



Türk Neonatoloji Derneği prematüre bebekte patent duktus arteriozus tanı ve tedavi rehberi

Turkish Neonatal Society guideline on the management of patent ductus arteriosus in preterm infants

Nilgün Köksal¹, Canan Aygün², Nurdan Uras³

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

³Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

Cite this article as: Köksal N, Aygün C, Uras N. Turkish Neonatal Society guideline on the management of patent ductus arteriosus in preterm infants. Turk Pediatri Ars 2018; 53(Suppl 1): S76-S87.

Öz

Rahim içi yaşamda fizyolojik bir gereklilik olan duktus arteriozus term bebeklerde kendiliğinden kapanırken, prematüre duktus arteriozus dokusunun yapısal özellikleri nedeniyle bazı prematürelere kapanamaz. Patent duktus arteriozus prematürelere bronkopulmoner displazi gibi olumsuz sonuçlarla ilişkilendirildiği halde, tedavi bu olumsuz sonuçların sıklığını azaltmamıştır. Tedavinin de yan etkileri ve kullanım kısıtlılıkları vardır. Tedavi verip vermemenin ve tedavide kullanılan ajanların uzun dönem sonuçlarını bilinmemektedir. Türk Neonatoloji Derneği Prematüre Bebekte Patent Duktus Arteriozus Tanı ve Tedavi Rehberi'nin amacı yenidoğan yoğun bakım birimlerinde izlenen prematürelere patent duktus arteriozus tanısı, izlemi ve tedavisi konusunda, ülkemiz koşulları ve bilimsel veriler ışığında standart bir yaklaşım sağlamaktır.

Anahtar Sözcükler: Patent duktus arteriozus, prematüre, tanı, tedavi

Abstract

Ductus arteriosus is a physiologic phenomenon in utero and it closes spontaneously in term babies. The closure is problematic in preterm infants due to the intrinsic properties of the preterm ductus arteriosus tissue. Although patent ductus arteriosus has been reported to be associated with many adverse outcomes in this population, treatment has not led to a decrease in outcomes such as bronchopulmonary dysplasia. Treatment modalities also have their own risks and restrictions. The aim of the "Turkish Neonatal Society guidelines for the management of patent ductus arteriosus in preterm babies" is to standardize the diagnosis and treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants by combining the current scientific data and the resources of our country.

Keywords: Diagnosis, patent ductus arteriosus, preterm, treatment

Giriş

Rahim içi yaşamda fizyolojik bir gereklilik olan duktus arteriozus (DA) term bebeklerde kendiliğinden kapanırken, prematüre DA dokusunun yapısal özellikleri nedeniyle bazı prematürelere kapanamaz. Patent duktus arteriozus (PDA) prematürelere birçok olumsuz sonuçla ilişkilendirildiği halde, tedavi bu olumsuz sonuçların sıklığını azaltmamıştır (1). Tedavinin de yan etkileri ve kullanım kısıtlılıkları vardır. Tedavi verip vermemenin ve tedavide kullanılan ajanların uzun dönem sonuçlarını bilinmemektedir (2). Türk Neona-

toloji Derneği Prematüre Bebekte PDA Tanı ve Tedavi Rehberi'nin amacı yenidoğan yoğun bakım birimlerinde izlenen prematürelere PDA tanısı, izlemi ve tedavisi konusunda, ülkemiz koşulları ve bilimsel veriler ışığında standart bir yaklaşım sağlamaktır.

1. Duktus arteriozus ve fizyolojik kapanma

Tüm memeli fetuslarında bulunan, muskuler bir arter olan DA, pulmoner arteri (PA), proksimal inen aortaya sol PA ile kesişim bölgesinden bağlar. Term bebekteki çapı yaklaşık 10 mm'dir (inen aorta kadar). Rahim içi yaşamda pulmoner damar direnci (PDD) yüksektir ve sağ ventikül

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Nilgün Köksal E-posta / E-mail: nilgunk2008@gmail.com

©Telif Hakkı 2018 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.01808

debisinin %10'u pulmoner damar yatağına ulaşır. Ventriküler debinin %55-60'ı ise DA yoluyla sistemik dolaşıma iletilir. Duktus arteriozus bu dönemde fizyolojik bir gereklilik olduğundan, plasenta ve DA'dan salınan prostaglandinler (özellikle PGE₁), nitrik oksit (NO) ve göreceli hipoksik ortamın (paO₂=18-28 mm Hg) etkisiyle açık tutulur (3). Rahim içi yaşamda DA'nın kendiliğinden ya da annenin non-steroidal anti-inflamatuar ajan kullanımını sonrasında kapanması sağ kap yetersizliğiyle sonlanır. Doğumdan sonra PDD düşer, erişkin tipi dolaşım başlar. Kan akciğerlere gönderilmelidir; DA artık gerekli değildir ve kapanır. Kapanma önceden programlanmış, karmaşık bir süreçtir (4). Şöyle gerçekleşir:

- Doğumla pO₂'deki artış: Gebelik haftası ilerledikçe, O₂ ile DA'da oluşan konstriksiyon artar. Ancak DA kapanmasında pO₂'nin yükselmesi şart değildir (siyanotik konjenital kalp hastalıklı bebekler gibi).
- Prostaglandin (PG) düzeyinde düşme: Plasentadan salınan PG'ler ortadan kalkar. Akciğer kanlanması artar, PG metabolizması hızlanır ve düzeyleri düşer. pO₂'deki ani artış da DA'da PG üretimini azaltır.

Term bebekte DA'nın kapanması iki basamaklıdır (4):

1. İşlevsel kapanma: Yaşamın 12- 29. saatlerinde (ortalama 15 saat) gerçekleşir. Bebeklerin %90'ında 48, kalanında 72 saat içinde tamamlanır. PaO₂'deki artışla PG düzeylerindeki düşme sinerjistik etkileşir. PaO₂'deki artışla uyarılan hücre içi mekanizmalar, hücre zarında depolarizasyona, kalsiyumun hücre içine girişine ve kontraksiyona neden olur. Oksijen güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1'in salınımını da uyarır. Endotelin-1 G-proteinleri yoluyla hücre içi Ca⁺⁺ düzeylerini yükseltir.

2. Anatomik (yapısal) kapanma: Önceden programlanmış bir yeniden şekillenme olayıdır. Doğumdan sonra kandaki PaO₂ artışı DA dokusundaki medial düz kasları kasar, DA'nın boyu kısalıp kalınlaşır. Bu kasılma vaza vazorumları tıkar ve duktal dokuda hipoksi gelişir. Dakikalar içinde tıkanan DA'da aktif trombositler birikir (4). Duktustaki hücre ölümü ve eşlik eden fibrozis DA'yı kalıcı olarak kapatır ve DA üç hafta içinde ligamentum arteriozusa dönüşür. Kapanma tipik olarak pulmoner uçtan aortik uca doğrudur.

Term bebekte sorunsuz gerçekleşen bu olaylar, prematürelere aksar. Prematürelere DA'nın kapanamamasından sorumlu olduğu düşünülen etkenler şunlardır (4):

- Duktus arteriozus ince duvarlıdır. Damar duvarı, vazo vazorumlara gerek olmadan, direkt lümeninden beslenip O₂ alabilir. Duktus arteriozusun kapan-

ması için gerekli hipoksik ortam sağlanamaz (4, 5).

