

T1674



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

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

PREMATÜRELERDE PATENT DUKTUS
ARTERİOZUSUN TEDAVİSİNDE İNDOMETASİN VE
İBUPROFENİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

T1674/1-1

Dr. Hayriye DALOĞLU

ANTALYA, 2004



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

PREMATÜRELERDE PATENT DUKTUS
ARTERİOZUSUN TEDAVİSİNDE İNDOMETASİN VE
İBUPROFENİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hayriye DALOĞLU

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Halil ERTUĞ

"Kaynakça Gösterilerek Tezinden Yararlanılabilir "

ANTALYA, 2004

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Halil Ertuğ'a, Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Akif Yeşilipek'e, Yrd. Doç. Dr. Fırat Kardelen, Doç. Dr. Gayaz Akçurin, Yrd. Doç. Dr. Aşkın Gura ve Prof. Dr. Nihal Oygür'e, istatistiksel çalışmalarda yardımcı olan Dr. Yeşim Şenol'a, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma ve her konuda desteğini hep hissettiğim Yrd. Doç. Dr. Sevtap Velipaşaoğlu'na, beni hiç yalnız bırakmayan eşime ve aileme, varlığı ile her şeyi güzelleştiren oğluma teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1 - 2
2. GENEL BİLGİLER	3 - 20
2 1 Fetal Dolaşım	3
2 2 Duktus arteriozusun Doğum Sonrası Kapanması	6
2 3 Prematurelerde PDA Sorunu	11
2 4 Tanı	14
2 5 PDA Sıklığı	15
2 6 Tedavi	16
3. GEREÇ ve YÖNTEM	21-23
3 1 Hastalar ve Tedavi Şemaları	21
3 2 Diğer Tedaviler ve İzlem	22
3 3 İstatistiksel Değerlendirme	23
4. BULGULAR	24-33
4 1 Hastaların Özellikleri	24
4 2 Tedavinin Etkinliği	28
4 3 Yan Etkiler	30
5. TARTIŞMA	34-40
SONUÇ	41
ÖZET	42-43
KAYNAKLAR	44-54

SİMGELER ve KISALTMALAR

PDA: Patent Duktus Arteriozus

PGE₂: Prostaglandin E₂

PO₂: Parsiyel Oksijen Basıncı

NO: Nitröz Oksit

RDS: Respiratuar Distres Sendromu

KAH: Kronik Akciğer Hastalığı

COX: Siklooksijenaz

GFR: Glomerular Filtrasyon Hızı

NEK: Nekrotizan Enterokolit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

- Şekil 4.1. Çalışmaya alınan ve çalışma dışında tutulan hastaların dökümü 25
- Şekil 4.2. İndometasin ve ibuprofen verilen hastaların, tedavi sonrası idrar çıkışlarının karşılaştırılması 31

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
Çizelge 2.1. Gestasyonel yaşlara göre PDA insidansı	15
Çizelge 4.1. Çalışmaya alınana hastaların bazı özelliklerinin ortalama değerleri	26
Çizelge 4.2. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri	27
Çizelge 4.3. İndometasin ve ibuprofen alan hastalarda tedavi etkinliklerinin karşılaştırılması	28
Çizelge 4.4. PDA'ya yönelik medikal tedavi sonrasında duktusu kapanan ve kapanmayan hastaların özellikleri	30
Çizelge 4.5. İndometasin ve ibuprofen grubundaki hastaların, tedavi öncesi ve sonrasındaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	31
Çizelge 4.6. İndometasin ve ibuprofen grubundaki hastaların doğum ağırlığına ulaşım, solunum desteğine ihtiyaç duydukları süre, tam enteral beslenmeye geçiş süreleri ve hastanede yatış süreleri açısından karşılaştırılması	32
Çizelge 4.7. İndometasin ve ibuprofen verilen hastaların gelişen komplikasyonlar açısından karşılaştırılması	33

1. GİRİŞ

Duktus arteriozus, normalde bütün memeli fetüslerinde bulunan, ana pulmoner arteri inen aortaya bağlayan, başlıca fonksiyonu iki ventikülün de iş yükünü azaltmak olan geniş bir kanaldır (1) Doğum sonrası fonksiyonel kapanma term infantlarda yaşamın ilk 72 saati içinde gerçekleşirken; preterm infantlarda daha uzun zaman alabilmektedir (2-5).

Patent duktus arteriozus (PDA) özellikle premature bebeklerin yaşama şansının giderek artmasının da katkısı ile yenidoğan döneminde karşılaşılan en sık doğumsal kalp hastalığını oluşturmaktadır Patent duktus arteriozusun insidansı ve hemodinamik önemi gestasyon haftası küçüldükçe artmakta ve bunda da en çok respiratuar distress sendromunun varlığı suçlanmaktadır(6) Doğum ağırlığı 500-1500 gram olan pretermilerin %31'inde duktus arteriozus açıklığının devam ettiği bildirilmiştir (7) Ekokardiyografik bulgular, PDA'nın saptanmasında en duyarlı ve en yüksek tanısal doğruluğa sahip kriterler olarak kabul görmektedir(8)

Duktus arteriozustan olan soldan-sağa şant; intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi ve ölüm riskini arttırabilmektedir (9,10) 1970'li yılların başında preterm bebeklerde PDA cerrahi olarak kapatılmaya başlanmış ve yaşamın ilk haftasında yapılan duktus ligasyonu ile kronik akciğer hastalığı insidansında bir değişiklik olmaksızın, entübasyon süresinin kısaldığı ve hastanede yatış maliyetinin azaldığı bildirilmiştir(11,9) Bu çalışma duktusun erken kapatılması için ortak bir gerekçe olarak değerlendirilmiş, ancak cerrahi uygulama bir çok infant için mümkün olmamıştır(6)

Intravenöz indometazin, ilk olarak 1976'da Friedman ve arkadaşları(12) tarafından, PDA tedavisinde cerrahi ligasyona alternatif olabilecek bir seçenek olarak sunulduğundan beri, patent duktus arteriozusun standart farmakolojik tedavisinde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda etkinliği %66-80 arasında bildirilmektedir(10,13-16) Başta

serebral, renal ve intestinal olmak üzere, diğer damar yataklarında da yaptığı vazokonstrüksiyon; serebral kan volümü ve oksijen içeriğinde azalmaya, oligüri ve geçici renal yetmezliğe, nekrotizan enterokolit, izole barsak perforasyonu ve gastrointestinal kanamaya neden olabilmektedir (10,17-20), Bu indometazine bağlı komplikasyonlar ilacın kullanımını sınırlamakta ve bir çok araştırmacıyı daha güvenli farmakolojik yöntemler aramaya yönlendirmektedir Diğer non-steroid antienflamatuar ilaçlardan mefenamik asit yan etkileri, aspirin ise PDA'yı kapatmadaki etkinliğinin düşük olması nedeni ile rutin kullanıma girememiştir (21,22).

Bir diğer propionik asit türevi non-selektif siklooksijenaz inhibitörü olan İbuprofenin, indometasin kadar etkin olması ve daha az yan etkiye sahip olduğunun gösterilmesinin ardından, yurt dışı kaynaklarda ibuprofenin PDA tedavisinde kullanımı ile ilgili yapılan araştırma sayısı son yıllarda giderek artmaktadır

Çalışmamız, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde PDA tedavisinde indometasin ve ibuprofenin etkinliğinin ve yan etkilerinin karşılaştırılmasını amaçlamaktadır PDA tedavisinde parenteral indometasin ve parenteral ibuprofenin karşılaştırıldığı ülkemizde yapılan ilk prospektif çalışma olma niteliğindedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Fetal Dolaşım

Fetüste sistemik dolaşım, oksijenlenmenin farklı yerlerde yapılmasına bağlı olarak, postnatal dönemden çok farklı şekilde gerçekleşmektedir. Oksijen alışverişinin plasentada yapıldığı göz önünde bulundurulduğunda; görece daha fazla oksijen içeren kanın metabolik açıdan aktif bölgelere (kalp ve beyin gibi) ve oksijenden fakir olan kanın plasentaya gönderilebilmesi için santral şantlar ve tercihli akım paternleri bulunmaktadır. Şantlar; venöz sistem(duktus venozus), kalp (foramen ovale) ve arteriyel sistemde (duktus arteriozus) yer almakta ve bu amaca en etkin şekilde hizmet etmektedirler. Doğum ile birlikte, bu şantlar devre dışı kalmakta ve en fazla birkaç gün içinde matur postnatal sistemik dolaşım gerçek anlamda gelişmektedir(23)

Santral şantların varlığı, fetal dolaşımında oksijenin en uygun şekilde kullanılabilmesini sağlamaktadır. Fetal ventriküller aslında doğumdan sonraki fonksiyonlarını görmektedirler: sağ ventrikül duktus arteriozus ve inen aorta aracılığı ile kanı oksijenlenmek amacı ile plasentaya gönderirken; sol ventrikül çıkan aorta aracılığı ile kalp ve beynin kanlanmasını sağlamaktadır. Ventriküllerin görevlerini tam olarak yapabilmesi için; en az satüre kanın sağ ventriküle ve en satüre kanın da sol ventriküle dönmesi gerekmektedir. Bu noktada venöz şant (duktus venozus) devreye girmektedir(24).

2.1.1.Duktus arteriozusun anatomisi

Duktus arteriozus, normalde bütün memeli fetüslerinde bulunan sol altıncı aortik arkın distal kısmından köken alan ve ana pulmoner arteri inen aortanın, sol subkalvian arterin çıkış noktasının 5-10 mm distaline bağlayan geniş bir kanaldır (1). Sağ ve sol pulmoner arterler, ana pulmoner arter ve duktus arteriozusun birleşim yerinden çıkmakta ve çoğunlukla, sol pulmoner arter ve sol subklavian artere katılacak şekilde

solda yer almaktadır. Fetal yaşam boyunca, duktus kısa tubuler şeklini korumakta ve çapı, termde inen aortaya (10 mm) eşit olacak şekilde gestasyon haftası ile birlikte artmaktadır (6). Doğumdan sonra gelişen kapanmayla ilişkili fizyolojik olaylar sırasında, duktusun hem şekli, hem de boyutu değişmektedir.

Duktus arteriozusun duvarı, pulmoner arter ve aorta gibi komşu yapılarıdaki ile benzer kalınlıkta olup, uç tabakadan -intima, media ve adventisya- oluşmaktadır. Bununla birlikte, gerçek arterlerde media tabakası çepeçevre elastik fibrillerden oluşurken, duktus arteriozusun bu tabakası; içte longitudinal ve dışta ise çoğu sirküler yerleşim gösteren düz kas liflerinden oluşmaktadır(24). Ayrıca, duktus arteriozusun intimal tabakası diğer arterlerinkinden daha kalındır ve yoğun şekilde mukoid madde içermektedir. Subendotelyal bölgede ise ince duvarlı damarlar yer almaktadır(1).

2.1.2 Fetal duktus arteriozusun fonksiyonu

Fetal duktus arteriozusun başlıca fonksiyonu, her iki ventrikülün iş yükünü azaltmaktır. Fetüs, sağ ventrikül atım hacmini, gaz değişimi için inen aorta yoluyla plasentaya göndererek bir anlamda enerjiden tasarruf etmektedir. Böylece, sağ ventrikülün yüksek bir basınca karşı kanı akciğerlere pompalamasına ve aşırı ard yük nedeni ile çok çalışmasına gerek kalmamaktadır. Eğer fetüs, sağ atriumdaki tüm kanı doğrudan sol atriuma göndererek enerjisini tasarruf etmeye çalışsaydı, sağ ventrikül yeterince gelişemeyecek ve sol ventrikül aşırı önyükle daha çok çalışmak zorunda kalacaktı(25).

Fetüste akciğerlerin vasküler rezistansı çok yüksek olduğu için kalp debisinin %10'unundan daha azı akciğerlere yönelmektedir. Fetal duktus arteriozus çapının ana pulmoner arter ve inen aortaya eşit olması sayesinde, sistemik dolaşımın %55-60'ı duktus arteriozus aracılığı ile sağdan-sola geçmektedir. Doğumdan sonra alınan ilk nefeslerle akciğerler şişmekte ve pulmoner damar yatağındaki direnç düşmektedir. Bununla birlikte duktus kasılmakta ve sağ ventrikülden pulmoner artere doğru kan

akımı hızla artmaktadır. Fonksiyonel kapanma tamamlanana ve pulmoner direnç sistemik direncin altına düşene kadar duktus aracılığı ile pulmoner arterlerden aortaya bir miktar sağdan-sola şant devam etmektedir(24).

Duktusun doğum sonrası açık kaldığı durumda, pulmoner direncin sistemik direncin altına düşmesi ile aortadan pulmoner artere belirgin bir soldan-sağa akım oluşmaktadır. Pulmoner direncin normal olduğu koşullarda, duktustan soldan-sağa akım sistol ve diastol boyunca devam etmektedir. Normalde doğumdan sonraki dolaşımda, tam olarak sature olmuş aortik kan, duktus aracılığı ile sistemik venöz dolaşım ile karışmaktadır. Bu karışmış kan akciğerlerden geçerek sol atrium, sol ventrikül ve aortaya geçmektedir. Bu durumda, sol atrium ve sol ventriküle ek bir volüm yükü oluşmaktadır. Sonuçta sol ventrikül stroke volümünde soldan-sağa şantın miktarı ile orantılı bir artış olmaktadır. Volüm yükü çok fazla ve pulmoner arter direnci çok yüksek değilse; sağ ventriküle ek bir volüm ya da basınç yükü gelmemektedir. Soldan-sağa akım sol atrium ve ventrikülde genişlemeye neden olmaktadır. Ayrıca artan iş yüküne bağlı olarak da sol ventrikül hipertrofisi gelişmektedir. Artan sol ventrikül stroke volümü ve diastol boyunca devam eden aortadan pulmoner artere kaçış geniş nabız basıncı ile sonuçlanmaktadır. Nabız basıncındaki bu artış, duktustan geçen kan miktarı ile orantılıdır.

Patent duktus arteriozus varlığında, soldan-sağa şantın miktarı ile doğru orantılı olarak, hastanın dolaşım volümünde belirgin bir artış olmaktadır. Bu artan volüm pulmoner dolaşımda yer almakta, sistemik dolaşım volümü ise ya değişmemekte ya da hafifçe azalmaktadır. Bu durum, akciğerlerin dolması ve yine şantın miktarına bağlı olarak kompliansta azalma ile sonuçlanmaktadır. Pulmoner dolaşımdaki bu artış, patent duktus arteriozusa bağlı semptomların hemen hepsinden sorumludur. Pulmoner damar yatağının artan kan akımına tepkisini önceden kestirmek mümkün değildir. Akımın çok arttığı durumlarda, pulmoner direncin bir miktar artırılması ile pulmoner dolaşım artışının önüne geçilmektedir.

