizliğine neden oluyor.
4. PDA tanımlanan prematürelde mortalite 4-8 kat artırıyor.
5. Yetersiz kan dolaşımı serebral ve mezenterik akımı etkiliyor, IVH ve NEK riski artırıyor.

Tedavi etmeyelim çünkü:

1. Spontan kapanır. 30 GH'dan büyük prematürelde 4 günde kapanırken, 30 hafta altındaki RDS'li olgularda patent duktus arteriozusun 4. günde %65'i kapanır.
2. 28 GH ve/veya 1000 g altındaki prematürelde 10. günde %35 spontan kapanırken, 27 GH'dan küçük olguların %75'i ilk yılda kapanır.

Ne Yapalım?

I. Bireysel yaklaşım

Tedavi seçeneğinde belirleyicidir. Gebelik haftası 23-25 GH profilaksi düşünülebilir ve bu grupta intra-ventriküler hemorajiyi önler. Korioamniyonit sepsis kapanmayı geciktirir veya yine açılmaya neden olur, dikkate alınmalıdır. Antenatal steroid kapanmada önemlidir, PDA tedavisinin zamanı kapanmada belirleyicidir.

II. Ekokardiyografi bulguları

- İzole PDA
- Hemodinamik semptomatik PDA
- PDA çapının >1,4 mm/kg olması
- Sol atrium/aort kökü >1,4
- Diastolde inen aorta mezenterik serebral renal artere retrograd akım varlığı

III. Farmakokinetik özellikler

COX inhibitörlerinin bireysel biyoyararlılığı ve hedef dozu bilinmiyor, düzey bakılmıyor. Dikkatli kullanılmak gerekiyor.

IV. Tedavi

Terapötik ajanların (COX-II inhibitörleri) ve farmakokinetik özellikleri ile ilgili uzun süreli izlem sonuçları konusunda randomize kontrollü çalışma yok. Profilaktik indometazin İVH riskini azaltıyor, ancak, bu grubun uzun süreli nörogelişimsel prognozu ile ilgili çalışma yok. COX inhibitörlerinin yan etkileri çok fazla, renal, mezenterik, koroner, serebral dolaşım ve oksijenizasyon ile ilgili sorunlar var, intestinal perforasyon önemlidir, dikkat edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. **Chiruvolu A, Jaleel M.** Therapeutic management of patent ductus arteriosus. *Early Human Development* 2009;85(3):151-5.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2008.12.007>
2. **Flanagan M, Yeager S, Weindling S.** Cardiac disease in: MacDonal Mhairi G, Seshia Mary M. K, Mullett Martha D. Avery's Neonatology pathophysiology and management of the newborn 6th Edition U.S.A: Lippincott Williams & Wilkins: 2005;33:633-709.
3. **Zahla KG, Chandrakant R.** Development and disorders of organ systems in: Avroy A. Faranoff, Richard J

Martin, Neonatal ve Perinatal Medicine Disease of Fetus and Infant 7th Edition U.S.A: Mosby: 2002;43(6): 1095-183i.

4. **Clyman Ronal I.** Patent ductus arteriosus in the premature infant in: Taeusch W, Ballard R, Gleason C. Avery's Disease of the Newborn 8th Edition U.S.A: Elsevier-Saunders: 2005;56:816-26.
<http://dx.doi.org/10.1016/b978-072169347-7.50058-5>
5. **Bouayad A.** Characterization of PGE2 receptors in fetal and newborn lamb ductus arteriosus. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology* 2001;280(5):2342-9.
6. **Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, Schimmel MS, Kaplan M, Fink.** Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics* 2011;128(6):1618-21s
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2011-0359>
7. **Clyman RI, Waleh N, Black SM, Riemer RK, Mauray F, Chen YQ.** Regulation of ductus arteriosus patency by nitric oxide in fetal lambs: the role of gestation, oxygen tension, and vasa vasorum. *Pediatric Research* 1998;43(5):633-44.
<http://dx.doi.org/10.1203/00006450-199805000-00012>
8. **Momma K, Toyono M.** The role of nitric oxide in dilating the fetal ductus arteriosus in rats. *Pediatric Research* 1999;46(3):311-5.
<http://dx.doi.org/10.1203/00006450-199909000-00010>
9. **Zhu L, Vranckx R et al.** Mutations in myosin heavy chain 11 cause a syndrome associating thoracic aort aneurysm/aortic dissection and patent ductus arteriosus. *Nature Genetics* 2006;38(3):343-9.
<http://dx.doi.org/10.1038/ng1721>
10. **Dagle JM, Lepp NT, et al.** Determination of genetic predisposition to patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics* 2009;123(4):1116-23.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-0313>
11. **Schneider DJ, Moore JW, et al.** Patent ductus arteriosus. *Circulation* 2006;114(17):1873-82.
<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592063>
12. **Kinnunen P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H.** Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: Effect of stretching. *Endocrinology* 1993;132:1961.
13. **Hama N, Itoh H, Shirakami G.** Rapid ventricular induction to brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1558-64.
<http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.92.6.1558>
14. **Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K.** Brain natriuretic peptide as a novel hormone in humans. *Journal of Clinical Investigation* 1991;87:1402-12.
<http://dx.doi.org/10.1172/JCI115146>
15. **Czernik C, et al.** B-type natriuretic peptide to predict ductus Intervention in infants < 28 Weeks. *Pediatric Research* 2008;64(3):286-90.
<http://dx.doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181799594>
16. **Holmstrom H, Hall C, Thaulow E.** Plasma levels of natriuretic peptides and hemodynamic assessment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Acta Paediatrica* 2001;90(4):363-5.
17. **Sanjeev S, Pettersen M, et al.** Role of plasma B-Type natriuretic peptide in screening for hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm neonates.