- Duktus düz kas hücrelerinin O₂'yle artan Ca⁺⁺ ve K⁺ duyarlılığı azdır; Ca⁺⁺ kanalları immatürdür.
- Duktus arteriozusta PG'lere (özellikle PGE₂) duyarlılık erken gebelik haftalarında fazladır. Gebelik ilerledikçe DA O₂'ye daha duyarlı, PG'lere daha az duyarlı olur.
- Prostaglandin düzeyleri: Term bebekte doğum sonrası dolaşımdaki PG düzeyleri hızla düşerken, prematürede akciğerin immatüritesi nedeniyle bu düşüş yavaş olur.

2. Prematürelere ve patent duktus arteriozus

Gebelik haftası ve doğum ağırlığı PDA'nın kendiliğinden kapanma oranlarını etkiler (Tablo 1). Duktusun 72 saat sonunda kapanmamış olması PDA olarak tanımlanır. Sıklık gebelik haftası ve doğum ağırlığıyla ters orantılıdır. Termlerde PDA sıklığı 57/100 000 canlı doğum iken, çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde oran üçte birdir (6, 7). Prematürelere PDA sıklığı: <28 haftalıklarda %60- 70, >32 haftalıklarda %20; <1 000 g bebeklerde: %40-55, <1 500 g bebeklerde %30'dur. İki bin üç- 2009 yılları arasında doğmuş 182 bin <32 hafta bebekte yapılan bir çalışmada; PDA sıklığı < 28 hafta doğanlarda %27, 29-32 haftalıklarda %11'dir (7). Term bebeklerde DA'daki histolojik değişiklikler yeniden açılmayı engeller. Prematürelere ise DA kendiliğinden ya da farmakolojik tedaviyle kapansa bile tekrar açılabilir. Klinikte tanımlanan yeniden açılma riski gebelik haftasıyla ters orantılıdır: <27 hafta bebeklerde %37, 27-33 haftalıklarda %11 (5).

2.1. Prematürelere patent duktus arteriozus risk etmenleri

Patent DA için en önemli iki risk etmeni erken gebelik haftası ve düşük doğum ağırlığıdır. Perinatal asfiksi ve yüksek rakımda doğma da PDA sıklığını artırır. Diğer risk etmenleri şunlardır:

Tablo 1. Duktus arteriozusun kendiliğinden kapanma oranları

Gebelik haftası/ Doğum ağırlığı	4. gün (%)	7. gün (%)	Taburculuk (%)
Term	100	100	100
>30 hafta	90	98	98
27-28 hafta	22	36	-
25-26 hafta	20	32	-
24 hafta	8	13	-
1 000-1 500 g	35	67	94
<1 000 g	21	34	-

- Bebeğin klinik durumu: Otuz haftadan küçük doğup, respiratuvar distres sendromu (RDS) nedeniyle tedavi alan bebeklerde dördüncü günde PDA sıklığı %65'dir (<28 hafta gibi).
- Antenatal kortikosteroidler: Glukokortikoidler DA dokusunda özellikle O₂'ye duyarlılığının gelişmesinde etkilidir. Antenatal kortikosteroid alamamış bebeklerde kendiliğinden kapanma daha azdır (8).
- Koryoamnionit (KA): On yedi binden fazla olguyu içeren 23 çalışmanın meta-analizinde, KA PDA riskini 1,43 kat arttırmaktadır. Klinik KA PDA ile ilişkili bulunmazken (OR: 1.28); histolojik KA (OR:1,54) ve hem klinik hem de histolojik KA (OR:1.75) PDA riskini artırır. Antenatal steroidler KA'lı bebeklerde PDA riskini düşürür (OR:0.62;) (9). Koryoamnionit varlığında siklooksijenaz inhibitörlerine yanıt da azalır (10).
- Fototerapi (FT): 1970'lerdeki çalışmalar FT ışığının prematürenin ince cildini geçerek vazodilatasyon yaptığını düşündürse de PDA tanısının ekokardiyografi ile koyulduğu güncel çalışmalar FT'nin PDA sıklığını arttırdığı ya da serum PGE₂ düzeylerinin yükselttiği hipotezini desteklememektedir (11, 12).
- Doğum sonrası sıvı yönetimi: Yaşamın ilk günlerinde verilen yüksek sıvıyı PDA ile ilişkilendiren çalışmalar, 1970- 1980'lerde yapılmış ve PDA'ya "üfürüm" ile tanılanmıştır. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde fazla sıvının, PGE₂ düzeylerin yükselteceği iddia edilmektedir (13). Günümüzde yaşamsal bulguların, idrar çıkışının ve biyokimya sonuçlarının yakından izlenerek sıvı yönetimi yapılması ve 170 ml/kg'ın aşılması önerilir.
- Sepsis: Kapanmayı geciktirir, farmakolojik ajanlara verilen yanıtı azaltır; kapanmış PDA'nın tekrar açılmasına neden olabilir.
- İntrauterin büyüme geriliği: Rakza ve ark. (14) çalışmasında 48. saatte hemodinamik anlamlı PDA (HAPDA) sıklığı "appropriate for gestational age" (AGA) %40, "small for gestational age" (SGA) %65'dir.
- Genetik etmenler: Duktus dokusunda 4 000'den fazla gen eksprese edilir. İkiz çalışmalarında, genetik etmenlerin PDA gelişiminde %12,6 oranında rol oynadığı gösterilmiştir (15). Patent DA patogenezinde aday genler arasında "transforming growth factor-β", IFN γ (+874) T alleli (koruyucu) sayılabilir.
- İlaçlar: Birçok ilaç PG sentezini etkiler ve DA'nın açık kalmasına katkıda bulunabilir. En iyi bilineni Furosemiddir. Nitrik oksit, DA'da direkt vazodilatördür; ancak NO tedavisi alan bebeklerde PDA sıklığı artmaz. Nitrogliserin, nitroprusid (NO donö-

rü) ve sildenafil de DA'da vazodilatördür. Heparin ve gentamisin de DA'da vazodilatör etkisi binlemekle birlikte; PDA'yı arttırdığını gösteren veri yoktur (16).

2.2. Prematürelde patent duktus arteriozusun akciğerler, pulmoner ve sistemik dolaşım üzerine etkisi

Rahim içi dönemde PDD yüksek, sistemik damar direnci (SDD) düşüktür ve DA'da akım sağdan soladır. Doğumdan sonra, akciğerin havalanması ile PDD düşer, sistemik kan basıncı (KB), PA basıncından daha yüksek olur ve DA'daki akım yönü soldan sağa döner. Prematürelde RDS varsa PDD yüksektir; surfaktan tedavisi sonrasında PDD düşer ve DA'daki şant soldan sağa döner.