Soldan-sağa duktal şantın miktarı; duktus arteriozusun genişliği, şekli, sistemik basınçlar ve en önemlisi de pulmoner dirence bağlı olarak değişmektedir.

Duktus her iki taraf için eşit bir vasküler basınç oluşturacak şekilde doğum öncesi dönemde en geniş durumda bulunur. Önceleri intrauterin dönemdeki duktus arteriozus açıklığı pasif bir olay olarak düşünülmekte iken günümüzde, hemodinamik etkenlerin yanı sıra kimyasal ve nöronal uyarıların etki gösterdiği aktif bir yapı olduğu ve intrauterin duktus açıklığının devamında lokal olarak üretilen PGE₂ (Prostaglandin E₂)'nin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (6)

Fetüsün görece daha az oksijen içeren bir ortamda bulunması ve dolaşımda yüksek konsantrasyonda prostaglandinler olması sayesinde, duktus arteriozus prenatal dönem boyunca açık kalabilmektedir(24). Prostaglandinlerin metabolize edildiği akciğerlerin, fetal dolaşımda çok sınırlı şekilde yer alması ve plasentada bol miktarda prostaglandin üretilmesi sayesinde prenatal dönemde prostaglandin düzeyi sürekli yüksek tutulabilmektedir(26). Doğum ile birlikte plasentanın ayrılması ve akciğerlerin havalanması, hem üretim kaynağının uzaklaşmasına hem de prostaglandinlerin en çok metabolize edildiği organ olan akciğerlerin uyarılmasına neden olmaktadır(24). Bunun yanısıra, akciğerlerin havalanması kandaki oksijen basıncını da arttırmaktadır. Artan oksijen ve azalan prostaglandinlerin ortak etkisi ile duktus duvarındaki kasların kasılmasının ardından, duktus lümeni oblitere olmaktadır(1)

2.2. Duktus Arteriosusun Doğum Sonrası Kapanması

Duktus ilk olarak M.S ikinci yüzyılda tanımlanmış olmasına rağmen, fonksiyonu ancak 1628'de Sir William Harvey'nin dolaşımı tanımlamasından sonra anlaşılabilmiştir. 1856'da Virchow, doğumdan sonra düz kasların kasılması ile duktusun kısılması ve kan geçişine kapanması gerektiğini öne sürmüştür. Duktus açıklığının devam etmesi ve bu duruma özel üfürüm 1898'de Gibson tarafından tarif edilmiştir. O dönemlerde, kapanmanın iki aşamada gerçekleştiği fark edilmiştir, bunlar;

doğumdan hemen sonra ortaya çıkan fonksiyonel konstrüksiyon ve bunu izleyen birkaç hafta içinde gerçekleşen anatomik obliterasyon Tavşan ya da domuz gibi bazı hayvanlarda olduğundan farklı olarak, insanlarda duktus doğumdan hemen sonra kapanmamakta ve sağ-sol şant birkaç saat devam etmektedir. Daha sonra pulmoner vasküler resistansın düşmesi ile birlikte akım yönü değişmekte ve fonksiyonel kapanma tamamlanıncaya kadar şant soldan-sağa olmaktadır (25)

Matür duktus, belirgin intima nedeni ile dar bir lümen ve mediadaki spiral yerleşimli kas lifcikleri nedeni ile kalın bir muskuler tabakaya sahip olduğu için; kontraksiyon hem lümen de daralma hem de duktal kısalmaya neden olmaktadır(25). Medial muskuler tabaka kas hücreleri arasında çok sayıda mukoid gölcükler içerdiği için gevşek yapıdadır. Media ve intima tabakası arasındaki elastik lamina dışında, çok az miktarda elastik doku içermektedir. İntimal yastıkçıkları oluşturmak üzere elastik lamina ayrılmakta ve mukoid madde, düz kas ve elastik lifler intimaya doğru girmektedir. Bu intimal yastıkçıklar muskuler kontraksiyon sırasında lümenin kapanmasını kolaylaştırmaktadır(27). Kan akımının kesilmesi intima ve media tabakalarında nekroz gelişimine neden olmakta ve daha sonra organizasyon ve fibrozis ile devam eden süreç sonunda doğumdan sonraki 2-3 haftada kalıcı kapanma gerçekleşmektedir(25)

Konstrüksiyon sürecinde artan kan akım hızının yarattığı türbülansa bağlı duyulan ufurümün, miadında doğmuş sağlıklı yenidoğanların üçte-birinde yaşamın ilk 10 saati içinde kaybolduğu gözlenmiştir. Kandaki oksijen saturasyonu ölçülerek yapılan bir çalışma ile, miadında doğan bebeklerde fonksiyonel duktal kapanmanın yaşamın ilk 12-15 saati içinde tamamlandığı gösterilmiştir(25). Ekokardiyografi kullanılarak yapılan çalışmalara göre, fonksiyonel kapanma term infantlarda yaşamın ilk 72 saati içinde gerçekleşirken; preterm infantlarda daha uzun zaman alabilmektedir (2-5). Duktal kapanma; 36 gestasyon haftasından sonra doğan bebeklerin %42'sinde ilk 24 saat içinde, %90'ında ise ilk 48 saat içinde gerçekleşmektedir(2). Respiratuar distresi olmayan pretermelerde

duktusun %90 olasılıkla, postnatal 60 saat içinde kapanacağı bildirilmiştir(28).

Düz kasların intimaya göçü, anatomik kapanmadaki anahtar süreci oluşturmaktadır. Extrasellüler matrix ve elastik laminadaki değişiklikler bu süreci kolaylaştırmaktadır. Düz kas hücrelerinin sentezlediği laminin ve fibronektin ekstrasellüler matrikse hücre adhezyonunu azaltarak düz kas hücrelerinin göçünü arttırmaktadır. Fibronektin, laminin ve kollagen gibi glikoproteinler ve hyalüronik asit, kondroitin sülfat, heparan sülfat gibi glikozaminoglikanların üretimi açısından kuzularda duktus, aorta ve pulmoner arterler karşılaştırılmış ve gebeliğin ileri evrelerinde duktusta bol miktarda fibronektin, hyalüronik asit, heparan sülfat, kondroitin sülfat sentezlendiği gösterilmiştir. Bu maddeler, gebeliğin geç dönemlerindeki duktusta olduğu gibi, yeniden yapılanmaya (remodeling) giden organlar için önem taşımaktadır(25).

2.2.1. Duktus arteriozusun fonksiyonel kapanmasının düzenlenmesi

Duktusun açık kalması; doğumdan sonraki duktusun kapanmasını sağlayan vasküler basınçtaki değişikliklere ve hemodinamik faktörlere bağlıdır ancak daha sonra yapılan çalışmalarla duktal kapanmanın vasküler basınç değişikliklerinin ortaya çıkmasından çok önce başladığı gösterildi. Günümüzde, doğumdan sonra kanda artan oksijenin duktal kapanmadan sorumlu tutulan ana faktör olduğuna inanılmaktadır(25).

Oksijenin duktusun kapanmasından sorumlu ajan olduğu -ilk olarak Kennedy ve Clark (1942) olmak üzere- bir çok araştırmacı tarafından gösterilmiş olmakla birlikte; oksijenin bu etkisinin biyokimyasal temeli halen tam olarak açıklanamamıştır(25). Nöronal ve hormonal faktörler, fizyolojik koşullarda duktusun kapanmasını kolaylaştırıyor gibi görünse de, oksijenin neden olduğu damarsal kapanmaya aracılık etmemektedirler. Vasküler düz kas hücrelerinin plazma membranında bulunan bir sitokrom P450 hemoproteininin, duktustaki oksijene bağlı olaylar zincirinde reseptör olarak görev aldığı düşünülmektedir (29,30). Oksijenin yarattığı membran depolarizasyonu düz kaslardaki intrasellüler kalsiyum miktarını

arttırmaktadır. Sonuçta potent bir vazokonstrüktör olan endotelin-1 sentezlenmektedir (31)

Duktusta aynı zamanda oksijene karşı etki gösteren vazodilatatörler de üretilmektedir. Doğum sonrası parsiyel oksijen basıncındaki (PO_2) artış, muskuler media ve adventitia tabakasından PGE_2 salınmasına neden olmaktadır. Duktusun PGE_2 üretiminin oksijen metabolitleri tarafından uyarılıyor olabileceğini düşündüren kanıtlar da mevcuttur. Nitrik oksit (NO) benzeri bir vazodilatatör de doğumdan sonra duktusta üretilmektedir. Böylece, doğumda duktusun kapanması, genişletici ve kasıcı faktörlerin etkilediği bir denge süreci sonucunda gerçekleşmektedir(32).

Oksijen, terme yakın duktuslarda, immatür olanlara kıyasla daha fazla konstrüktör etki göstermektedir. Oksijenin matur duktus arteriozusta daha etkili olması, aynı bölgede üretilen vazodilatörlere olan duyarlılıktaki gelişimsel farklılığa bağlanmaktadır. Preterm hayvanlardan elde edilen izole duktus, terme yakın hayvanlarla kıyaslandığında, PGE_2 ve NO'in genişletici etkisine çok daha fazla duyarlıdır. Duktusun, vazodilatatör etkili PGE_2 ve NO'ya daha fazla duyarlı olmasının yanı sıra, immatür fetüslerin (gestasyon süresinin üçte ikisinden küçük) kontraktıl kapasiteleri de ciddi anlamda düşüktür. Bu faktörler olasılıkla preterm infantlarda patent duktus arteriozus insidansındaki artıştan sorumludur (33)

İndometazin, ibuprofen ve mefenamik asit gibi prostaglandin sentez inhibitörlerinin duktusun kapanmasını sağlamakta etkin oldukları bir çok çalışmada kanıtlanmıştır. Duktusun bölgesel olarak üretilen PGE_2 'ye olan duyarlılığını etkileyen faktörler henüz bilinmemektedir. Fetüsteki artmış kortizol düzeylerinin duktusun PGE_2 'ye olan duyarlılığı azalttığı saptanmıştır (35). Prenatal kortikosteroid uygulamasının, hem insan hem de hayvanlarda, prematüreldeki PDA insidansında belirgin bir azalma sağladığını düşündüren bulgular vardır(34-36).

Sağlıklı miad hayvanlarda doğumdan sonraki PGE_2 'ye yanıtızlık, bir kez konstrükte olmuş duktusun yeniden açılmasını engellemektedir. Duktus arteriozusun PGE_2 'ye yanıtının kaybolması doğrudan duktusun

daha önceki konstrüksiyonunun derecesine bağlıdır; çünkü konstrüksiyon ile luminal kan akımı kesilmekte ve damarın iç duvarında iskemi gelişmektedir. Bu kalıcı duktal kapanmanın ilk basamağı gibi görünmektedir. Miadında doğan bebeklerin tersine, prematurelerde PGE₂ ve NO'nun duktus üzerindeki genişletici etkisi, tam olarak kapandıktan sonra bile devam etmektedir. Bunun sonucu olarak da, prematurelerde ister spontan ister indometazine bağlı kapanmış olsun; duktus yeniden açılıp soldan-sağa geçiş tekrar başlayabilmektedir (37). Yeniden açılan duktus arteriozus insidansı gestasyonel yaş ile ters orantılıdır; 26 haftadan önce doğan bebeklerin %33'ünde duktusun bir kez kapandıktan sonra yeniden açıldığı, bu oranın 26 haftadan daha büyük gestasyonel yaşa sahip olanlarda ise sadece %5 olduğu ekokardiyografik olarak gösterilmiştir(38). İlk kapanma sonrası duktusun yeniden açılması çoğu zaman PGE₂'nin endojen etkisine bağlı olarak gelişmektedir. Sonuçta, açılan duktusların %70'i ikinci kür indometazin ile yeniden kapanabilmektedir(1)

İmmatür bebeklerde, duktus arteriozusun konstrükte olduktan sonra PGE₂'ye yanıtının sürmesini sağlayan faktörler bilinmemektedir. Terme yakın duktus arteriozusedaki oksijen tüketimi, diğer vasküler düz kas hücrelerindekiinden daha fazladır. Bunun tersine premature duktusun oksijen tüketimi, terme yakın hayvanlarınkı ile kıyaslandığında daha az gibi görünmektedir. Bu durum, immatür fetus ve yenidoğanlarda dolaşımdaki tiroid hormon düzeylerinin daha düşük düzeylerde olmasına bağlı olabilir. Preterm duktus arteriozusta oksijen tüketimi az olduğundan, preterm damarlar konstrüksiyon sonrası gelişen iskemik hasarlanmaya daha dirençli olabilirler. Düşük tiroid hormon düzeylerine sahip premature infantlarda, yüksek hormon düzeylerine sahip olanlara oranla PDA insidansının daha yüksek olması bu hipotez ile uyumlu olarak değerlendirilebilir. (1)

Term bebeklerde duktus arteriozusun bir kez konstrükte olması ile hızla gelişen histolojik değişiklikler damar lümeninin kapanmasına neden olur ve kanalın daha sonra tekrar açılmasını engeller.