- tes. *Journal of Perinatology* 2005;25:709-13.
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7211383>
18. **Ömeroğlu R.** Patent duktus arteriosus in: Dağoğlu T, Ovalı F, Samancı N. *Neonatoloji Türkiye*: 2000;8(45): 405-8.
 19. **Chlsson A, Botu J, Govan J, et al.** The effect of indomethacin on cerebral blood velocities in very-low birth weigh neonates with patenet ductus arteriosus. *Dev Pharmacology Ther* 1993;20:100-6.
 20. **Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigals et al.** Long term effects of indomethacin prophylaxis in extremely low birth weight infants. *New England Journal of Medicine* 2001; 344(26):1966-72.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200106283442602>
 21. **Fowlie PW, Davis P.** Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev (online)* 2002;(3) CD 000174.
 22. **Dani C, Bertin G, Reali MF, Murru P, Fabris C, Vangi V, et al.** Prophylaxis of patent ductus arteriosus with ibuprofen in preterm infants. *Acta Paediatrica* 2000;89:1369-74.
 23. **Rourke DJ, El-Khuffasf A, Moody C, Walsh k, Molloy EJ.** Patent ductus arteriosus evaluation by serial echocardiography in preterm infants. *Acta Paediatrica* 2008;97(5):574-8.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00745.x>
 24. **Pen-Hua Su, Jia-Yuh Chen, Chi-Ming Su, Tzu-ching Huang, Hong-Shen Lee.** Comparison of ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics* 2003;45(6):665-70.
 25. **Ohlsson A, Walia R, Shah S.** Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants (review) in Evidence-Based Child Health A Cochrane Review. *Journal John Wiley and Sons* 2006:812-45.
 26. **Shah SS, Ohlsson A.** Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants (review) in Evidence-Based Child Health A Cochrane Review. *Journal John Wiley and Sons* 2006:773-807.
 27. **Hoellering A, Cooke L.** The management of patent ductus arteriosus in Australia and New Zealand. *Journal of Paediatrics and Child Health March* 2009;45(4): 204-9.
 28. **Gournay V, Savagner C, Thirez G, Kuster A Rozej C.** Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. *Lancet* 2002;359:1486-8.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08424-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08424-6)
 29. **Alexander F, Chiu L, Kroh M, Hammel J, Moore J.** Analysis of outcome in 298 extremely low-birth-weight infants with patent ductus arteriosus. *Journal of Pediatric Surgery* 2009;44(1):112-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2008.10.019>
 30. **Satar M, Yapıcıoğlu H, Narlı N, Özbarlas N, Küçükosmanoğlu O, Tutak E.** Is oral indomethacin effective in treatment of preterm infants with patent ductus arteriosus? *The Turkish Journal of Pediatrics* 2004;46:137-41.
 31. **Uraş N, Ödemiş E, Kırmemiş Ö, Tonbul A, Türkay S, Tahtlı M.** Preterm bebeklerde patent duktus arteriosusun enteral ibuprofen ile tedavisi. *Yeni Tıp Dergisi* 2007;24:164-7.
 32. **Kervancıoğlu M, Devcioğlu C, Köksal O.** Preterm bebeklerde patent duktus arteriosus tedavisinde oral ibuprofen etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi* 2005;32(3):140-4.
 33. **Tekşam Ö, Yiğit Ş, Karagöz T, Korkmaz A, Yurdakök M, Tekinalp G.** Yenidoğan bebeklerde patent duktus arteriosusun tedavisinde oral ibuprofen ve intravenöz indometazin: bir retrospektif çalışma. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004;47:96-102.
 34. **Abdel-Hady H, Nasef N, Shabaan AE, Nour İ.** Patent Duktus arteriosus in preterm infants; do we have the righth answers? *Biomed Research International* 2013;676192. (http://www.schneiderchildrenshospital.org/peds_html_fixed/peds/cardiac/pda.htm adresinden alınmıştır)