Küçük bir PDA'da çap dar olduğundan, sistemik ve pulmoner dolaşım arasındaki basınç farkı fazla olsa da akıma yüksek direnç vardır ve soldan-sağa şant azdır. Patent duktus arteriozus genişse, her iki sistemdeki basınç eşitlenir ve şanttaki kan miktarını sistemik ve pulmoner basınç farkı belirler: Bağımlı şant. Doğumdan sonra SDD fazla değişmez ve PDA'daki akımı PDD değişiklikleri belirler. Nükleer tıp çalışmaları PDA'dan akciğerlere giden kan miktarının, sistemik kan akımının üç katına ulaşabileceğini, göstermiştir (17). Kanın sistemik dolaşım yerine PDA'dan akciğerlere gitmesi böbrekler, barsaklar ve beyin gibi uç organlarda hipoperfüzyona (duktal çalma) ve sistemik sorunlara yol açabilir (18). Bu sorunlar:

- Patent duktus arteriozus büyükse, küçük PA'lardaki yüksek akım ve basınç nedeniyle, medial tabakadaki düz kas hücreleri doğum sonrasında regrese olamaz ve PDD yavaş düşer; hatta normale inemez (2).
- **Pulmoner ödem:** Küçük prematürelde orta büyüklükteki bir PDA bile pulmoner venöz basıncı artırır hem arteriyel hem de venöz uçta kapiller permeabilite artışına ve pulmoner ödeme neden olabilir. Pulmoner ödem akciğer kompliansını azaltır, mekanik ventilatör (MV) ve O₂ gereksinimini artır (2, 19).
- **Pulmoner kanama (PK):** Respiratuvar distres sendromunun düzelmesiyle PDD düşer. Patent duktus arteriozusun akciğere artmış kan akımı pulmoner ödem ve PK'ya neden olabilir. Otuz haftadan küçük doğmuş 126 bebekte; PK'lı olgularda PDA ortalama çapının daha büyük (2 vs 0,5 mm) ve pulmoner kan akımının daha fazla (326 vs 237 mL/kg/dk) olduğu gösterilmiştir (19).
- **Bronkopulmoner displazi (BPD):** Duktustan devamlı soldan-sağa şant, hidrostatik basınçla akciğer in-

terstisiumuna sıvı infiltrasyonu yapar. Pulmoner mekanikler ve alveol gelişimi bozulur, MV süresi uzar, BPD riski artar (20). Preklinik çalışmalarda PDA'nın farmakolojik yolla kapatılmasının, alveolarizasyonda gecikmeyi düzelttiği gösterilmiştir. Ancak, klinikte PDA'nın taranıp, erken tedavi edildiği çalışmalarda PDA ile BPD gelişimi arasındaki ilişki, gebelik haftasına bağlıdır (21). Proflaktik PDA ligasyonu ile semptom sonrası ligasyonu karşılaştıran bir çalışmada, proflaktik ligasyon BPD için bağımsız bir risk etmenidir. Güncel görüş daha küçük bebeklerde hem PDA hem de BPD geliştiğini desteklemektedir (22).

- **Sistemik ve serebral dolaşım üzerine etki:** Pulmoner kan akımı sistemik akımın %50'sini aştığında, premature miyokardının ve damar sisteminin immatüritesi nedeniyle hemodinamik bir paradoks gelişir. Sol ventrikül atım hacmi artarken, sistemik kan akımında artış olmaz ve kalp yetmezliği gelişir. Diyastolik geri akım beyin perfüzyonunu düşürür; abdominal aortada kan akımı azalır; karaciğer, bağırsaklar ve böbreklere giden kan akımı düşer. Karaciğer ya/ya da böbrek yetmezliği riski artar (16, 23).
- **Nekrotizan enterokolit (NEK):** Duktal çalma SMA kan akımını azaltarak, bağırsak iskemisi riskini artırır. Beslenme intoleransından, NEK'e varan farklı tablolar izlenir (16, 23).
- **Mortalite:** Orta büyüklükte ya da geniş PDA'sı olan prematürelde mortalite daha yüksektir (2, 21).

3. Patent duktus arteriozusda klinik belirti ve bulgular

Belirtiler genellikle RDS'nin iyileşmesi ve PDD'nin düşmesiyle ortaya çıkar; özgül değildir. Bebeğin ağırlığı, gebelik haftası ve diğer hastalıklarına göre klinik bulgular değişir. En erken belirtiler solunum desteğinde artış ve alveolar ödeme bağlı paCO₂'de yükselmedir (2). Üfürüm ilk olarak 24-72. saatte duyulur. Soldan-sağa şant arttıkça şiddetlenir ve süresi uzar. Sistolik ve yüksek frekanslıdır, diyastole uzayabilir. İkinci kalp sesinin sonunda, sol sternal kenarda, 2-3. interkostal aralıkta duyulur. Devamlı üfürüm nadirdir. Şant büyükse diyastolde ventriküllerin hızlı dolumuyla apekte 3. kalp sesi duyulabilir. Diğer bulgular apikal vuruda sola kayma, hiperaktif prekordiyum, nabız basıncında genişleme, periferik nabızlarda güçlenme, sol ventrikül yetmezliği bulguları (taşikardi, takipne, akciğerde raller, ciddi olgularda apne ve ağır bradikardi), hepatomegali, sistolik-diyastolik hipotansiyon, metabolik asidozdur. Prematürelde PDA'ya bağlı sol kalp yetmezliği bulguları termlerden daha erken gelişir (6).

Patent DA için denenmiş klinik skorlama sistemleri güvenilir ve duyarlı değildir. Patent duktus arteriozus gelişimini gösteren en tutarlı klinik bulgu, ilk gündeki hipotansiyondur (özellikle diyastolik KB <20 mm Hg) (24). İlk dört günde ekokardiyografide büyük PDA gösterilmiş çoğu bebek asemptomatiktir. Dördüncü günden sonra klinik bulgular (özellikle üfürüm) daha ayırt ettirici olur (6). Üfürümün duyarlılığı düşüktür ve yalnızca üfürümle PDA'yı yönetmek uygun değildir.

3.1. Patent duktus arteriozusda terminoloji

Patent DA'yı değerlendirmede kullanılan üç ana tanımlama vardır:

- **Klinik belirgin PDA:** Patent duktus arteriozus ile uyumlu üfürüm, prekordiyal vuruda / periferik nabızlarda belirginleşme gibi fizik bulgularından en az biri vardır. Klinik bulgular ve üfürümün duyarlılık ve özgüllüğü düşük olduğundan, mümkünse ekokardiyografiyle kanıtlanmalıdır (24).
- **Semptomatik PDA:** Pulmoner hiperperfüzyon ya/ya da sistemik hipoperfüzyon vardır. Hipotansiyon, MV'den ayırmada güçlük, MV ayarlarında kötüleşme, inatçı apne, PK (en özgül bulgu) izlenir (21, 23).
- **Hemodinamik açıdan anlamlı PDA (HAPDA):** Ekokardiyografiyle PDA'daki yüksek hacimli akım gösterilir (24). Hemodinamik açıdan anlamlı PDA'lar 28 haftadan küçük bebeklerde PK, İVK, ölüm ya da ciddi morbiditeyle ilişkilidir ve bu komplikasyonları önlemek için PDA'nın kapatılması düşünülebilir (2, 21, 23).

4. Patent duktus arteriozusta tanı

4.1. Akciğer grafisi: Sol atrium ve sol ventrikülde büyüme, ilerlemiş olgularda kardiyomegali, pulmoner konjesyona bağlı akciğer sahalarında flulaşma izlenir.

4.2. Elektrokardiyografi: İlk dönemlerde yararlı değildir. Orta büyüklükte bir şant haftalar boyu devam ederse, yüklenmeye bağlı sol ventrikül hipertrofisi ve sol atrial genişleme bulguları izlenebilir.