2.3. Prematürelerde Patent Duktus Arteriozus Sorunu

Prematüre bebeklerde duktusun kapanması çoğu zaman gecikmekte ve PDA sıklığı, Respiratuar Distres Sendromu (RDS) varlığı ve gestasyonel yaşın küçülmesi ile artmaktadır(8). Reller ve arkadaşları (5), RDS'u olmayan prematürelerde duktusun ilk 4 gün içinde, neredeyse miad bebeklerle aynı hızda kapandığını göstermişlerdir. Bu araştırmacılar, sorunu RDS ile bağlantılı olarak düşünmüşlerdir. Doğum ağırlığı 1000 gramın altındaki prematürelerde, soldan sağa şantlı bir PDA'nın, başlangıçtaki solunum problemine zemin oluşturup; surfaktan eksikliği kadar bu sorunun patofizyolojisinde yer alabileceği düşünülmüştür(39). Respiratuar distres sendromunun seyri sırasında soldan-sağa şantlı PDA sıklığının arttığını destekleyen başka çalışmalar da mevcuttur (40)

Küçük premature bebeklerin, sık karşılaşılan doğumsal asfiksi, akciğer hastalığı, tekrarlayan apne atakları ve enfeksiyon nedeni ile mekanik ventilatörde izlenmeleri gerekmektedir. İmmatürite, akut akciğer hastalığı, oksijen tedavisi, yetersiz beslenme ve aşırı sıvı verilmesi kronik akciğer hastalığı (KAH) gelişimi için risk faktörleridir; PDA'nın da bu riske katkıda bulunduğunu düşündüren kanıtlar mevcuttur(25)

Kronik akciğer hastalığı sıklığının artması, daha şiddetli respiratuar distres gelişmesi nedeni ile uygulanan mekanik ventilasyon süresinin uzamasına ya da soldan sağa şanta bağlı olarak pulmoner kanlanmanın artmasına bağlanmaktadır (41). 1500 gramın altında doğan ve yaşamının 3. gününde halen mekanik ventilatörde izlenmekte olan bebeklerde yapılan bir çalışmada, patent duktus arteriozus varlığının entübasyon süresini uzattığı (PDA'sı olanların ortalama 11 gün, PDA'sı olmayanların ortalama 3 gün sonra ekstübe edildiği) ortaya konmuştur. Ayrıca 3 gün halen kapanmamış olan duktus arteriozusun bronkopulmoner displazi başta olmak üzere; hem morbidite hem de sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(40). Yapılan çalışmalar; yaşamın 3-4. günü kapanmamış olan duktusun her gestasyonel yaş grubundaki premature için risk oluşturduğunu ve en kısa zamanda tedavi edilmesi gerektiğini düşündürmektedir (42,25)

2.3.1. Hemodinamik ve pulmoner değişiklikler

Patent duktus arteriozusta, pulmoner sistemde artmış kan miktarı, sol ventrikül "end" diastolik basıncında, pulmoner venöz basınçta artışa ve sonuçta pulmoner konjesyona neden olmaktadır. Sol ventrikül debisinin %50'sine kadar olan şantlarda efektif sistemik dolaşım korunabilirken; bu düzey aşıldığında sol ventrikül debisi arttırılsa bile sistemik dolaşım sağlanamamakta ve önce deri, iskelet, kas; sonra da gastrointestinal sistem ve böbreklerin kan akımı azalmaktadır (8). Sistemik kan akımındaki bu dağılım küçük şantlarda bile gelişebilmektedir(33). Sözü edilen organların perfüzyonunun azalmasında; diastolik basınçtaki düşmeye bağlı olarak perfüzyon basıncının azalması ve lokalize vazokonstrüksiyon rol oynamaktadır. Organ perfüzyonlarındaki bu azalma, belki de PDA'sı olan prematurelerde görülen bir çok patofizyolojik durumu açıklayabilmektedir(1).

İnen aorta kan akımı azalırken, sol ventrikül debisinin artması ile çıkan aorta akımı artmakta ve sonuçta bu dağılım değişikliklerine bağlı olarak intrakraniyal kanamalar gelişebilmektedir (8,43,44). Kapanmayan bir duktusun doğumdan hemen sonra herhangi bir semptomu neden olmamasının nedeni, bu dönemde yüksek pulmoner arter basıncının duktustan soldan-sağa geçişi sınırlamasıdır. Pulmoner arterdeki basıncın düşmesi ile, duktustan soldan-sağa geçen kan akımı artmakta ve hemodinamik olarak önemli bir şant oluşmaktadır. Bir kez böyle belirgin bir şant başladıktan sonra, artan pulmoner kan akımının prematür akciğerine zarar vermesi olasılığı ortaya çıkmaktadır(45). Geniş PDA'sı olan hastaların akciğerleri sistemik basınçla gelen kan akımı ile karşılaştığı için; pulmoner damarlarda özellikle diastolde oluşan sürekli dolgunluk hem mikrovasküler yapıyı bozmakta, hem de interstisyel ve alveolar sıvıda artışa yol açmaktadır. Tüm bunlar KAH'na hazırlayıcı değişiklikler olarak yorumlanmaktadır. Bu dönemde lenfatik sıvıdaki kompensatuar artış bu sıvının temizlenmesini sağlamakta ve RDS'nin ilk günlerinde önemli bir sorun oluşmasına engel olmaktadır. Ancak 4-5 gün sonra bu kompensasyon yeterli olmayıp pulmoner ödem gelişmektedir(8)

2.3.2. Prematürelde PDA insidansını etkileyen klinik faktörler

Hem PDA insidansı hem de bunun hemodinamik önemi gestasyon haftası küçüldükçe artmakta ve bunda da en çok respiratuar distress sendromunun varlığı suçlanmaktadır(6). Doğum öncesi anneye uygulanan steroidin PDA açısından koruyucu olabileceği düşünülmektedir(35) Morales ve arkadaşları(6) bu etkiyi, gestasyonları 26-35 hafta arasında değişen 165 infantın dahil edildiği randomize, kontrollü klinik bir çalışmada değerlendirmişlerdir. Bu çalışma sonucunda, doğumdan en az 24 saat önce anneye verilen steroidin, hem semptomatik PDA insidansında belirgin azalma sağladığı hem de RDS'nin seyri üzerine yararlı etkilerde bulunduğu ortaya konmuştur. Ancak bu çalışmada PDA'nın tanı kriterleri ve zamanlaması hakkında bilgi verilmemiştir.

Süfaktan tedavisi ve PDA insidansı arasındaki ilişkiye dair çelişkili bilgiler mevcuttur. Süfaktan tedavisi semptomatik PDA insidansını arttırmakla suçlanmaktadır(46). Diğer yandan, çok sayıda çalışmanın dahil edildiği bir metaanaliz sonucunda ise eksojen süfaktan kullanımının PDA insidansında bir değişikliğe neden olmadığı bildirilmektedir(47). Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda, süfaktanın, ventilasyonu düzelterek; pulmoner vasküler rezistansta hızlı bir düşüşe yol açtığı ve duktustan sol-sağ şanti arttırdığı gösterilmiştir(46,48). Süfaktan tedavisi ile PDA insidansında bir artış olmazken; duktusun açık kalması, süfaktan tedavisi alan prematürelde daha büyük bir klinik sorun oluşturabilmektedir(25). Sentetik süfaktan verilen bebeklerde klinik olarak akciğer kanamasının daha sık görülüyor olması, duktustan soldan-sağa şantin artması ile ilişkilendirilmiş olabilir(47). Ancak, henüz bu etkileyici hipotezi destekleyen bir kanıt sunulmamıştır.

Aşırı sıvı alımı, bir çok kaynakta ciddi PDA gelişimi için predispozan faktörlerin başında sayılmakla birlikte; bu düşüncenin dayandığı çok az kanıt mevcuttur. Ani volüm genişlemesinin renal prostaglandin üretimi üzerinden PDA üzerinde etkisinin olabileceği öne sürülmüştür(6). Aşırı sıvı alımının, duktusu açık olan bebeklerde, buna bağlı konjestif kalp

yetmezliğini arttırdığı ortaya konmuştur (49). Yaşamının ilk 5 gününde, doğum ağırlığının %1-2'sini günlük olarak kaybetmesine izin verilen bebeklerde semptomatik PDA riskinde bir artış olmadığı savunulmaktadır(50). İdrar çıkımının sağlanması için ilk günlerde kullanılan furosemidin de, prostaglandin üretimini arttırarak prematurelerde PDA insidansında artışa neden olduğu bildirilmiştir(51) Fototerapi de, suçlanan faktörler arasında yer almaktadır(8)

2.4. Tanı

Patent duktus arteriozus özellikle premature bebeklerin yaşama şansının giderek artmasının da katkısı ile yenidoğan döneminde karşılaşılan en sık doğumsal kalp hastalığını oluşturmaktadır(6).

Patent duktus arteriozus tanısında kullanılan kriterlerin çok sayıda ve çeşitli olması; hem tedaviye başlama kararının verilmesinde hem de tedavinin değerlendirilmesinde en önemli sorunu oluşturmaktadır Benzer şekilde klinik olarak önemli olan duktus açıklığına karar verilirken de farklı kriterlerin kullanılıyor olması, karşılaştırma yapılmasını zorlaştırmaktadır. Yapılan bir çalışmada, devamlı ya da sistolik üfürüm, hiperaktif prekordium, sıçrayıcı nabız veya hepatomegali gibi klinik bulguların PDA için spesifik olmakla birlikte sensitif olmadığı saptanmıştır(4) Aynı çalışmada; taşikardi, takipne ve ventilatör desteğine olan ihtiyaç sensitif ancak spesifik olmayan klinik bulgular olarak ortaya konmuştur.

Ekokardiyografik bulgular, PDA'nın saptanmasında en duyarlı ve en yüksek tanısal doğruluğa sahip kriterler olarak kabul görürken; diğer yandan, klinik bulgular uzun süreli PDA'ya bağlı morbiditenin ortaya konmasında en yüksek korelasyona sahip olan kriterdir (8) Bununla birlikte, yaşamın ilk 4 günü içinde güvenilir PDA tanısının ancak ekokardiyografi ile konulabildiği, sadece klinik bulgulara dayanan tanının ise yanıltıcı olabildiği konularında görüş birliği vardır(52).

Değişik doppler yöntemleri ile duktusun boyutları ve şantın miktarı saptanabilir. M-mode ekokardiyografinin de sensitivite ve spesifitesi

yeterince yüksek bulunmamaktadır. Ancak iki boyutlu ve renkli doppler ekokardiyografi daha güvenilir bilgi sağlamaktadır(25)

Her ne kadar tanı ekokardiyografi ile kalsa da; tedavi kararının verilmesinde daha çok PDA'nın klinik etkileri göz önünde bulundurulmaktadır. Tedavi gerekliliğini ifade etmek amacı ile kullanılan "önemli" ya da "hemodinamik olarak önemli" PDA tanımında halen bir uzlaşma sağlanamamıştır(6). Bu yüzden, klinik bulgular yanında, ölçüme dayalı kriterler oluşturulmaya çalışılmaktadır. Duktus lümen çapı (1.5 mm ve üzerinde olması) tedavi gerektiren PDA gelişimi açısından; sensitivitesi (%81) ve spesifitesi (%85) oldukça yüksek bir erken ekokardiyografik gösterge olarak bildirilmiştir (53).

2.5. PDA Sıklığı

Zamanında doğan bebeklerde yapılan Doppler çalışmaları duktusun ilk gün %50, ikinci gün %90 oranında, üçüncü gün ise hepsinin fonksiyonel olarak kapandığını ortaya koymuştur(2). Duktusun 2000-5000 canlı doğumda bir açık kaldığı bildirilmektedir(8). Preterm infantlarda ise duktusun kapanmasının geciktiği; 30 gestasyonel haftadan sonra doğanlarda, duktusun 4 güne kadar ancak kapanabildiği gözlenmiştir(42). PDA sıklığını etkileyen önemli bir faktör de RDS varlığıdır. 30 haftadan küçük doğanlarda RDS'nin duktusun açık kalmasına olan etkisi gestasyon yaşından daha büyüktür(Bkz Çizelge 2.1)

Çizelge 2.1. Gestasyonel yaşlara göre PDA insidansı

PATENT DUKTUS ARTERİOZUS İNSİDANSI* (%)								
Postnatal Yaş (saat)	0-24		24-48		48-72		72-96	
	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	40	84	20	77	7	65

* Dudell ve Gersony, 1984 (40); Gentile ve ark. 1981 (2) Reller ve ark. 1993 (42)

2.6.Tedavi

Duktusun açık kalmasına neden olan faktörler göz önünde bulundurularak, prenatal dönemde anneye steroid verilerek, doğumdan sonra ise bebeğe aşırı sıvı verilmesinden kaçınılarak PDA gelişiminin önlenebileceği düşünülmektedir(51,50). Fazla sıvı verilmesi ile PDA arasında bir ilişki olmakla birlikte, sıvı kısıtlamasının duktusun kapanmasını sağlamadığı görülmüştür (50,54) Hatta kısıtlı sıvı ve diüretik uygulamasının dehidratasyona ve kalori açığına neden olduğu düşünülmüştür Diüretik uygulaması ve digital kullanımının da yetersiz kaldığı görülmüş ve sık kullanılan bir diüretik olan furosemid de, PDA sıklığını arttırmakla suçlanmıştır(8)

Patent duktus arteriozusun medikal olarak kapatılmasının prematurelerde mortaliteyi azalttığını gösteren bir kanıt elde edilememiştir, ancak PDA'ya bağlı ortaya çıkan tıbbi sorunların ortadan kaldırılması ile, morbiditeyi azalttığı düşünülebilir(6).

Özellikle kronik akciğer hastalığını önlemek amacı ile çok erken dönemde duktus ligasyonu yapılan bebeklerde beklenen sonuç alınmadığı için, bu yöntem çok önerilmemektedir (8). Bununla birlikte, kronik akciğer hastalığı uzun süreli solunumsal morbidite, nörolojik sonuçlar ve hastanede yatış süresini etkileyen ana etkenlerden biri olduğu için, duktus tedavisi ile, KAH sıklığının azaltılıp azaltılamayacağı halen önemini korumakta olan bir sorudur Ligasyonların geç dönemde yapılması ya da bu konuda kontrollü çalışmaların yetersizliği nedeni ile; elde edilen veriler ligasyonun sağladığı faydaların gösterilmesinde yetersiz kalıyor olabilir(6).

Yaşamın ilk haftasında yapılan duktus ligasyonu ile kronik akciğer hastalığı insidansında bir değişiklik olmaksızın, entübasyon süresinin kıaldığı ve hastanede yatış maliyetinin azaldığı bildirilmiştir(9) Bu çalışma duktusun erken kapatılması için ortak bir gerekçe olarak değerlendirilmiş, ancak cerrahi uygulama bir çok infant için mümkün olmamıştır İndometazin tedavisi ise, daha düşük maliyet ve daha az risk alınarak, duktusun kapatılabilmesini mümkün kılmıştır(6)

İndometazin ile yapılan ilk randomize kontrollü çalışmalar 1980'li yıllara aittir (56,57). 1983 yılında yapılan ilk çok merkezli çalışma indometazinin PDA tedavisindeki etkinliğini doğrulamıştır (10) İndometazin, bazı önemli yan etkilerine rağmen cerrahi ligasyona iyi bir alternatif oluşturmuştur. Bu tarihten itibaren çok sayıda klinik çalışma yapılmış ve bunlarda farklı kriterler ve doz şemaları kullanılmıştır (16) İndometazinin duktusu kapatmaktaki etkinliği gösterilmiş olmakla birlikte; PDA'nın medikal tedavisi konusunda çok sayıda yanıtlanmamış soru vardır. Örneğin; bir yandan spontan kapanma sıklığı oldukça yüksek olan duktusun bazı infantlarda kapanmasa bile ciddi sorun oluşturmaması, diğer yandan tedavinin morbidite riskini arttırabilmesi; tedavi endikasyonunun konulmasında, tedavi uygulama kararı alınsa bile en uygun tedavi zamanı ve doz şeması konusunda ortak bir görüş yoktur.