4.3. Ekokardiyografi ve Doppler çalışmaları: Patent duktus arteriozusu, şantın büyüklüğünü ve klinik önemini göstermede altın standarttır. Yapısal konjenital kalp hastalıkları dışlanmalıdır. Klinik bulgulardan daha duyarlı ve özgüldür. Hemodinamik açıdan anlamlı PDA'yı klinik bulgulardan 1.8 gün önce tanırlar (27). Pulmoner arter, DA ve inen aortaya Doppler çalışması yapılır. Renkli Doppler ile şant hakkında ayrıntılı fikir sahibi

Tablo 2. Patent duktus arteriozus tanısında ekokardiyografik prensipler

Yanıtlanması gereken sorular	Ekokardiyografik Ölçümler
Duktus patent mi?	PDA'nın gösterilmesi
Duktus patent ise, genişliği ne kadar?	PDA büyüklüğünün belirlenmesi
Duktustaki akımın yönü nasıl?	Sol kalpte yüklenme ve artmış pulmoner dolaşımın gösterilmesi
Şantın önemi nedir? Pulmoner ve sistemik dolaşımı nasıl etkiliyor?	Duktal çalmaya bağlı sistemik hipoperfüzyonun gösterilmesi
Duktus kendiliğinden kapanabilir mi?	

PDA: patent duktus arteriozus

olunur. Hemodinamik açıdan anlamlı PDA'yı gösteren duyarlı ve özgül tek bir parametre olmadığından, birden çok parametre değerlendirilir. Yanıtlanması gereken sorular ve temel ölçümler Tablo 2 'de verilmektedir (2, 6, 24, 25):

Hemodinamik açıdan anlamlı PDA'yı değerlendirmede sık kullanılan ekokardiyografik parametreler şunlardır (Tablo 3) (19, 29):

- Patent duktus arteriozusun çapı: Çap <1,5 mm ise PDA küçüktür ve pulmoner kanlanmada belirgin artış yapmaz. Çapı 1,5-2 mm olan PDA'lar önemlidir (6, 19, 24, 25). Duktusun çapı, bebeğin ağırlığıyla da ilişkili olduğundan, HAPDA için DA çapı >1,4 mm/kg olmalıdır.
- Patent duktus arteriozusta akım paterni: Hemodinamik durum, PDA'nın akibeti, tedavinin yönetimi hakkında fikir verir (25). Bu akım paternleri:
 - Pulmoner hipertansiyon paterni: Yaşamın ilk saatlerinde, PDD yüksekten izlenir. İki yönlüdür: Erken sistolde sağdan sola ve diyastol boyunca küçük bir soldan sağa şant.
 - Büyüyen PDA: Pulmoner damar direncinin düşmesiyle birlikte soldan sağa artan kan akımını gösterir. Hemodinamik anlamlı PDA riski vardır.
 - Pulsatil: İki-3. günlerde izlenir. Şant yalnızca soldan sağa'ır, pulsatildir ve tepe akım hızı yaklaşık 1,5 m/s'dir. <1 500 g bebeklerde HAPDA'da duyarlılığı %93,5; özgülülüğü %100'dür. Tedavi kararında kullanılır (25).
 - Kapanmakta olan: Tüm kardiyak siklus boyunca devamlı soldan sağa akım vardır. Duktus daralıp akım hızlandığından, tepe akım hızı pulsatil akımdan yüksektir (2 m/s).
 - Kapalı: PA'da fizyolojik akım alınır.

Ekokardiyografik akım paternleri HAPDA'da: Pulmoner hipertansiyon-büyüyen/ pulsatil- kapanmakta olan- kapalı; HAPDA'larda izlenen akım paterni ise: pulmoner hipertansiyon- kapanmakta olan- kapalı şeklindedir.

- Duktustaki akım: Soldan sağa yüksek hacimli şantta, PA dallarında, sol atrium ve sol ventrikülde dolum sonu hacmi artar. Sol ventrikül debi: superior vena kava (SVK) akım oranı >4 olduğunda, PDA'dan akciğere giden kan %50 artmıştır (6, 19).
- Sol ventrikül büyüklüğü: Diyastol sonunda dilate sol ventrikül, büyük şantı gösterir.
- Sol atrium: Aort kökü oranı (La: Ao): Sol kalp ölçümlerinden en sık kullanılandır. Sol atrium büyüklüğü bebeğin ağırlığına göre değişebileceğinden; sol atriumun aort köküne oranı kullanılır. Belirgin soldan-sağa şantı ve sol atriumdaki genişlemeyi gösterir. Prematürelde LA: Ao oranı 0,8-1,0'dir. Bu oran PDA'sı olmayan prematürelere yalnızca %5'inde >1,5'tir. LA: Ao oranı >1,4 ise sol atrium genişlemiştir ve HAPDA vardır (6, 19, 24).
- İnen aortada geriye doğru diyastolik akım ve akım hızı: Soldan sağa şanta neden olan geniş PDA, hem torasik hem de abdominal aortada belirgin geriye doğru diyastolik akım oluşturur ve bu diyastolik akım, toplam aortik kan akımının %50'sini aşabilir (duktal çalma) (26). Doppler ekokardiyografi kardiyak MRI ile karşılaştırıldığında, inen aortada ters yönde diyastolik akım, yüksek akımlı şantı en doğru gösteren ekokardiyografik parametredir (27).
- Transmitral pasif ve aktif akım (E ve A dalgaları): Sol ventrikülün diyastolik dolumunu gösterir. Patent DA'da sol atriumda hacim ve basınç yükseldiğinden, mitral kapaktaki pasif akım artar. Sağlıklı yenidoğanlarda E/A oranı <1'dir. Patent DA'ya bağlı geniş soldan sağa şantta, oran >1,0 olur. E/A oranı tek başına PDA tanısını koydurmaz ve patent foramen ovale varsa duyarlılığı azalır (6).
- Patent duktus arteriozusta end diyastolik/tepe sistolik akım hızı oranı: Patent duktus arteriozusta şant arttıkça düşer.
- Miyokardiyal akım hızı ve miyokardiyal fonksiyon indeksi: Göreceli sistolik ve diyastolik disfonksiyonu gösterir. Hemodinamik anlamlı PDA'da miyokardiyal akım hızı düşer, miyokardiyal işlev indeksi yükselir.
- Patent duktus arteriozus/sol pulmoner arter (SPA) oranı: Ana PA bifurkasyonundan ölçülür.
- Antegrad pulmoner arter diyastolik akım hızı: Normal koşullarda PA'da yalnızca sistolik akım izlenir. Diyastolik akım HAPDA'yı ve akciğere artmış kan akımını gösterir. Kendiliğinden kapanmayı belirlemede önemli bir parametredir (28).

Tablo 3. Hemodinamik anlamlı patent duktus arteriozusu değerlendirmede kullanılan ekokardiyografik parametreler

Parametre	Değişken	HAPDA'nın etkisi	Eşik değer
PDA'nın direkt değerlendirilmesi			
Büyüklik	PDA çapı (mm)	Artar	Küçük:<1,5 mm Orta: 1,5- 2 mm Büyük: ≥2 mm
	PDA çapı: Sol pulmoner arter çapı (ilk 4 günde)	Artar	Küçük: <0,5 Orta: 0,5- 1 mm Büyük: ≥1
	PDA çapı indeksi (mm/ kg)	Artar	>1,4
Akım paterni	PDA'daki şantta end diyastolik: tepe sistolik akım hızı oranı	Azalı	<0,5
Şant hacminin indirekt göstergeleri			
Artmış pulmoner kan akımı	Sol atrium: Aort kökü oranı	Artar	>1.5
	Sol ventrikül diyastol sonu çapı: Aort kökü oranı	Artar	>2.1
	Mitral kapakta erken ve geç diyastolik akım oranı	Artar	>1
	Sol ventrikül izovolumetrik gevşeme zamanı (msn)	Azalı	<35
	Sol ventrikül debisi (mL/kg/dk)	Artar	>314
	SPA ortalama antegrad akım hızı (cm/saniye)	Artar	>42
	SPA diyastol sonu antegrad akım hızı (cm/saniye)	Artar	>20
Azalmış sistemik kan akımı	Sistemik arterlerde (inen aorta, çölyak, superior mezenterik, orta serebral) diyastolik akım paterni	Azalı	Küçük: Antegrad diyastolik akım Orta: Diyastolik akım yokluğu Büyük: Geriye doğru diyastolik akım
	Sol ventrikül debisi/ Superior vena kava akımı oranı	Artar	>4

HAPDA: hemodinamik anlamlı PDA; PDA: Patent duktus arteriozus; SPA: Sol pulmoner arter

- Duktus arteriozusta tepe sistolik akım hızı diyastol sonu akım hızı ve inen aortada akım hızı

4. 4. Biyobelirleyiciler: Ekokardiyografinin her an mümkün olamaması ve ölçümlerdeki farklılık nedeniyle özgül ve duyarlı biyobelirleyiciler aranmaktadır. Biyobelirleyiciler PDA'da üç şekilde kullanılabilir (30, 31):

- i. Ekokardiyografi olanağı olmadığı durumda tanı için
- ii. Tedavi kararını kesinleştirmek için ekokardiyografi ile birlikte
- iii. Tedaviye yanıtı değerlendirmede (Tablo 4)

lınır. Miyositlerde aktif BNP ve inaktif NT-proBNP'ye ayrılır. Yarı ömrü 20 dakikadır. Miyokardiyal relaksasyon yapar, ventriküller hacimce yüklendiğinde, diürez ve vazodilatasyonla ventrikül yükünü azaltır. Renin-aldosteron üretimini inhibe eder. Patent duktus arteriozusta sol ventrikül duvarındaki gerilim BNP'yi yükseltir. Tarama, şantın büyüklüğünü belirleme ve tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılır. Kullanımı kısıtlayan en önemli neden PDA'sı olmayan/küçük PDA'sı olan bebeklerle orta büyüklükte/ büyük PDA'sı olanların BNP düzeylerinin çakışmasıdır (30, 31).

Beyin natriüretik peptid (BNP) ventriküllerden, basınç ve hacimce yüklenme sonrasında pro-BNP olarak sa-

Biyobelirleyicilerin ekokardiyografi ile kanıtlanmış PDA ile korelasyonu değerlendiren bir metaanalizde. Be-

Tablo 4. Patent duktus arteriozus tanısında kullanılan biyobelirleyiciler (30, 31)

Biyobelirleyici	Örnek yeri	PDA ile ilişkisi
Atrial natriüretik peptid	Kan ve idrar	Yükselir
Kardiyak Troponin-T	Kan	Yükselir
Beyin natriüretik peptid	Kan ve idrar	Yükselir
Amino-terminal pro-B-tip natriüretik peptid (NTproBNP)	Kan ve idrar	Yükselir
Endotelin-1 ve C-terminal pro-endotelin-1	Kan ve idrar	Yükselir
Nötrofil jelatinaz-ilişkili lipokalin	İdrar	Yükselir
Kalp yağ asidi bağlayıcı protein	İdrar	HAPDA'da yükselir

HAPDA: hemodinamik anlamlı PDA; PDA: patent duktus arteriosus

yan natriüretik peptid (BNP) için duyarlılık ve özgüllük %88 ve %92; NT-proBNP içinse %90 ve %84'dir (31). Ardışık ölçümlerde düzeylerin düşmemesi anlamlıdır. Bu konuya ilginin bir nedeni de ekokardiyografik incelemenin maliyetidir: Amerika Birleşik Devletleri'nde biyobelirleyicinin maliyeti, ekokardiyografinin 1/10'u kadardır. Ülkemizde ise uzman doktorun emeği ucuz, kit maliyeti yüksektir.

4. 5. "Near infrared spektroskopisi" (NIRS): Patent duktus arteriozusun beyin kan akımı üzerindeki etkilerini gösterir.

4. 6. Perfüzyon indeksi (PI): Hemodinamik anlamlı PDA'ya bağlı PI'de düşme beklense de, hiperdinamik dolaşım nedeniyle ilk 24 saatten sonra yüksek değerler izlenebilir. Otuz yedinci saatten sonra PI'deki artış HAPDA'da anlamlıdır (32).

4.7. Trombosit sayısı: Trombosit sayısı 1-3. günlerde 100×10^9 olan prematürelere HAPDA riski artmıştır. Ancak, trombosit sayısı direkt DA'nın kapanmasını etkilemekten çok, bebeğin genel yapısal olgunluğunu gösterir ve PDA ile indirekt ilişkilidir.

4.8. Faz kontrast manyetik rezonans görüntüleme: Duktus arteriozus, torasik arter ve venlerdeki akım hacmini gösterir.

5. Prematürelere patent duktus arteriozus taraması

Tüm küçük prematürelere rutin ekokardiyografik tarama yapılsın mı, klinik PDA'yı düşündürdüğüne kadar beklensin mi sorularının yanıtı henüz yoktur. Tarama taraftarları PDA klinik bulgu vermeden taranıp tedavi edildiğinde prognozun daha iyi olduğunu savunmaktadır (33-35). Destekleyen bir çalışmada <29 hafta 1 500'den fazla bebekte, ilk üç günde (erken) ekokardiyografi ile PDA taraması yapılanlarda, yapılmayanlara göre taburcu edilme öncesi mortalite (%14,2. vs 18,5, OR:0,73) ve PK sıklığı (%5,7 vs 8,4, OR:0,6) daha düşüktür (21). Sellmer ve ark. (36) çalışmasında, <28 hafta bebeklerde üçüncü günde PDA varlığı (özellikle PDA çapı >1,5 mm), ölüm riskini 3,4 kat arttırmaktadır. Bu bilgiler ÇDDA bebeklerin PDA açısından rutin ekokardiyografik taranmasını destekler. Daha büyük prematürelere içinse böyle bir veri yoktur. Dizin bilgileriyle ülkemiz koşulları (her an çocuk kardiyoloji uzmanına ulaşamama) birleştirildiğinde, Türk Neonatoloji Derneğinin ekokardiyografi ile PDA taraması için önerileri şu şekildedir:

- <28 hafta ya/ya da <1 000 g bebeklerde: İlk 72 saatte
- <28 hafta ya/ya da <1 000 g, RDS nedeniyle MV'de izlenen yüksek riskli bebeklerde: PDA'nın erken tanı ve tedavisinin PK ve mortaliteye olumlu etkisi nedeniyle ilk 24-72 saatte,
- >28 hafta ya/ya da >1 000 g, ventilatördeki bebekler: Klinik ve respiratuvar bulgular duktal şanti düşündürdüğünde ekokardiyografik inceleme önerilir.

6. Prematüre bebeklerde patent duktus arteriozus tedavisi

Üç güncel yaklaşım vardır: Konservatif tedavi, siklooksijenaz (COX) inhibitörleri ve cerrahi tedavi.