Trakeal entübasyon ihtiyacı gösteren 200 prematür bebekte, günlük ekokardiyografi izlemi ile yapılan çalışma sonuçlarına göre: ilk gün PDA saptananların %40'ında, ikinci gün saptananların %50'sinde daha sonra duktusun kapatılmasına ihtiyaç duyulmuş. Eğer duktus açıklığı yaşamın üçüncü gününde halen devam ediyorsa, PDA'ya yönelik tedavi gereksinimi duyma riski: ortalama %70 olarak belirlenmiştir. Bu risk, 1000 gr altında %85, 1000-1500 gram arasında %65 ve 1500 gramın üstünde ise %32 olarak bildirilmiştir(40)

2.6.1. Tedaviye başlanma zamanı

Günümüzde, en etkin indometazin tedavi zamanını ve şemasını belirlemek için araştırmalar halen sürmekte ve indometazin tedavisi, farklı merkezlerde farklı protokollere göre uygulanmaktadır.

Çok sayıda çalışmada, indometazin tedavisine yaşamın ilk üç gününde ve özellikle de ilk gününde başlanmıştır (13-15,,56,57) Ancak, kontrol gruplarındaki kendiliğinden kapanan duktus arteriozus oranları oldukça yüksek olduğu için; sonuçlar bazı yazarlar tarafından güvenilir bulunmamaktadır(1). İndometazin ile erken dönemde tedavi edilen bebeklerin çok azında semptomatik PDA gelişmesi ve tekrar PDA'ya

yönelik tedavi gereksiniminin olmaması bir avantajken; uzun dönem sonuçlara bakıldığında; ölüm, hastanede yatış süresi ve kronik akciğer hastalığı sıklığı açısından, tedavi alanlar ve almayanlar arasında bir fark gözlenmemiştir

Profilaktik indometazin kullanımı ile ilgili çalışmalar yine ilk olarak 80'li yıllarda yayınlanmıştır (59-63) Bu çalışmalarda bebekler, intraventriküler hemorajiyi önlemek amacı ile ilk 24 saat içinde indometazin verilenler ve plasebo alanlar olmak üzere randomize edilmişlerdir. Bu çalışmaların meta-analizinin yapıldığı bir derlemede; profilaktik indometazin kullanımının, hem semptomatik PDA hem de intraventriküler hemoraji sıklığında anlamlı azalmaya neden olduğu ortaya konmuştur (64).

İndometazin tedavisine yaşamın 3. gün civarında başlanan çalışmalardan cesaret verici sonuçlar alınmaktadır. Bu çalışmalarda hem duktus kapanma oranlarının tedavi alan grupta daha fazla hem de oksijen ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duyulan sürede ve kronik akciğer hastalığı sıklığında azalma olduğu bildirilmektedir. Bu sonuçlara rağmen, genel bir öneri yapabilmek için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır (25).

Çok sayıda kontrollü klinik çalışmanın metaanalizi sonucunda; erken semptomatik PDA tedavisinin (1-3 gün), geç dönemdekine oranla, ligasyon ihtiyacını azalttığı bildirilmektedir(65)

2.6.2. Tedaviye başlama kararı

Asemptomatik (hemodinamik olarak belirgin olmayan) PDA'nın indometazin ile tedavisinin premature infantlarda mortalite ve morbidite üzerine olan etkisini ortaya koymak amacı ile yapılan sistematik derlemede; indometazin verilen grupta, semptomatik PDA gelişiminin ve oksijen desteğine gereksinim duyulan sürenin anlamlı derecede az olduğu bildirilmiştir Aynı çalışmada; mortalite, kronik akciğer hastalığı, retinopati, nekrotizan enterokolit, ventilasyon süresi ve hastanede yatış süresi açısından, tedavi verilen ve verilmeyen grup arasında anlamlı fark olmadığı ifade edilmektedir(45).

2.6.3. Tedavi şemaları

İndometazin PDA saptanan olguların çoğunda duktal kapanmayı sağlarken; tedavinin başarısız olma oranı bazen %40'lara ulaşmaktadır. Ayrıca, başlangıçta tedaviye yanıt veren hastaların yaklaşık %35'inde duktus yeniden açılmaktadır(10). Duktal kapanma sıklığını arttırmak amacı ile, indometazin, bazı çalışmalarda daha uzun süreli kullanılmıştır (66-69). Bu çalışmaların metaanalizine yer verilen bir derlemede; uzun süreli indometazin şemasının tedavi sonrası duktusun yeniden açılması konusunda sınırlı bir etkisinin olduğu ancak kronik akciğer hastalığı açısından daha fazla risk yaratabileceği üzerinde durulmuştur. Bunun yanı sıra bu tedavi şemasının uygulandığı hastalarda şiddetli intrakraniyal kanamaya ve renal yetmezliğe daha az rastlanmaktadır(69).

2.6.4. İbuprofenin PDA tedavisi ve profilaksisinde kullanımı

İntravenöz indometazin, ilk olarak 1976'da Friedman ve arkadaşları tarafından, PDA tedavisinde cerrahi ligasyona alternatif olabilecek bir seçenek olarak sunulduğundan beri, patent duktus arteriozusun standart farmakolojik tedavisinde kullanılmaktadır(12). Yapılan çalışmalarda etkinliği %66-80 arasında bildirilmektedir(10,13-16). Başta serebral, renal ve intestinal olmak üzere, diğer damar yataklarında da yaptığı vazokonstriksiyon; serebral kan volümü ve oksijen içeriğinde azalmaya, oligüri ve geçici renal yetmezliğe, nekrotizan enterokolit, izole barsak perforasyonu ve gastrointestinal kanamaya neden olabilmektedir (10,17-20,70). Bu indometazine bağlı komplikasyonlar ilacın kullanımını sınırlamakta ve bir çok araştırmacıyı daha güvenli farmakolojik yöntemler aramaya yönlendirmektedir.

Bir başka siklooksijenaz inhibitörü ajan mefenamik asit de, patent duktus arteriozus tedavisinde etkin bir seçenek olarak bildirilmiştir (21).

İlk kez 1979'da, hayvan çalışmalarında duktus arteriozusun kapatılması amacı ile kullanılmış olan bir diğer propionik asit türevi non-selektif siklooksijenaz inhibitörü olan ibuprofen daha sonraki deneysel ve klinik çalışmalarda, patent duktus arteriozusun kapatılmasında

indometazin ile eşit etkinlikte bulunmuştur (70-75) Ayrıca bu ilacın serebral, intestinal kan akımını ve renal dolaşımı etkilemediği ortaya konmuştur (73,75,20)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Tedavi Şemaları

Ağustos 2001- Ağustos 2003 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen, 32 gestasyonel hafta ve öncesinde doğan, doğum ağırlığı 1500 gram ve altında olan ve doğumdan sonraki ilk gün içinde ekokardiyografik olarak patent duktus arteriozus saptanan tüm bebekler çalışmaya alındı. Kalp dışı major konjenital anomali, PDA dışında major kardiyak anomali, intrauterin enfeksiyon, gestasyonel yaşına göre düşük doğum ağırlığı saptanan ve indometasin tedavisi için kontrendikasyonu olan (10,20) (tedavi öncesi 1 ml/kg/saatın altında idrar çıkımı, serum kreatinin düzeyi 1.6 mg/dl ve BUN 40 mg/dl üzerinde olan, trombosit düzeyi 60 000/mm³ altında saptanan ve kan değişimi gerektirecek düzeyde hiperbilirubinemisi gelişen, tedavi öncesi intrakraniyal kanama saptanan) hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya alınan ve PDA için tedavi uygulanan hastalar iki gruba ayrıldı; ilk gruba intravenöz indometasin (Confordit, Alparma, Germany; 0.2 mg/kg/doz 12 saat ara ile 3 doz) ve ikinci gruba intravenöz ibuprofen (İmbun IM, Merckle, Blaubeuren, Germany; 10 mg/kg/doz ardından 24 saat ara ile 5 mg/kg/doz, 2 doz), 30 dakikada sürekli İV infüzyon ile verildi.

Her iki gruptaki hastalara da , tedavi bitiminden sonraki 24 saat içinde ve hayatın 10 gününde ekokardiyografi tekrarlandı. Tedavi bitiminde yapılan ekokardiyografik değerlendirmede; duktusu kapanmayan ve mekanik ventilasyon ihtiyacı halen devam eden ve/veya PDA açısından semptomatik olan (taşikardi, üfürüm, hiperaktif prekordiyum, sıçrayıcı nabız, kardiyomegali, konjestif kalp yetmezliği) hastalara, daha önce hangi grupta olduklarına bakılmaksızın, indometasin tedavisi uygulandı (0.2 mg/kg/doz, 12 saat ara ile, 3 doz). İkinci kür tedavi sonrasında da ekokardiyografik olarak duktus açıklığı, mekanik ventilasyon ihtiyacı devam eden veya indometasin tedavisinin tekrarlanması için kontrendikasyonu bulunduğu için ikinci kür indometasin tedavisi

verilemeyen hastalar cerrahi ligasyon uygulanması amacı ile bu girişimin yapılabileceği ileri bir merkeze sevk edildi

PDA tanısı; Toshiba Powervision 6000 ekokardiyografi cihazı ile 6 MHz prob yardımıyla renkli ve pulse doppler kullanılarak konuldu. Ekokardiyografik çalışma parasternal kısa eksen ve suprasternal pencerelerden görüntüleme alınarak yapıldı. Renkli doppler ile duktustan geçiş saptandığında pulse doppler duktusun pulmoner ucuna yerleştirilerek şantın akım paterni belirlendi.

Tüm hastaların doğum ağırlığı, gestasyonel yaşı, cinsiyeti, doğum yeri, doğum şekli, antenatal steroid uygulananı, perinatal hipoksi varlığı, ekokardiyografinin yapıldığı dönemde patent duktus arteriosus ile ilişkili olan klinik bulgular, respiratuar distres sendromu varlığı, sürfaktan tedavisi alıp almadığı, kaç doz sürfaktan verildiği, günlük sıvı ihtiyacı, doğum ağırlığına ulaşım süresi, idrar çıkımı, mekanik ventilasyon desteğine ihtiyaç duyulan gün sayısı, hastanede yatış süresi, umbilikal kateter varlığı, tam enteral beslenmeye geçiş süresi, sağkalım, intrakraniyal kanama, kronik akciğer hastalığı, prematurite retinopatisi gelişimi kaydedildi.

Tedavi öncesi ve sonrası böbrek fonksiyon testleri, trombosit sayısı, enfeksiyondan şüphe edildiği durumda CRP, beyaz küre, nötrofil indeksleri (I/T, ANS vs.) ve kültürler değerlendirildi

3.2. Diğer Tedaviler ve İzlem

Klinik, radyolojik ve kan gazı bulgularına göre respiratuar distres sendromu saptanan bebeklere; solunum desteği (konvansiyonel mekanik ya da HFO ventilasyon) ve yaşamın ilk 24 saati içinde sürfaktan (Survanta, Abbott Laboratories, Brussels, Belgium; 100 mg/kg, intratrakeal) verildi

Hastalara verilen parenteral sıvı miktarı fizyolojik ağırlık kayıplarına izin verilecek şekilde bebeklerin günlük ağırlık değişimleri, serum sodyum düzeyleri ve idrar çıkışları dikkate alınarak ayarlandı. Oligüri, idrar çıkımının 24 saat boyunca 1 ml/kg/saatin altında olması olarak tanımlandı.

Bebeklere yaşamlarının 1-3 gün, 1 hafta ve 28 günlerinde intrakraniyal kanama varlığının araştırılması amacı ile kraniyal ultrasonografi uygulandı

İki gruptaki hastaların demografik verileri ve tedavinin etkinliği istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Ayrıca, her iki grupta sağ kalan hastalar; mekanik ventilasyonda kalma süresi, doğum ağırlığına ulaşım zamanı, tam enteral beslenmeye geçiş süresi ve gelişen komplikasyonlar açısından karşılaştırıldı. Kronik akciğer hastalığı; 28 günde oksijen ihtiyacının devam etmesi ve tipik radyolojik bulguların varlığı ile tanımlandı. Nekrotizan enterokolit tanısı ise dışkıda gizli kan varlığı, klinik ve radyolojik bulgular göz önünde tutularak kondu. Asfiktik doğum; intrauterin hipoksi bulgusu, doğum sonrası ilk kan gazında metabolik asidoz, idrar bulguları, hemoliz ve total kreatin kinaz (CK) düzeyi değerlendirilerek belirlendi

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Araştırmada toplanan veriler bilgisayarda SPSS 10.0 programına yüklenmiş ve istatistiksel analizleri yapılmıştır. Veriler ortalama±standart deviasyon olarak belirtildi. İstatistiksel analizlerde, yüzdelerin karşılaştırılmasında ki-kare, iki grubun ortalama değerlerinin karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi, belli bir durumun oluşmasında katkısı bilinen bağımsız değişkenlerin etkisi ile bu durumun ortaya çıkma riskini belirlemede lojistik regresyon tekniği ve bir değişkenin tekrarlayan ölçümlerinin değerlendirilmesinde tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi kullanılmıştır.

Çok değişkenli analizlerde (lojistik regresyon), bağımlı değişken "iki seçeneikli" (dichotomous), bağımsız değişkenler ise nominal ya da numerik olarak kullanılmıştır

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Özellikleri

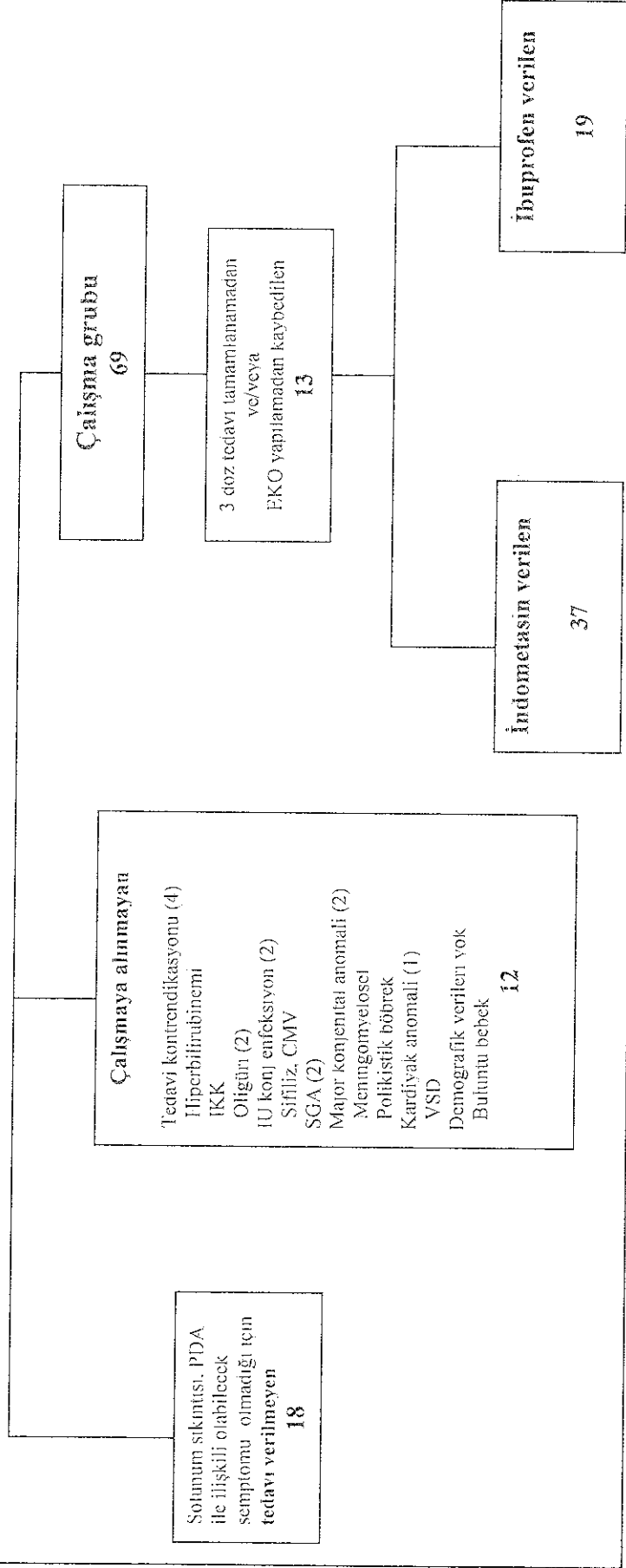
Çalışmanın yapıldığı dönem boyunca yenidoğan yoğun bakım ünitemizde izlenen ve doğum ağırlığı 1500 gramın altında ve/veya 32 gestasyon haftası ve öncesinde doğmuş 286 pretermden 99'unda (%34.63) yaşamın ilk 24 saati içinde yapılan ekokardiyografide PDA saptandı

On sekiz olguya, solunum sıkıntısı ve PDA ile ilişkili olabilecek hiç bir semptomlarının olmaması ve beslenme desteği dışında bir tedaviye ihtiyaç duymamaları göz önünde bulundurularak; 4 olguda tedavi kontrendikasyonu nedeni ile (biri Rh uygunsuzluğu nedeni ile exchange gerektiren hiperbilirubinemi, biri tedavi öncesi yaygın intrakraniyal kanama, ikisinde tedavi öncesi oligüri) PDA'ya yönelik sıvı kısıtlaması, digitalizasyon, diüretik dışında tedavi verilmedi. Intrauterin konjenital enfeksiyon (sifiliz, CMV) saptanan 2, SGA nedeni ile 2, major konjenital anomalisi olan 2 (meningomyelose, polikistik böbrek) ve PDA dışında major kardiyak anomalisi olan bir (geniş VSD) ve demografik bilgileri olmayan bir (buluntu bebek) hasta çalışma dışında tutuldu 13 hasta (ibuprofen grubunda 3 ve indometasin grubunda 10) 3 doz tedavi tamamlanamadan ya da tedavi sonrası ekokardiyografik değerlendirme yapılamadan kaybedildiği için çalışmadan çıkarıldı.

19'u ibuprofen ve 37'si indometasin grubunda olmak üzere, toplam 56 bebek çalışmamıza dahil edildi (Bkz. Şekil 4 1) Tedavi gruplarının randomize şekilde oluşturulması planlanmış olsa da; normal koşullar altında ülkemize ithalatı olmayan ibuprofenin sağlanamadığı devamlılık sorunları nedeni ile, ibuprofenin sağlanamadığı dönem boyunca izlenen bütün hastalara indometasin verilmiştir

≤500 gr + ≤32 hafta
286

Ekokardiyografide PDA
saptanan
99



Şekil 4.1. Çalışmaya alınan ve çalışma dışında tutulan hastaların dökümü

Hastaların gebelik yaşları ortalama 29.34 ± 1.83 hafta (25-32 hafta) ve doğum ağırlıkları $1127,12 \pm 247,43$ gr (730-1528 gr) idi. Çalışmaya alınan 56 bebekten 43 (%76.78)'ünde annelerine doğumdan en az 24 saat önce steroid verilme, 21 (%37.50)'inde İVF gebelik 44 (%78.57)'ünde C/S ile doğum ve 17 (%30.35) sinde asfiktik doğum öyküsü vardı. Bebeklerin 10'u (%17.85) dış merkezlerden doğum sonrası hastanemize sevk edilmişti.

Tedavi grupları arasında doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş açısından anlamlı bir farklılık yoktu (Bkz Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Çalışmaya alınana hastaların bazı özelliklerinin ortalama değerleri

Özellik	Grup I (İndometasin verilenler) (n= 37)	Grup II (İbuprofen verilenler) (n= 19)	p (%95 GA)
Doğum ağırlığı (gram)*	$1095,24 \pm 256,35$ (748-1528)	$1191,22 \pm 221,56$ (730-1521)	>0,05
Gestasyonel yaş (hafta)*	28.91 ± 2.04 (25-32)	29.84 ± 1.11 (28-32)	>0,05

* ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)

Yoğun bakımdaki izlemleri sırasında, 45 hastaya (%80.35) yaşamlarının ilk 24 saati içinde RDS tanısı ile en az bir kez sürfaktan tedavisi verildi. İndometasin ve ibuprofen alan hastalar arasında, temel klinik bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Bkz Çizelge 4.2)

İndometasin grubunda 25 (%67.56) ve ibuprofen grubunda 17 olgunun (%89.47) tanısı sırasında, taşikardi, üfürüm ya da konjestif kalp yetmezliği bulgularından birine sahip olduğu görüldü. Taşikardi en sık karşılaşılan klinik bulgu iken (olguların 30'unda, %53.5), 12 hastada

(%21,42) üfürum ve 2 hastada (%3 57) konjestif kalp yetmezliği tespit edildi. Tedavi öncesi semptom varlığı açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Bkz Çizelge 4.2)

Tedaviye başlanma zamanları açısından bakıldığında; 45 olgu yaşamın ilk 24 saati içinde; 11 olgu 24-72 saat içinde PDA'ya yönelik tedavi aldı. İki grup arasında tedaviye başlanma zamanı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$)

Çizelge 4.2. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri

Özellik	Grup I (İndometasin verilenler) (n= 37)	Grup II (İbuprofen verilenler) (n= 19)	p (%95 GA)
IVF	15	6	>0,05
Dış merkezden sevk	6	4	>0,05
C/S ile doğum	30	14	>0,05
Asfiktik doğum	10	7	>0,05
Antenatal steroid	31	12	>0,05
RDS varlığı	32	13	>0,05
Sümfaktan tedavisi	32	13	>0,05
PDA ile ilişkili semptom	26	12	>0,05
Taşikardi	16	10	>0,05
Üfürum	9	1	0,078
Kalp yetmezliği	1	1	>0,05

4.2. Tedavinin Etkinliği

İki grup, PDA'nın tedavi sonrası kapanma oranı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. İndometasin verilen 37 hastadan 26 sinde (%70.27) ve ibuprofen verilen 19 hastadan 12'sinde (%63.15) tedavinin bitiminden sonraki 24 saat içinde yapılan ekokardiyografide, PDA'nın tamamen kapanmış olduğu görüldü ($p=0,589$) (Bkz Çizelge 4.3).

Tedavi bitiminde yapılan ekokardiyografide halen duktus ağıklığı olan ve PDA'ya ait semptomları da devam eden ibuprofen grubundaki hastalardan birine; indometasin tedavisi verildi ancak yanıt alınamadı. İndometasin verilen hastalardan, ilk indometasin tedavisi sonrasında PDA'sı devam eden 3 hastadan ikisinin, 2. kür indometasin tedavisi sonrasında duktuslarının ekokardiyografik olarak kapandığı görüldü (Bkz. Çizelge 4.3)

Çizelge 4.3. İndometasin ve ibuprofen alan hastalarda tedavi etkinliklerinin karşılaştırılması

Sonuç	Grup I (İndometasin verilenler) (n=37)	Grup II (İbuprofen verilenler) (n=19)
İlk tedavi sonrası duktusu kapananlar (%)	26	12
2. kür indometasin verilenler	3	1
2. kür indometasin sonrası duktusu kapananlar	2	-
Tekrar açılma	3	1
Cerrahi ligasyon	1	1
İzlemde duktusu kapananlar	3	2

Yaşamin 10-15. gunleri arasında tekrarlanan ekokardiyografide; ibuprofen grubunda bir hastada (%5.26) ve indometasin grubunda 3 (%8.10) hastada duktusun yeniden açılmış olduğu görüldü Bunun yanında tedavi bitiminde ekokardiyografik olarak açık olduğu saptanan 5 hastanın (ibuprofen alan iki ve indometasin alan üç hasta) izlemde duktusları kapandı. Tedavi sonrasında duktustan minimal geçişi olan ve solunum desteğine ihtiyaç duymayan hastalara yeniden tedavi verilmedi. Duktuslarının tekrar açıldığı gösterilen hastalardan cerrahi ligasyon ihtiyacı duyulan olmadı ve bu hastalar izleme alındılar Biri indometasin, biri ibuprofen alan gruptan olmak üzere iki hasta cerrahi ligasyon uygulanması için başka bir merkeze sevk edildi

Tedavi başarısızlığı ile ilişkili tek bağımsız faktör; tedavi öncesi PDA ile ilişkili olabilecek semptom varlığı idi. İlaç tedavisi ile duktusu kapatılamayan hastaların %94.44'ünü (17/18), tedavi öncesinde taşikardi, üfürüm ya da kalp yetmezliği olan hastalar oluşturmaktaydı (p=0,021). Doğum öncesi maternal steroid kullanımı, asfiktik doğum öyküsü, RDS varlığı ve sürfaktan kullanımı tedavi başarısızlığı ile ilişkili bulunmadı. Tedaviye yanıtın hastanın gestasyon yaşı ve doğum ağırlığından etkilenmediği görüldü Ayrıca, doğum ağırlığına ulaşım zamanı, mekanik ventilatör desteğine ihtiyaç duyulan süre ve yatış süresi açısından; duktusu kapanan ve açık kalan hastalar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Bkz Çizelge 4 4)

Çizelge 4.4: PDA'ya yönelik medikal tedavi sonrasında duktusu kapanan ve kapanmayan hastaların özellikleri

	Tedaviye yanıtız (n=18)	Tedavi sonrası duktusu kapanmış (n=38)	p
Gestasyon yaşı (hafta)*	29,61 ±1,93	29,17±1,72	>0,05
Doğum ağırlığı (gram)*	1170,23±235,12	1107,45±252,42	>0,05
DA'na ulaşım (gün)*	16,24±6,62	17,43±6,27	>0,05
Mek vent süresi (gün)*	14,31±13,54	14,23±12,88	>0,05
Yatış süresi (gün)*	40,61±20,72	41,76±20,64	>0,05

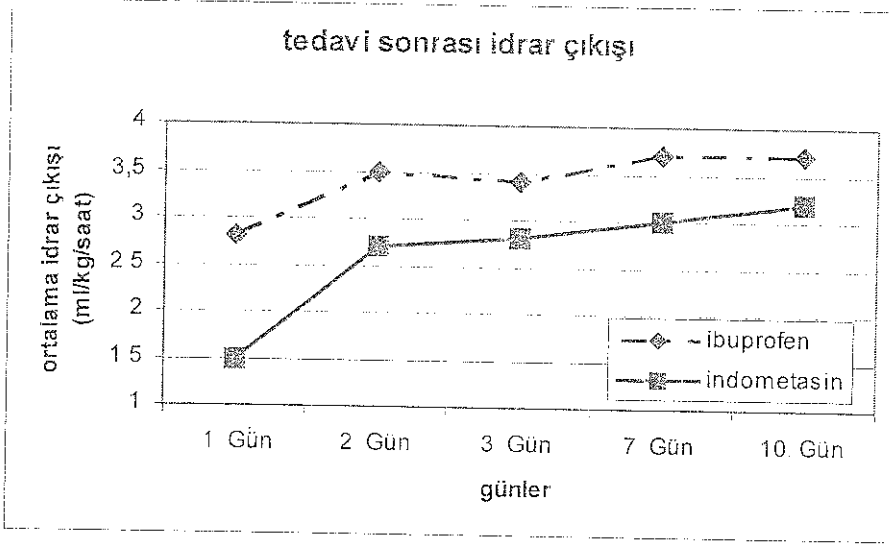
* ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)

4.3. Yan Etkiler

Neonatal dönemde sağkalım açısından bakıldığında; indometasin grubunda 8 hasta (%21,62) ve ibuprofen grubunda 4 hastanın (%21,05) kaybedilmiş olduğu görüldü ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.961).

İndometasin grubundaki 37 olgudan 18'inde (%48.64); ibuprofen alan 19 hastadan 1'inde (%5.26) tedaviden sonraki üç gün içinde oligüri gelişti (p=0,01). Oligurisi olan hastaların 4'ü akut böbrek yetmezliği tanısı alırken, diğerlerinde tedaviden sonraki üç gün içinde idrar çıkışı normale döndü. İki hastada non-oligurik böbrek yetmezliği gelişti. Akut böbrek yetmezliği gelişimi açısından tedavi grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (6 hastanın 5'i indometasin, 1'i ibuprofen almıştı, p=0,345)

Şekil 4.2 İndometasin ve ibuprofen verilen hastaların, tedavi sonrası idrar çıkışlarının karşılaştırılması



Her iki grubun tedavinin başlanmasından sonraki 10 gün içindeki ortalama idrar çıkışları karşılaştırıldığında; ibuprofen grubundaki hastalarda idrar miktarı açısından günler arasında bir fark saptanmazken, indometasin alanlarda ilk üç günden kaynaklanan anlamlı bir farklılık saptandı (Bkz Şekil 4.1).