6. 1. Konservatif tedavi

- Nötral termal çevre ve yeterli oksijenizasyon: Sol ventrikül yükünü azaltır
- Hematokrit düzeyi %35-40 arasında tutulmalıdır.
- Artmış pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP>5) ve kısa inspirasyon zamanı (0,35 sn): Gaz değişimi düzenler, soldan sağa şant azaltır, sistemik kan akımı artar.
- Diüretikler: Pulmoner ödem ve MV desteğinin artması durumunda tiazid grubu diüretikler kullanılır. Loop diüretikleri, renal PGE₂ sentezini arttırıp, DA'yı açık tuttuğundan önerilmez.
- Sıvı kısıtlaması: HAPDA'ya bağlı pulmoner ödem ve ciddi solunum sıkıntısı varsa kısıtlı sıvı verilmelidir: 110-130 mL/kg/gün. Cochrane'e göre sıvı kısıtlanması (50- 80 mL/kg/gün), liberal (80-170 mL/kg/gün) sıvı uygulamasına göre PDA ve NEK riskini azaltır (NNT:7) (37). Üçüncü günde sıvı alımı >170 mL/kg ise bu semptomatik PDA için bağımsız bir

risk etmenidir. Ciddi sıvı kısıtlamasının prematürenin beslenme ve büyümesini olumsuz etkileyeceği unutulmamalıdır.

- Beslenme: Semptomatik PDA ve tedavi sırasında beslemenin olumsuz bir etkisi gösterilememiştir (38). Beslenmeye dikkatli bir şekilde devam edilir.

6.2. Farmakolojik tedavi: İndometazin ve ibuprofen COX 1 ve 2'yi inhibe eder, PG sentezini azaltır, DA'nın kapanmasını uyarırlar (39). Üç yaklaşım vardır: Profilaktik, asemptomatik ve semptomatik tedavi.

6.2. a. Profilaktik tedavi: Yüksek risk grubundaki hastalara PDA semptomları gelişmeden, yaşamın ilk 12-24 saati içinde tedavi uygulanmasıdır. Amaç intrakraniyal kanama (İKK) ve PDA'yı önlemektir.

- Profilaktik indometazin: Metaanalizlerde HAPDA'da %50, İKK'da (>evre 2) %35, cerrahi ligasyon (CL) gereksiniminde %50 azalma gösterilmiştir. Ancak bu uygulamanın mortalite, BPD ve 18-36. aydaki nörolojik gelişimsel prognoz üzerinde etkisi yoktur (40).
- Profilaktik ibuprofen: Ağızdan ya da IV yoldan uygulanabilir. Metaanalizde, profilaktik ibuprofenin PDA ve CL gereksinimini azalttığı; BPD, mortalite ve İKK açısından yarar sağlamadığı bildirilmiştir (41).

Günümüzde profilaktik tedavi, avantajlarına rağmen, HAPDA'sı olmayan prematürelerin de ilaçların potansiyel yan etkilerine maruziyeti ve uzun dönem nörolojik gelişimsel prognoza ya da sekelsiz yaşam oranına olumlu etkisinin olmaması nedeniyle önerilmemektedir.

6.2.b. Erken asemptomatik tedavi: Ekokardiyografik taramayla semptomlar gelişmeden tedavi uygulanmasıdır. Ölüm, prematüre retinopatisi (ROP), NEK ya da BPD sıklığını etkilemez. Ancak, aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebeklerde, semptomatik PDA sıklığını, ek oksijen süresini ve PK sıklığını az bir oranda azaltmaktadır (42).

6.2.c. Erken semptomatik (2-5 gün) ve geç semptomatik (10-14 gün) tedavi: Bu iki tedaviyi karşılaştıran ilk çalışmalar MV süresini ve BPD sıklığını azalttığından, erken semptomatik tedaviyi desteklemekteydi. Günümüzde kısa süreli entübasyon ve noninvazif ventilasyon uygulamaları değiştiğinden; her iki yaklaşımın avantaj ve dezavantajları yeniden karşılaştırılmalıdır.

6.3 Patent duktus arteriozus tedavisinde kullanılan ilaçlar

- İndometazin: İndometazin ile plaseboyu karşılaştıran çok merkezli bir çalışmada (421'inde HAPDA

olan 3 559 bebek) ilk 48 saatte işlevsel kapanma indometazin grubunda daha yüksektir (%79 vs %28). Yeniden açılma %33 hastada gözlenmiş, çoğunda tedavi gerekmemiştir (43). Olası yan etkiler geçici renal bozukluk, gastrointestinal (Gİ) kanama, fokal Gİ perforasyondur. Cochrane metaanalizinde indometazin infüzyon süresinin, PDA kapanma/ yeniden açılma oranını, yenidoğan mortalitesi, İKK ve NEK sıklığını etkilemediği bildirilmiştir. İndometazin ile üçte bir olguda DA kapanmaz. Duktal kapanma ikinci kür indometazin ile %42, üçüncü kür ile %43'tür. Üç kür ile kümülatif kapanma %90'a ulaşır ama periventriküler lökomalazi (PVL) riski artar (44). İkinci kür indometazin tedavisinden sonra DA kapanmazsa CL düşünülür.

- İbuprofen: Patent duktus arteriozus tedavisinde en sık kullanılan ikinci COX inhibitörüdür. Patent duktus arteriozusu kapatmadaki etkinliği indometazinle eşdeğerdir. Nekrotizan enterokolit riski ve renal yan etkiler daha az, MV süresi daha kısa; PK sıklığı indometazin ile benzerdir. Gelişmiş ülkelerde iv kullanılır (44). Ancak iv preparatın pahalı olması ve PDA kapanma oranlarında farklılık olmaması nedeniyle gelişmekte olan birçok ülkede ağızdan ibuprofen tercih edilir. Ağızdan ibuprofen ve iv indometazin PDA'yı kapatma ve yan etki açısından benzerdir. Hem iv hem de oral yüksek doz ibuprofenin (20-10-10 mg/kg) küçük gebelik haftalarında PDA tedavisinde daha etkili olduğunu gösteren yeni çalışmalar vardır (43, 44). Bir farmakokinetik çalışmada, PDA tedavisinde önerilen ibuprofen dozları: <70. saatte: 10-5-5 mg/kg; 70-108. saatte: 14-7-7 mg/kg; 108-180. saatte: 18-9-9 mg/kg'dır (45). Yüksek doz ibuprofen tedavisi (renal klirens arttığından) 70. saatten sonra önerilir. İlk standart doz kür sonrasında PDA kapanmazsa ikinci kür olarak tercih edilir. Yeni bir çalışmada ilk kürde yüksek doz uygulamanın daha etkili ve yan etkiler açısından benzer olduğu da bildirilmiştir (46).

Siklooksijenaz inhibitörlerinin kontrendikasyonları: Kanıtlanmış ya da şüpheli sepsis, NEK, aktif kanama (intrakraniyal, GI), trombositopeni (<50 000/ mm³), koagülasyon bozukluğu, böbrek yetersizliği (idrara çıkışı <0,6 mL/kg/saat, kreatinin >1,6 mg/dL), GI ya da renal anomali, DA bağımlı konjenital kalp hastalığıdır. İbuprofen ve indometazin albümine bağlanmada bilirubinle yarışarak kern ikterus riskini artırırlar (İbuprofende daha belirgin). COX inhibitör tedavisi sırasında enteral beslenme güvenlidir (38).