Çizelge 4.5. İndometasin ve ibuprofen grubundaki hastaların, tedavi öncesi ve sonrasındaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Grup I (İndometasin)	Grup II (İbuprofen)	p
Tedavi öncesi			
Kreatinin (mg/dl)* ¹	0,73 ± 0,26	0,68 ± 0,31	>0,05
BUN (mg/dl)*	18,92 ± 10,59	19,37 ± 9,91	>0,05
Trombosit sayısı (/mm ³)*	148,060 ± 62 682	200 000 ± 74 000	>0,05
Tedavi sonrası			
Kreatinin (mg/dl)* ¹	2,0 ± 4,0	1,32 ± 0,60	>0,05
BUN (mg/dl)* ¹	35,03 ± 13,36	30,74 ± 12,26	>0,05
Trombosit sayısı (/mm ³)* ²	148,060 ± 62 682	179 000 ± 83 000	>0,05

* ortalama ± SD (minimum-maksimum), ¹ tedavinin başlanmasından itibaren 7 gün içindeki en yüksek değer, ² tedavinin başlanmasından itibaren 7 gün içindeki en düşük değer

İndometasin ve ibuprofen alanlar karşılaştırıldığında, BUN ve kreatinin değerlerindeki değişiklik açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) Tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında ise, tedavi sonrası serum kreatinin ve BUN değerlerindeki artış, her iki tedavi grubunda da istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$) (tedavi öncesi ve tedaviden sonraki 7 gün içindeki en yüksek değer karşılaştırıldı) (Bkz Çizelge 4.5)

İbuprofen alan hastalar ortalama $17,62\pm6,51$ günde doğum ağırlığına ulaşmış, $40,43\pm19,67$ gün hastanede yatarken; bu süreler indometasin alan grupta sırasıyla $16,74\pm6,37$ gün ve $41,93\pm21,46$ gün idi İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) Bunun yanında ibuprofen alan hastaların, daha kısa süre mekanik ventilatör desteğine ihtiyaç duyduğu (ibuprofen grubunda $9,13\pm7,08$ gün, indometasin grubunda $20,37\pm13,11$ gün, $p<0,05$) ve enteral beslenmeyi daha iyi tolere edip daha kısa sürede tam enteral beslenmeye geçtikleri görüldü (ibuprofen grubunda $10,94\pm5,48$ gün, indometasin grubunda $17,55\pm8,31$ gün, $p=0,05$) (Bkz Çizelge 4.6)

Çizelge 4.6. İndometasin ve ibuprofen grubundaki hastaların doğum ağırlığına ulaşım, solunum desteğine ihtiyaç duydukları süre, tam enteral beslenmeye geçiş süreleri ve hastanede yatış süreleri açısından karşılaştırılması

	Grup I (İndometasin)	Grup II (İbuprofen)	p
DA'na ulaşım* (gün)	$16,74\pm6,37$	$17,62\pm6,51$	$>0,05$
Mekanik ventilasyon süresi *	$20,57\pm13,11$	$9,13\pm7,08$	$<0,05$
Tam enteral beslenmeye geçiş süresi*	$17,55\pm8,31$	$10,94\pm5,48$	$<0,05$
Hastanede yatış süresi*	$41,93\pm21,64$	$40,43\pm19,67$	$>0,05$

* ortalama \pm SD (minimum – maksimum)

Intrakraniyal kanama; indometasin alan grupta 15 (%40,54), ibuprofen alan grupta 4 hastada (21,05) ($p=0,145$) ve prematür retinopatisi; indometasin alan grupta 7(%18,91), ibuprofen alan grupta 2 (%10,52) hastada görüldü ve bu komplikasyonlar açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,145$ ve $0,234$) Diğer komplikasyonlardan; nekrotizan enterokolit (indometasin grubunda 13/37, ibuprofen grubunda 4/19, $p=0,049$) ve kronik akciğer hastalığı (İndometasin grubunda 13/37, ibuprofen grubunda 1/19, $p=0,013$) gelişiminin ibuprofen alan grupta belirgin olarak az görüldüğü saptandı (Bkz Çizelge 4.7) İndometasin grubunda bir hastada lokalize barsak perforasyonu gelişti

Çizelge 4.7: İndometasin ve ibuprofen verilen hastaların gelişen komplikasyonlar açısından karşılaştırılması

	Grup I (İndometasin) (n=37)	Grup II (İbuprofen) (n=19)	p
İnrakraniyal kanama	15 (%40,54)	4 (%21,05)	>0.05
Nekrotizan enterokolit	13 (%35,13)	2 (%10,52)	<0.05
Kronik akciğer hastalığı	13 (%35,13)	1 (%5,26)	<0.05
Premature retinopatisi	7 (%18,91)	2 (%10,52)	>0,05

Tedavi grupları için yapılan ileri analizlerde, indometasin tedavisinin oligüri riskini 17 kat, NEK gelişimi riskini 4.6 kat ve kronik akciğer hastalığı gelişim riskini 10 kat arttırdığı görüldü

İlaçların infüzyonu sırasında herhangi bir lokalize irritasyon bulgusu ile karşılaşılmadı.

5. TARTIŞMA

Patent duktus arteriozus, intraventrikuler kanama, nekrotizan enterokolit, kronik akciğer hastalığı riskini arttırarak; halen, prematur bebeklerdeki ciddi morbidite nedenlerinden biridir. Çok düşük doğum ağırlıklı prematürlerin sağkalımı ile birlikte PDA insidansı da giderek artmakta ve PDA, yenidoğan döneminde karşılaşılan en sık konjenital kalp hastalığı formunu oluşturmaktadır (6)

Pretermlerdeki sıklığının gestasyonel yaşla ters orantılı olarak değiştiği bildirilmektedir. 32 haftadan büyük doğanların %20'sinde PDA saptanırken, 28 haftadan küçüklerde bu rakam %60'lara kadar ulaşabilmektedir (76-79). Bizim çalışmamızda, çalışmanın yapıldığı dönem boyunca merkezimizde izlenen doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan 286 bebekten 99'unda (%34.6) ekokardiyografik olarak duktus arteriozusun açık olduğu saptanmıştır

Doğumda açık olan duktus arteriozus, term bebeklerin hemen hepsinde, ekstrauterin yaşama uyum sürecinde, yaşamın ilk 72 saati içinde kapanmaktadır. Pretermelerde ise bu süreç, özellikle respiratuar distres sendromu varlığında gecikebilmektedir(46) Cotton ve ark (9), doğum ağırlığı 1500 gramın altındaki bebeklerin %44'ünde PDA'ya bağlı solunum sıkıntısı ve konjestif kalp yetmezliği geliştiğini bildirirken; Evans ve ark. (28) daha yakın bir tarihte respiratuar distresi olmayan pretermelerin %90'ında duktusun yaşamın ilk 60 saati içinde kapandığını göstermişlerdir

Bazı yazarlar, duktus arteiozusun açık kalmasının normal bir fizyolojik adaptasyon süreci olabileceğini; gerek term, gerekse preterm bebeklerde duktus arteriozusun yaşamın ilk günlerinde spontan kapanabildiği göz önünde tutularak; PDA kapatılmasına yönelik tedavilerin, bunların uzun dönem yararları gösterilene kadar standart bir uygulama olmaması gerektiğini ifade etmektedirler (85) Ancak spesifik bir tedaviye ihtiyaç duyulmadan PDA kapanmasının, daha çok 1000-1500

gramdan büyük ve 29. gestasyon haftasından sonra doğan bebeklerde görüldüğü bildirilmektedir(10,40) Dolayısı ile, prematürelde PDA tedavisinin gerekliliği, zamanlaması konusunda halen suregiden tartışmalar aslında klinik olarak sorundan en çok etkilenen hasta grubunu içermemekte gibi görünmektedir

Bir prostaglandin sentez inhibitörü olan indometasin, bilinen bir çok serebral, renal ve intestinal yan etkilerine rağmen PDA'nın medikal tedavisinde ilk seçenek olma özelliğini korumaktadır (8,6,1) Düşük doz dopamin infüzyonu veya furosemid ile birlikte verilmesi, uzun süreli-düşük doz içeren şemalar gibi renal yan etkilerini en aza indirebilmek amacı ile geliştirilen bir çok strateji beklendiği kadar etkili olmamıştır (66-68,81,82) Bunun üzerine farklı non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar denenmiştir Mefenamik asit yan etkileri, aspirin ise PDA'yı kapatmadaki etkinliğinin düşük olması nedeni ile rutin kullanıma girememiştir (21,22).

Ibuprofen, indometasin kadar etkin olması ve daha az yan etkiye sahip olması nedeni ile PDA'nın medikal tedavisinde umut vadeden yeni bir alternatif ilaç olacak gibi görünmektedir.

Patent duktus arteriozusun medikal tedavisinde, ibuprofenin indometasine iyi bir alternatif oluşturabileceği konusunda umut vaat etmesi nedeni ile, yurt dışı kaynaklarda ibuprofenin etkinliği ve yan etkileri ile ilgili son yıllarda yapılan araştırma sayısı artmaktadır. Literatür taramasında ülkemizde konu ile ilgili, IV indometasin ile oral ibuprofenin karşılaştırıldığı bir retrospektif ve oral indometasin ve ibuprofen tedavilerin karşılaştırıldığı bir prospektif olmak üzere iki çalışmaya ulaşılabilmektedir(83,84) Ulaşabildiğimiz yayınlar içinde, çalışmamız, PDA tedavisinde parenteral indometasin ve parenteral ibuprofenin karşılaştırıldığı ülkemizde yapılan ilk prospektif çalışma olma niteliğindedir ve çok düşük doğum ağırlıklı pretermelerde, PDA'nın farmakolojik tedavisinde ibuprofenin, indometasine benzer etkinlikte olduğunu göstermiştir.

İki ilacın karşılaştırıldığı randomize, kontrollü klinik çalışmalarda duktusun kapanma oranı ibuprofen tedavisi ile %69-84, indometasin tedavisi ile %66-80 olarak bildirilmiştir (17,72,70) Ülkemizde oral ibuprofen

ve IV indometasinin etkinliğinin karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada, indometasin ile olguların %78'inde, ibuprofen ile ise %81'inde duktal kapanmanın sağlandığı bildirilmiştir(83). Bizim çalışmamızda indometasin alan hastaların %70'inin, ibuprofen alanların ise %63'ünün duktuslarının ekokardiyografik olarak kapandığı görüldü. Etkinlik açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Hastalarımızın yaklaşık üçte birinin asfiktik doğum öyküsü vardı. Doğum asfiksisinin tek başına PDA sıklığını ve tedaviye yanıtını etkileyebildiği bilinmektedir (54,85). İbuprofen ve indometasin etkinliğinin karşılaştırıldığı diğer çalışmalarda, bizim çalışmamızdan farklı olarak, asfiktik doğum öyküsü olan bebekler çalışma dışında tutulmuş olması, tedavi sonucundaki kapanma oranını etkilemiş olabilir.

Ülkemizde yapılan, oral ibuprofen ve parenteral indometasin tedavisinin karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada; PDA'sı saptanan hastaların yaklaşık %85'inde ufürüm olduğu bildirilmiştir(83). Bizim çalışmamızda ise, tedavi öncesi karşılaşılan en sık semptom taşikardi idi ve sadece 10 hastada ufürüm saptanmıştı. Bu farklılık; diğer çalışmada, klinik olarak PDA'dan şüphelenilen olguların; bizim çalışmamızda ise, tüm bebeklerin ekokardiyografik olarak değerlendirilmiş olmasına bağlı olabilir. Ayrıca, daha önce klinik bulguların pretermelerde PDA tanısındaki değerlerinin incelendiği iki çalışmadan birinde; ufürümün sensitivitesi %42 olarak değerlendirirken; diğerinde, hastaların hiçbirinde ilk gün ufürüm saptanmamış olduğu bildirilmiştir (51,86).

Gersony MW ve arkadaşlarının(10) 405 preterm bebekte yaptıkları, İndometasin tedavisinin plasebo ve cerrahi ligasyon ile karşılaştırıldığı çalışmada; duktusu yeniden açılan bebek oranı indometasin tedavisi sonrasında %26, spontan kapanma (plasebo grubu) sonrası %12 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada, duktusu yeniden açılan hastaların çoğunda duktusların kendiliğinden kapandığı, hiçbirinde cerrahi ligasyona gerek duyulmadığı, ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda yeniden açılma oranları ibuprofen alan grupta %8,3, indometasin alan grupta ise %11,5 idi. Bu olguların hiçbirinde tekrar PDA'ya yönelik medikal ya da cerrahi tedaviye

ihtiyaç duyulmadı. İndometasin ve ibuprofenin karşılaştırıldığı çalışmalardan birinde duktusu yeniden açılan olgu olmadığı diğerinde ise sadece bir olguda yeniden açılma olduğu bildirilmiştir (17,72,70) Yeniden açılma oranları konusunda farklı rakamların bildiriliyor olması; bu çalışmalarda tedavi bitiminde yapılan ekokardiyografik değerlendirmenin, daha ileri dönemde sadece klinik olarak PDA'dan şüphelenildiği koşulda tekrarlanmasına bağlı olabilir.

Yakın tarihli, indometasine yanıtı etkileyen faktörlerin ortaya konması amacını taşıyan, 2538 düşük doğum ağırlıklı pretermin dahil edildiği çalışmada; RDS varlığı ve gestasyon haftasındaki küçülmenin, tedavi başarısızlığında etkili faktörlerden olduğu bildirilmiştir(87). Bizim çalışmamızda ise, anneye doğum öncesi verilen steroid, asfiktik doğum öyküsü, RDS varlığı ve sürfaktan kullanımının tedavi başarısını etkilemediği görüldü. Ayrıca, hastanın gestasyon haftası ve doğum ağırlığı da tedaviye yanıtı etkilememekteydi. Overmeire VB ve ark(72)'nin RDS'li pretermelerde yaptıkları çalışmada da; gestasyonel yaştan 26 hafta ve altında olmasının, tedavi başarısızlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızdaki infantların gestasyonel yaşının görece daha büyük olması ve hasta sayısının az olması böylesi bir farkı göstermekte yetersiz kalmış olabilir.

Klinik bulgular tanıda çok yardımcı olmuyor gibi görünmekle birlikte; bizim çalışmamızda, multivariate lojistik regresyon analizinde belirlediğimiz tedavi başarısızlığı ile ilişkili tek bağımsız faktör, tedavi öncesi PDA ile ilişkili semptom varlığı idi. İlaç tedavisi ile duktusu kapatılamayan olguların büyük çoğunluğunu (yaklaşık %95) tedavi öncesinde PDA ile ilişkili en az bir semptomu olan hastalar oluşturmaktaydı. Hastalarımızın büyük bölümünde saptanan taşikardi, PDA'ya özgün sayılabilecek bir bulgu olmamakla birlikte; erken dönemde taşikardisi olan bebeklerde gelişebilecek belirgin PDA ve tedavi direnci için haberci sayılabilir.

Medikal tedavinin verilme yaşının farklı olması, duktus arteriozus tedavisi ile ilgili çalışmalarda, tedavi etkinliğini karşılaştırmayı zorlaştıran

önemli nedenlerden biridir İndometasin ve ibuprofenin etkinliklerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda da, PDA'ya yönelik tedavi yaşamın 48-72 saatinden sonra verilmiştir(17,72,70) Bu yaklaşım ile, duktuslarının spontan kapanma olasılığı olan bebeklerin, boş yere ilaç yan etkilerine maruz kalması önlenmeye çalışılmaktadır.

Doğumdan hemen sonra halen yüksek olan pulmoner arter basıncının, duktustan soldan-sağa şantı sınırlaması nedeni ile erken dönemde PDA semptom vermemektedir. Pulmoner arter basıncının düşmesi ile duktustan soldan-sağa geçen kan miktarı artmakta ve şant, hemodinamik olarak önemli hale gelmektedir. Belirgin şant nedeni ile artan pulmoner kan akımı immatur akciğerlerde hasarla sonuçlanabilmektedir (88,89) Bu nedenle; asemptomatik PDA'ların, hemodinamik olarak önemli hale gelmeden tedavi edilmesi ile daha iyi sonuçlar alınması da olasıdır. Ayrıca, duktusun açık kalması RDS'si olan bebeklerde negatif prognostik faktör olarak gösterilmiştir (40) Hem bu faktörler hem de merkezimizde henüz çok düşük doğum ağırlıklı bebeklere cerrahi duktal ligasyon uygulanamaması göz önünde tutularak, başarı olasılığını arttırmak amacı ile, çalışmamıza alınan bebeklerin büyük çoğunluğuna PDA'ya yönelik tedavi yaşamın ilk 24 saati içinde verilmiştir.

PDA'nın medikal tedavisindeki alternatif ilaç arama çabalarının en önemli dayanağı belki de İndometasinin bir çok çalışmada gösterilmiş olan renal ve intestinal yan etkileridir. Bizim çalışmamızda, indometasin verilen bebeklerin neredeyse yarısında oligüri gelişirken; ibuprofen grubunda sadece bir hastada bu etkinin görülmesi en çarpıcı sonuçlardan birini oluşturmaktadır. Pretermelerde PDA tedavisinde indometasin ve ibuprofenin etkinlik ve yan etkilerinin karşılaştırıldığı sekiz randomize, kontrollü klinik çalışmanın karşılaştırıldığı metaanalizde; ibuprofen ve indometasinin PDA tedavisinde etkinlik açısından farklılık göstermediği ifade edilirken; ibuprofenin oligüri gelişme riskini belirgin olarak azaltması iki grup arasındaki bildirilen tek farklılık olmuştur(12). Bizim çalışmamızın sonuçları da bu bulguyu desteklemektedir.

Her iki ilacın da non selektif COX (siklooksijenaz) inhibisyonu yapmasına rağmen, oligürinin daha sık olarak indometasin tedavisi sırasında görülmesi; böbreklerdeki temel fizyolojik süreçte COX-1'in primer olarak rol oynaması ve indometasinin COX-1 karşıtı etkisinin daha potent olması ile açıklanmaya çalışılmıştır (70). Bunun yanında, indometasinin bu etkilerinin, prostaglandin sentezi inhibisyonu dışında bir mekanizma üzerinden yapıyor olabileceği ihtimali üzerinde de durulmaktadır(12)

Yapılan klinik çalışmalar da, ibuprofenin renal, mezenterik ve serebral kan akımında bir değişiklik yaratmadığını düşündürmektedir (72,73,90) Diğer yandan, yapılan hayvan çalışmaları; ibuprofenin idrar volümü, glomerular filtrasyon hızı (GFR) ve filtrasyon fraksiyonunda azalmanın eşlik ettiği renal kan akımında azalmaya neden olduğu ve bu etkilerin doza bağlı geliştiğini, ayrıca indometasin ile karşılaştırıldığında bu açıdan bir farklılık saptanmadığı bildirilmiştir (91,92) Bizim çalışmamızda, her iki grupta da serum kreatinin değerlerinde, tedavi öncesine oranla anlamlı yükselme olduğu ve bu açıdan tedavi grupları arasında bir farklılık olmadığı görülmüştür. Çalışmamıza dahil edilen infantların neredeyse üçte birinde asfiktik doğum bulguları olması nedeni ile, oligüri ve asfiktik doğum arasında bir ilişkisi olup olmadığına bakılmış ve böylesi bir birliktelik saptanmamıştır.

İbuprofen grubundaki hastaların enteral beslenmeyi daha iyi tolere ettikleri ve daha kısa sürede tam entereal beslenmeye geçtikleri, ayrıca nekrotizan enterokolit (NEK) gelişiminin bu grupta anlamlı şekilde az olduğu görüldü. Şimdiye kadar yapılan bir çok çalışmada, indometasin tedavisinin, pretermelerde NEK riskini arttırdığı bildirilmektedir (18,93,94) İki tedavi arasındaki bu farklılık, ibuprofenin mezenterik kan akımını etkilememesine bağlı olabilir (93,74)

Bizim çalışmamızda, şimdiye kadar yapılan ve indometasin ile ibuprofenin karşılaştırıldığı çalışmalardan farklı olarak; ibuprofen alan hastaların indometasin alanlar ile karşılaştırıldığında, daha kısa süre mekanik ventilasyon desteğine ihtiyaç duydukları ve daha az oranda KAH geliştiği görüldü. Başta NEK ve enteral beslenme intoleransı olmak üzere

indometasine bağlı yan etkiler, bu gruptaki hastaların genel durumlarının düzelmesinde gecikmeye neden olmuş ve daha uzun süre solunum desteğine ihtiyaç duymuş olabilirler Kronik akciğer hastalığı gelişiminin ise daha uzun süre mekanik ventilatörde kalan hastalarda daha sık gelişmesi ise beklenen bir durumdur

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarının başında, parenteral ibuprofen formunun sağlanmasındaki devamlılık sorunları nedeni ile, ilacın sağlanamadığı dönemlerde izlenen hastalara indometasin verilmesi ve randomizasyonun tam olarak yapılamamasıdır. Bununla birlikte, hastaların doğum ağırlığı, gestasyon yaşı, İVF öyküsü, asfiktik doğum, anneye antenatal steroid uygulanması, RDS varlığı ve surfaktan tedavisi gibi, PDA'nın tedaviye yanıtını etkileyebilecek faktörler açısından istatistiksel olarak karşılaştırılabilir nitelikte olması; randomizasyonun büyük ölçüde sağlandığını düşündürmektedir Ayrıca, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması iki tedavi grubu arasındaki; ve varsa gestasyonel yaşa göre tedavi etkinliği konusundaki farklılıkların ortaya konmasında yetersizliğe neden olmuş olabilir.

PDA'ya bağlı mortalite ve morbiditenin indometasin kullanımı ile azaltıldığı gösterilmiştir (95,96). Bunun yanında, yakın tarihli, 1202 çok düşük doğum ağırlıklı infantın dahil edildiği geniş bir çalışmada, indometasin profilaksisinin PDA sıklığı, ciddi periventrikuler ve intraventrikuler kanamayı önlemede başarılı olmasına rağmen; 18 aydaki, sekelsiz sağkalımı etkilemediği; kısa dönemde PDA sıklığını azaltmak, cerrahi duktal ligasyon ihtiyacını azaltmak ve ciddi intraventrikuler kanamayı önlemek gibi bir çok faydası olmasına rağmen, uzun erimde nörogelişimsel açıdan bir etkisinin olmadığını göstermektedir (95,96).

Ibuprofenin, nöroprotektif etkileri hayvan modellerinde gösterilmiştir (97). Ayrıca, serebral kan akımı ve metabolizmayı, intestinal ya da renal hemodinamiyi etkilemeden, serebral oteoregülasyonu arttırabilmektedir(98) Bu bulguların, kliniğe bir yansımasının olup olmayacağı; ibuprofen verilen hastaların uzun erimde nörogelişimsel sonuçlarının değerlendirilmesi ile anlaşılacaktır. (96)

SONUÇ

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar ve benzer şekilde bizim sonuçlarımız; ibuprofenin PDA'nın farmakolojik kapatılmasında indometasin ile benzer etkinlikte olduğunu göstermiştir. Ayrıca, ibuprofenin daha az sıklıkta oligüriye neden olduğu ve ibuprofen ile tedavi edilen grupta NEK ve KAH'nın daha az geliştiği görülmüştür. Ancak, bundan sonra yapılacak çalışmaların, hastaların (örneğin 18. ayda) nörogelişimsel durumlarının primer sonuçlar içine dahil edileceği şekilde planlanması, iki tedavi arasındaki gerçek farklılığın ortaya konması açısından yararlı olacaktır. Ayrıca, tedavi gruplarının doğum ağırlığı, gestasyonel yaş gibi daha genel unsurlar dışında; bebeklerin genel durumları, hastalıklarının ciddiyeti gibi nitelikleri konusunda da karşılaştırılabilecekleri şekilde planlanması; aslında multifaktöriyel olarak ortaya çıkan ve tedavi yan etkisi olarak gelişen durumların daha net olarak ortaya konmasını sağlayacaktır.

ÖZET

IV indometasin prematurelerde PDA'nın standart farmakolojik tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak oligüri, geçici akut böbrek yetmezliği, nekrotizan enterokolit, izole barsak perforasyonu ve gastrointestinal kanama gibi yan etkileri nedeni ile; alternatif ilaç arayışları sürmektedir. İbuprofen bu konuda en umut vadeden ilaç gibi görünmektedir.

32. gestasyonel hafta veya öncesinde doğup, doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan ve yaşamlarının ilk 24 saati içinde ekokardiyografik olarak patent duktus arteriozusu saptanan olgular çalışmamıza alındı. PDA'ya yönelik olarak 19'una IV ibuprofen (10 mg/kg/doz ardından 24 saat ara ile 5 mg/kg/doz iki doz) ve 37'sine intravenöz (0.2 mg/kg/doz 12 saat ara ile, 3 doz) verildi. Hastalar tedavinin etkinliği, yan etkiler ve gelişen komplikasyonlar açısından karşılaştırıldı.

İki tedavi grubu arasında duktal kapanma açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Tedavi sonrası yapılan ekokardiyografik değerlendirmede duktal kapanma oranları: İndometasin grubunda %70 ve ibuprofen grubunda %63 idi. İkinci kür farmakolojik tedavi ya da cerrahi ligasyon ihtiyacı gösteren hasta sayısı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

İndometasin verilenlerin 18'inde (%48) ve ibuprofen verilenlerin ise sadece birinde (%5) oligüri gelişti ($p=0.01$). Her iki tedavi grubunda da, tedavi sonrasındaki BUN ve kreatinin değerlerinin, öncesine oranla anlamlı derecede artış gösterdiği görüldü. İbuprofen grubundaki hastaların daha kısa süre mekanik ventilatör desteğine ihtiyaç duyduğu, enteral beslenmeyi daha iyi tolere edip, daha kısa sürede tam enteral beslenmeye geçtikleri görüldü ($p<0.05$). Ayrıca nekrotizan enterokolit ve kronik akciğer hastalığı gelişiminin, ibuprofen grubunda anlamlı derecede az olduğu saptandı. İndometasin tedavisinin oligüri riskini 17 kat, KAH gelişim riskini 10 kat ve NEK gelişim riskini ise 4.5 kat arttırdığı görüldü.

İbuprofen tedavisi, pretermelerde PDA'nın kapatılmasında indometasin kadar etkilidir ve indometasinden daha az yan etkiye neden olmaktadır

KAYNAKLAR

1. Moore P, Brook MM, Heymann AM. Patent ductus arteriosus. In Allen HD, Gutgesell PH, Clark BE, Driscoll DJ (eds): Heart Disease in Infants, Children and Adolescents (6th ed) Vol 1. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001: 652-669
2. Gentile R, Stevenson G, Dooley T, Franklin D, Kawabori I, Pearlman A. Pulsed Doppler echocardiographic determination of time of ductal closure in normal newborn infants. *J Pediatr*. 1981; 98(3):443-8.
3. Daniels O, Hopman JC, Stoeltinga GB, Busch HJ, Peer PG. Doppler flow characteristics in the main pulmonary artery and the LA/Ao ratio before and after ductal closure in healthy newborns. *Pediatr Cardiol*. 1982; 3(2): 99-104.
4. Ellison RC, Peckham GJ, Lang P, Talner NS, Lerer TJ, Lin et al. Evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 1983; 71: 364-72
5. Reller MD, Ziegler ML, Rice MJ, Solin RC, McDonald RW. Duration of ductal shunting in healthy preterm infants: an echocardiographic color flow Doppler study. *J Pediatr* 1988; 112(3): 441-6.
6. Wyllie J. Treatment of patent ductus arteriosus. *Semin Neonatol* 2003; 86: 425-32.
7. The Vermont-Oxford Trials Network: Very low birth weight outcomes for 1990. *Pediatrics* 1993;91:540-5
8. Gurakan B. Patent duktus arteriozus. In: Yurdakök M, Erdem G (eds): Neonatoloji. Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, 2004: 513-516
9. 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): 647-51