Tablo 6. Patent duktus arteriozus tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları

İlaç	Doz (mg/kg)	Veriliş yolu	PDA kapanma oranı (%)	Yan etkiler	Yeniden açılma (%)
İndometazin	<48 saat 1.doz: 0,2 mg/ kg 12 saat sonra 2.doz: 0,1 mg/kg 24 saat sonra 3. doz: 0,1 mg/kg >48 saat 0,2 mg/kg 12-24 saat ara ile	IV En az 30 dk	70-80	Oligüri, kreatinin klirensinde düşme, elektrolit dengesizliği, GIS'de kanama, NEK, perforasyon,	20-35
İbuprofen	Yükleme: 10 mg/kg 24 saat arayla 5 mg/kg, 2 ardaşık doz	IV ya da oral	70-80	Oligüri, kreatinin klirensinde azalma, hiperbilirubinemi, kanama	30
Parasetamol	15 mg/kg 6 saatte bir po	Oral ya da IV 2-7 gün	90- 100	Karaciğer enzimlerinde yükselme	30

GIS: gastrointestinal sistem; PDA: patent duktus arteriozus; NEK: nekrotizan enterokolit

- **Parasetamol:** Prostaglandin sentezininin peroksidaz (POX) komponentini inhibe eder. İlk olarak tedaviye yanıtız ya da COX inhibitörlerinin kontrendike olduğu bebeklerde kullanılmış, DA'da %90'nın üzerinde kapanma gözlenmiştir. Ağızdan parasetamol ile oral ibuprofeni karşılaştıran ülkemizden yapılan bir çalışmada duktal kapanma, yeniden açılma, CL oranları benzer bulunmuş, yan etkiler açısından fark izlenmemiştir (47). Kullanılan doz, ağrı ve ateş için önerilen dozdan daha yüksektir ve hepatotoksitesite açısından kaygılar vardır. Hayvan çalışmalarında parasetamolun gelişen beyin üzerinde olumsuz etkileri olduğu, prenatal maruziyetin çocukluk çağı otizm spektrum hastalıkları ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle parasetamol standart tedavi seçeneği değildir; etkinlik ve güvenilirliğini gösterecek çalışmalara ihtiyaç vardır. Tablo 6'da PDA tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları izlenmektedir.

Türk Neonatoloji Derneği Önerisi: İlk kür medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalar genellikle ardışık kürlere de yanıt vermez. İlk kürden sonra HAPDA varsa, ikinci ibuprofen kürü normal ya da yüksek doz verilebilir. Yanıt alınamazsa CL'den önce parasetamol denenebilir. Parasetamol rutin bir öneri haline gelmeden, etkinlik ve uzun dönemde güvenilirliğini gösteren çalışmalara gerek vardır.

6.4. Cerrahi tedavi

Prematüre PDA'sı CL ile %98-100 kapanır (7, 48). Postoperatif ciddi hipotansiyon (%25), tek taraflı vokal kord paralizisi ve skolyoz izlenebilir. Günümüzde pek çok merkez posterolateral torakotomi yöntemi yerine, video-assisted torakoskopik cerrahi (VATS) uygulamaktadır. Sonuçlar benzer olmakla beraber, VATS daha az invaziftir. Termlerde uygulanan transkateter yol ile PDA kapatılması sonrasında prematürelere ekstremitte iskemisi ve kateter malpozisyonu görülebilir. Ortalama 2 kg civarında uygulanır. Daha küçük bebeklerde ADO II AS cihazı ile umut veren çalışmalar vardır (49).

Türk Neonatoloji Derneği Önerisi: Solunum desteği devam eden, ekokardiyografide HAPDA saptanan bebeklerde medikal tedaviye yanıtızlık (genellikle 2. kürden sonra) ya da kontrendikasyon durumlarında CL düşülmelidir.

Sonuç

Erken ve profilaktik tedavi PVK/İVK ve PK'yı, ardışık farmakolojik tedavi ve CL gereksinimini azaltır. Ancak, yaşayan bebeklerde prognoz üzerinde olumlu etkisi gösterilememiş ve yaygın kabul görmemiştir. Erken profilaktik tedavi sadece yetersiz duktal konstriksiyonu olan pretermlere hedeflenirse en yüksek yarar, en düşük risk sağlanabilir. Son yıllarda, <29 haftalık prema-

Tablo 7. Türk Neonatoloji Derneği prematüre patent duktus arteriozusunda kanıta dayalı yaklaşım önerileri**Hemodinamik anlamlı PDA-Tanı**

1.Ekokardiyografi	Hedefe yönelik neonatal ekokardiyografi ve klinik bulgu varlığı Duktus çapı $\geq 1,4$ mm/kg, La: Ao $>1,4$ Duktal şantın yönü ve akım hızı Pulse Doppler akım paterni Duktal şant akımının diğer bulguları
2. Biyobelirleyiciler	NtP-pBNP >1 000 ilk 48 saatten sonra Tedavi kararı: Klinik ve EKO bulguları ile izlem; tekrarlayan ölçümler

Hemodinamik anlamlı PDA-Tedavi

Sıvı kısıtlaması	İlk 72 saat: En fazla 110- 130 mL/kg, sonraki günler: En fazla 170 ml/kg
Destek tedavi	Uygun nötral çevre, diüretik: Furosemid'den kaçınmalı

Farmakolojik tedavi

İbuprofen	İlk tercih İlk 48 saat: İV tedavi, 48 saatten sonra: oral tedavi (İV kadar etkili)
İndometazin	Profilaktik tedavi önerilmez Devamlı infüzyon, bolus infüzyona tercih edilir Gerekirse tekrarlanır (En fazla 2 doz, fazla dozda PVL riski)
Parasetamol	Rutin kullanım önerilmez. Uzun dönem güvenilirlik? İV yol, ibuprofen ya da indometazin tedavisi kontrendike ise
Cerrahi yaklaşım	Profilaktik cerrahi önerilmez İki kür farmakoterapi sonrası HAPDA kapanmazsa
Girişimsel yaklaşım	VATS cerrahi ligasyona göre daha az invazif Transkateter uygulama her hastada önerilmez

EKO: ekokardiyografi; HAPDA: hemodinamik anlamlı PDA; PDA: patent duktus arteriozus; PVL: periventriküler lökomalazi; VATS: video-assisted torakoskopi cerrahi

türelere ekokardiyografi yapılarak erken hedeflenmiş bireysel yaklaşım önerilmektedir (19, 21, 24). Amerikan Pediatri Akademisi'nin 2016 PDA bildirisinde, bir merkezin İKK ya/ya da ciddi PK oranları yüksekse, yüksek riskli bebeklere (<29 hafta), profilaktik indometazin/ibuprofen verilebileceğini belirtilmektedir (50).

Yirmi sekiz hafta altı ya da 1 000 g altında bebeklerde PDA taraması için genel olarak ilk 72 saatte ekokardiyografik inceleme önerilir. Yirmi sekiz hafta altı ya da 1 000 g altında, RDS nedeniyle ventilatörde olan yüksek riske sahip bebeklerde PDA'nın erken tanı ve tedavisinin özellikle pulmoner kanama ve mortalite üzerinde olumlu etkisi olabilir. Bu nedenle, RDS nedeniyle ventilatörde olan yüksek riske sahip bebeklerde ilk 24-72

saatte ekokardiyografik incelemesinin yapılması hemodinamik anlamlı PDA'nın erken tedavisi açısından bir seçenektir. Yirmi sekiz hafta ya/ya da 1 000 g üstünde olan ventilatördeki bebeklerde klinik ve respiratuvar bulgular duktal şantı düşündüğünde ekokardiyografik inceleme önerilir. Klinik ve EKO bulguları hemodinamik anlamlı PDA'yı destekler ise tedavi başlanır.

Ülkemizde ilk tedavi seçeneği ibuprofendir. İbuprofen 10mg/kg-5mg/kg-5mg/kg olarak 3 doz şeklinde kullanılır. İbuprofen ilk 48 saatte İV kullanılır. Semptomatik PDA'yı 48 saatten sonra tedavi etmek gerekirse ve bebek beslenmeyi tolere ediyorsa oral tedavi kullanılmalıdır. İdeal koşul, ikinci doz medikal tedaviden önce ekokardiyografinin tekrarlanmasıdır. Duktus çapı <1,5 mm ise

ardışık dozların verilmesine gerek olmadığını gösteren kanıtlar vardı. İki kür farmakoterapi sonrası klinik bulguların devam ettiği PDA'lı bebeklerde cerrahi tedavi düşünülmelidir. Profilaktik cerrahi tedavi önerilmez

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Mali Destek: Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Evans N. Preterm patent ductus arteriosus: A continuing conundrum for the neonatologist. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015; 20: 272-7.
2. Philips JB, Garcia-Pratz JA, Fulton DR, Kim MS. <http://www.uptodate.com/contents/>. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants.
3. Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics* 2010; 125: 1020-30.
4. Coceani F, Baragatti B. Mechanisms for ductus arteriosus closure. *Semin Perinatol* 2012; 36: 92-7.
5. Weiss H, Cooper B, Brook M, et al. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. *J Pediatr* 1995; 127: 466-71.
6. Moore P, Brook MM. Patent Ductus Arteriosus and aorticopulmonary window. In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, (eds). *Moss and Adams' Heart Disease*. 8. Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer- Lipincott Williams & Wilkins, 2013. p.722- 45.
7. Weinberg JG, Evans FJ, Burns KM, Pearson GD, Kaltman JR. Surgical ligation of patent ductus arteriosus in premature infants: trends and practice variation. *Cardiol Young* 2015; 23: 1-8.
8. Clyman RI, Ballard PL, Sniderman S. Prenatal administration of betamethasone for prevention of patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1981; 98: 123-6.
9. Park HW, Choi YS, Kim KS, Kim SN. Chorioamnionitis and patent ductus arteriosus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 16; 10: 0138114.
10. Kim ES, Kim EK, Choi CW, Kim HS, Kim BI, Choi JH. Intrauterine inflammation as a risk factor for persistent ductus arteriosus patency after cyclooxygenase inhibition in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2010; 157: 745-50.
11. Barefield ES, Dwyer MD, Cassady G. Association of patent ductus arteriosus and phototherapy in infants weighing less than 1000 grams. *J Perinatol* 1993; 13: 376-80.
12. Surmeli-Onay O, Yurdakok M, Karagoz T, et al. A new approach to an old hypothesis; phototherapy does not affect ductal patency via PGE2 and PGI2. *Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28: 16-22.
13. Stonestreet BS, Bell EF, Warburton D, Oh W. Renal response in low-birth-weight neonates. Results of prolonged intake of two different amounts of fluid and sodium. *Am J Dis Child* 1983; 137: 215-9.
14. 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. *J Pediatr* 2007; 151: 424- 8.
15. Bhandari V, Zhou G, Bizzarro MJ, et al. Genetic contribution to patent ductus arteriosus in the premature newborn. *Pediatrics* 2009; 123: 669-73.
16. Capozzi G, Santoro G. Patent ductus arteriosus: pathophysiology, hemodynamic effects and clinical complications. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 15-6.
17. Vick GW 3rd, Satterwhite C, Cassady G, et al. Radionuclide angiography in the evaluation of ductal shunts in preterm infants. *J Pediatr* 1982; 101: 264.
18. Jain A, Shah PS. Diagnosis, evaluation, and management of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 863-72.
19. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr* 2000; 137: 68.
20. 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. *Pediatrics* 1999; 104: 1345-50.
21. Rozé JC, Cambonie G, Marchand-Martin L, & Hemodynamic EPIPAGE 2 Study Group. Association between early screening for Patent Ductus Arteriosus and in-hospital mortality among extremely preterm infants. *JAMA* 2015; 313: 2441-8.
22. Chock VY, Pun R, Oza A, et al. Predictors of bronchopulmonary dysplasia or death in premature infants with a patent ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2014; 75: 570-5.
23. Evans N, Moorcraft J. Effect of patency of the ductus arteriosus on blood pressure in very preterm infants. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1169-73.
24. Writing group of American Society of Echocardiography in collaboration with the European Association of Echocardiography and the Association for European Pediatric Cardiologists. Targeted neonatal echocardiography in the neonatal intensive care unit: practice guidelines and recommendations for training. *Eur J Echocardiography* 2011; 12: 715-36.
25. Su BH, Watanabe T, Shimizu M, Yanagisawa M. Echocardiographic assessment of patent ductus arteriosus shunt flow pattern in premature infants. *Arch Dis Child* 1997; 77: F36-40.
26. Groves AM, Kuschel CA, Knight DB, Skinner JR. Does retrograde diastolic flow in the descending aorta signify

- impaired systemic perfusion in preterm infants? *Pediatr Res* 2008; 63: 89-94.
27. Broadhouse KM, Price AN, Druigel H, Cox AJ, Finnemore AE. Assessment of PDA shunt and systemic blood flow in newborns using cardiac MRI. *NMR Biomed* 2013; 26: 1135-41.
 28. Weiss DM, Kaiser JR, Swearingen C, Malik S, Sachdeva R. Association of antegrade pulmonary artery diastolic velocity with spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in extremely low-birth-weight infants. *Am J Perinatol* 2015; 32: 1217-24.
 29. Zonnenberg I, de Waal K. The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials: a systematic literature review. *Acta Paediatr* 2012; 101: 247-51.
 30. Evans N. Diagnosis of the preterm patent ductus arteriosus: Clinical signs, biomarkers, or ultrasound? *Semin Perinatol* 2012; 36: 114-22.
 31. Kulkarni M, Gokulakrishnan G, Price J, et al. Diagnosing significant PDA using natriuretic peptides in preterm neonates: a systematic review. *Pediatrics* 2015; 135: e510-25.
 32. Alderliesten T, Lemmers PM, Baerts W, Groenendaal F, van Bel F. Perfusion index in preterm infants during the first 3 days of life. *Neonatology* 2015; 107: 258-65.
 33. Kluckow M, Jeffery M, Gill A, Evans N. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99: F99.
 34. Rajadura VS. Current controversies in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Indian Pediatr* 2014; 51: 289-94.
 35. Ibrahim TK, Abdulhaum AA, Chandran Souvik M, et al. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants-Where do we stand? *Congenit Heart Dis* 2013; 8: 500-12.
 36. Sellmer A, Bjerre JV, Schmidt MR, et al. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98: F505-10.
 37. Bell EF, Acaregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD000503.
 38. Clyman R, Wickremasinghe A, Jhaveri N, et al. Enteral feeding during indomethacin and ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 2013; 163: 406-11.
 39. Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol* 2001; 6: 63-73.
 40. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely low birth weight infants. *N Engl J Med* 2001; 344: 1966-72.
 41. Ohlsson A, Walla R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 18: CD003481.
 42. Kluckow MR, Jeffery M, Gill A, Evans N. A randomised placebo controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child* 2014; F99- F104.
 43. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD000174.
 44. Gokmen T, Erdeve O, AltugN, 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: 549-54.
 45. Hirt D, Van Overmeire B, Treluyer JM, 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: 629-36.
 46. Dani C, Vangi V, Bertini G, et al. High-dose ibuprofen for patent ductus arteriosus in extremely preterm infants. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: 590-6.
 47. Oncel MY, Yurttutan S, Erdeve O, 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: 510-4.
 48. 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; CD00618160
 49. Kenny D, Morgan GJ, Bentham JR, 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: 534-40.
 50. Benitz WE, Committee on fetus and newborn. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants *Pediatrics* 2016; 137: 1-6.