10. 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.
11. Gay JH, Daily WJ, Meyer BH, Trump DS, Cloud DT, Molthan ME. Ligation of the patent ductus arteriosus in premature infants: report of 45 cases. *J pediatr Surg* 1973(8):677-86
12. Patel J, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P, Edwards AD. Randomized double blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2000; 47: 36-42
13. Kaapa P, Lanning P, Koivisto M. Early closure of patent ductus arteriosus with indomethacin in preterm infants with idiopathic respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72(2): 179-84 -abstract
14. Mahony L, Caldwell RL, Girod DA, Hurwitz RA, Jansen RD, Lemons JA, Schreiner RL. Indomethacin therapy on the first day of life in infants with very low birth weight. *J Pediatr* 1985 ; 106(5): 801-5
15. Krueger E, Mellander M, Bratton D, Cotton R. Prevention of symptomatic patent ductus arteriosus with a single dose of indomethacin. *J Pediatr* 1987 ; 111(5): 749-54
16. Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol*. 2001; 6(1): 63-73.
17. Betkerur MV, Yeh TF, Miller K, Glasser RJ, Pildes RS. Indomethacin and its effect on renal function and urinary kallikrein excretion in premature infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 1981 ; 68(1): 99-102

- 18 Grosfeld JL, Chaet M, Molinari F, Engle W, Engum SA, West KW et al. Increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants with patent ductus arteriosus treated with indomethacin. *Ann Surg* 1996; 224(3): 350-5. -abstract
19. Van Overmeire B, Langhendries JP, Vanhaesebrouck P. Ibuprofen for early treatment of ductus arteriosus, a randomised multicentre trial. *Pediatr Res* 1998; 43: 200A
- 20 Patel J, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P, Edwards AD. Randomized double blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2000; 47: 36-42
- 21 Sakhaikar VS, Merchant RH. Therapy of symptomatic patent ductus arteriosus in preterms using mefenemic acid and indomethacin. *Indian Pediatr.* 1992 ; 29(3): 313-8 -abstract
- 22 van Overmeire B, Brus F, van Acker KJ, van der Auwera JC, Schasfoort M, Elzenga NJ, et al. Aspirin versus indomethacin treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 1995 ; 38(6): 886-91
- 23 Teitel FD, Cassidy SC. Fetal and postnatal circulations: Systemic. In Allen HD, Gutgesell PH, Clark BE, Driscoll DJ (eds). *Heart Disease in Infants, Children and Adolescents* (6th ed) Vol 1. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 2001: 53-63
- 24 Mullins EC, Pagotto L. Patent ductus arteriosus. In: Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (eds) *The Science and Practise of Pediatric Cardiology* (2nd ed) Vol 1. Williams & Wilkins, Pennsylvania, pp 1998: 1181-1197
- 25 Corbet AJ. Medical manipulation of the ductus arteriosus. In: Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (ed) *The Science and Practise of Pediatric Cardiology* (2nd ed) Vol 1. Williams & Wilkins Pennsylvania, pp 1998: 2489-2511

- 26 Clyman RI, Mauray F, Roman C, Heymann MA, Payne B. Factors determining the loss of ductus arteriosus responsiveness to PGE₂. *Circulation* 1983; 68(2): 433-36
- 27 Gittenberger-de Groot AC, Van Ertbruggen I, Moulart AJ, Harinck E. The ductus arteriosus in the preterm infant: Histologic and clinical observations *J Pediatr* 1980; 96(1): 88-93.
- 28 Evans NJ, Archer LN. Postnatal circulatory adaptation in healthy term and preterm neonates. *Arch Dis Child* 1990; 65(1 Spec No): 24-6.
- 29 Fay FS, Jobsis FF. Guinea pig ductus arteriosus. Cellular and metabolic basis for oxygen sensitivity. *Am J Physiol* 1972; 223: 588-595 -abstract
30. Coceani F, Hamilton NC, Labuc J, Olley PM. Cytochrome P 450-linked monooxygenase: involvement in the lamb ductus arteriosus *Am J Physiol* 1984; 246(4 Pt 2): H640-3 -abstract
- 31 Coceani F, Wright J, Bren C. Ductus arteriosus: involvement of a sarcolemmal cytochrome P-450 in O₂ construction *Can J Physiol* 1989; 67: 1448-50 -abstract
- 32 Clyman RI, Saugstad OD, Mauray F. Reactive oxygen metabolites relax the lamb ductus arteriosus by stimulating prostaglandin production. *Circ Res.* 1989; 64(1): 1-8 -abstract
33. Clyman RI, Mauray F, Heymann MA, Roman C. Cardiovascular effects of patent ductus arteriosus in preterm lambs with respiratory distress. *J Pediatr* 1987; 111(4): 579-87.
- 34 Clyman RI, Mauray F, Roman C, Heymann MA, Ballard PL, Rudolph AM, et al. Effects of antenatal glucocorticoid administration on ductus arteriosus of preterm lambs *Am J Physiol* 1981; 241(3): H415-20
35. Clyman RI, Ballard PL, Sniderman S, Ballard RA, Roth R, Heymann MA, et al. Prenatal administration of betamethasone for prevention of patent ductus arteriosus *J Pediatr* 1981; 98(1): 123-6.

- 36 Waffarn F, Siassi B, Cabal LA, Schmidt PL. Effect of antenatal glucocorticoids on clinical closure of the ductus arteriosus. *Am J Dis Child* 1983 Apr;137(4):336-8.
- 37 Mellander M, Leheup B, Lindstrom DP, Palme C, Graham TP Jr, Stahlman MT, et al. Recurrence of symptomatic patent ductus arteriosus in extremely premature infants, treated with indomethacin. *J Pediatr*. 1984; 105(1): 138-43
- 38 Weiss H, Cooper B, Brook M, Schlueter M, Clyman R. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. *J Pediatr*. 1995 ; 127(3): 466-71
- 39 Jacob J, Gluck L, DiSessa T, Edwards D, Kulovich M, Kurlinski J et al. The contribution of PDA in the neonate with severe RDS. *J Pediatr* 1980; 96(1): 79-87.
- 40 Dudell GG, Gersony WM. Patent ductus arteriosus in neonates with severe respiratory disease. *J Pediatr* 1984; 104(6): 915-20.
- 41 Hammerman C, Kaplan M. New approaches to the pharmacologic treatment of patent ductus arteriosus. *Çocuk Kalp Hastalıkları Dergisi* 2003; 1(3-1):
- 42 Reller MD, Rice MJ, McDonald RW. Review of studies evaluating ductal patency in the premature infant. *J Pediatr* 1993; 122(6): S59-62
- 43 Perlman JM, Hill A, Volpe JJ. The effect of patent ductus arteriosus on flow velocity in the anterior cerebral arteries: ductal steal in the premature newborn infant. *J Pediatr* 1981; 99(5): 767-71
- 44 Martin CG, Snider AR, Katz SM, Peabody JL, Brady JP. Abnormal cerebral blood flow patterns in preterm infants with a large patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1982; 101(4): 587-93

- 45 Cooke L, Ster P, Woodgate P. Indometacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants (Cochrane Review) In: The Cochrane Library, Issue 1,2004 Chichester, UK:John Wiley & Sons, Ltd
- 46 Raju TN, Vidyasagar D, Bhat R, Sobel D, McCulloch KM, Anderson M, et al. Double-blind controlled trial of single-dose treatment with bovine surfactant in severe hyaline membrane disease. *Lancet* 1987; 21; 1(8534): 651-6.
47. Mercier CE, Soll RF. Clinical trials of natural surfactant extract in respiratory distress syndrome *Clin Perinatol*. 1993; 20(4): 711-35
- 48 Kaapa P, Seppanen M, Kero P, Saraste M. Pulmonary hemodynamics after synthetic surfactant replacement in neonatal respiratory distress syndrome *J Pediatr* 1993; 123(1): 115-9.
49. Bell EF, Warburton D, Stonestreet BS, Oh W. Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants. *N Engl J Med*. 1980; 13; 302(11): 598-604 abstract
50. Lorenz JM, Kleinman LI, Kotagal UR, Reller MD. Water balance in very low-birth-weight infants: relationship to water and sodium intake and effect on outcome. *J Pediatr* 1982; 101(3): 423-32. abstract
51. Friedman Z, Demers LM, Marks KH, Uhrmann S, Maisels MJ. Urinary excretion of prostaglandin E following the administration of furosemide and indomethacin to sick low-birth-weight infants *J Pediatr* 1978; 93(3): 512-5
52. Skelton R, Evans N, Smythe J. A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *J Paediatr Child Health* 1994; 30(5): 406-11 –abstract
- 53 Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation *J Pediatr* 1995; 127(5): 774-9.

- 54 Reller MD, Lorenz JM, Kotagal UR, Meyer RA, Kaplan S. Hemodynamically significant PDA: an echocardiographic and clinical assessment of incidence, natural history, and outcome in very low birth weight infants maintained in negative fluid balance *Pediatr Cardiol*. 1985; 6(1): 17-23 -abstract
55. 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): 647-51
56. Yanagi RM, Wilson A, Newfeld EA, Aziz KU, Hunt CE. Indomethacin treatment for symptomatic patent ductus arteriosus: a double-blind control study. *Pediatrics* 1981; 67(5): 647-52.
- 57 Rennie JM, Cooke RWI. Prolonged low dose indometacin for persistent ductus arteriosus of prematurity *Arch Dis Child* 1991; 66: 55-8 et al
58. Vincer M, Allen A, Evans J, Nwaesei C, Stinson D, Rees E et al. Early intravenous indomethacin prolongs respiratory support in very low birth weight infants *Acta Paediatr Scand* 1987; 76(6): 894-7. abstract
59. Ment LR, Duncan CC, Ehrenkranz RA, Kleinman CS, Pitt BR, Taylor KJ et al. Ehrenkranz RA, et al. Randomized indomethacin trial for prevention of intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants *J Pediatr* 1985 ; 107(6): 937-43
60. Ment LR, Duncan CC, Ehrenkranz RA, Kleinman CS, Taylor KJ, Scott DT et al. Randomized low-dose indomethacin trial for prevention of intraventricular hemorrhage in very low birth weight neonates *J Pediatr* 1988 ; 112(6): 948-55
61. Bandstra ES, Montalvo BM, Goldberg RN, Pacheco I, Ferrer PL, Flynn J et al. Prophylactic indomethacin for prevention of intraventricular hemorrhage in premature infants. *Pediatrics*. 1988 ; 82(4): 533-42

62. Hanigan WC, Kennedy G, Roemisch F, Anderson R, Cusack T, Powers W. Administration of indomethacin for the prevention of periventricular-intraventricular hemorrhage in high-risk neonates. *J Pediatr* 1988 ; 112(6): 941-7
63. Bada HS, Green RS, Pourcyrous M, Leffler CW, Korones SB, Magill HL et al. Indomethacin reduces the risks of severe intraventricular hemorrhage. *J Pediatr* 1989; 115(4): 631-7
64. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic indomethacin for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003; 88(6): F464-6
65. Clyman RI. Recommendations for the postnatal use of indomethacin: an analysis of four separate treatment strategies. *J Pediatr.* 1996 ; 128(5 Pt 1): 601-7
66. Hammerman C, Aramburo JM. Prolonged indomethacin therapy for the prevention of recurrences of patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1990; 117: 771-6
67. Rennie JM, Cooke RWI. Prolonged low dose indomethacin for persistent ductus arteriosus of prematurity. *Arch Dis Child* 1991; 66: 55-8
68. Lee J, Rajadurai VS, Tan KW, Wong KY, Wong EH, Leong JY. Randomized trial of prolonged low-dose versus conventional-dose indomethacin for treating patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003; 112(2): 345-50
69. Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants (Cochrane review). In: the Cochrane Library, issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
70. 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: 202-7

71. Patel J, Marks KA, Roberts I, Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. *Lancet* 1995; 22; 346(8969): 255
72. 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): F179-84
73. 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): 549-54
74. 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): 733-8
75. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000; 7; 343(10): 674-81
76. D. Danilowicz, A.M Rudolph and J.I.E Hoffman, Delayed closure of the ductus arteriosus in premature infants. *Pediatrics* 1966; 37: 74-78 abstract
77. D.J. Girling and K.A Halidie-Smith, Persistent ductus arteriosus in ill and premature babies. *Arch Dis Child* 1971; 46: 177-181
78. J.A. Kitterman, L.H Edmunds, G.A Gregory Patent ductus arteriosus in premature infants: incidence, relation to pulmonary disease and management. *N Engl J Med* 1972; 287: 473-477.
79. Thibeault DW, Emmanouilides GC, Nelson RJ, Lachman RS, Rosengart RM, Oh W Patent ductus arteriosus complicating the respiratory distress syndrome in preterm infants. *J Pediatr* 1975; 86:120-126

80. van Overmeire B, Brus F, van Acker KJ, van der Auwera JC, Schasfoort M, Elzenga NJ et al Aspirin versus indomethacin treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res.* 1995 ; 38(6): 886-91
- 81 Yeh TF, Wilks A, Singh J, Betkerur M, Lilien L, Pildes RS Furosemide prevents the renal side effects of indomethacin Therapy in premature infants with patent ductus arteriosus *J Pediatr.* 1982; 101(3): 433-7
- 82 Fajardo CA, Whyte RK, Steele BT Effect of dopamine on failure of indomethacin to close the patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1992; 121(5 Pt 1): 771-5
- 83 Tekşam Ö, Yiğit Ş, Karagöz T, Korkmaz A Yenidoğan bebeklerde patent duktus arteriozusun tedavisinde oral ibuprofen ve intravenöz indometasin: bir retrospektif çalışma *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004; 47(2): 96-102
- 84 Akisu M, Özyürek AR, Dorak C Prematüre bebeklerde patent duktus arteriozusun tedavisinde enteral ibuprofen ve indometasin *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2001;44:56-60
- 85 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): 146-51
- 86 Davis P, Turner-Gomes S, Cunningham K, Way C, Roberts R, Schmidt B. Precision and accuracy of clinical and radiological signs in premature infants at risk of patent ductus arteriosus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149(10): 1136-41
87. Itabashi K, Ohno T, Nishida H Indomethacin responsiveness of patent ductus arteriosus and renal abnormalities in preterm infants treated with indomethacin *J Pediatr* 2003 ; 143(2): 203-7
88. Brown ER. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia in infants with patent ductus arteriosus *J Pediatr* 1979;95:865-6

89. Evans N, Archer LN. Longitudinal changes in the diameter of the ductus in ventilated preterm infants: correlation with respiratory outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995;72:F156-61-abstract
90. Romagnoli C, De Carolis MP, Papacci P, Polimeni V, Luciano R, Piersigilli F et al. Effects of prophylactic ibuprofen on cerebral and renal hemodynamics in very preterm neonates. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67(6): 676-83-abstract
91. Chaama NS, Mosig D, Drukker A. The renal hemodynamic effects of ibuprofen in the newborn rabbit. *Pediatr Res* 2000 ; 48(5): 600-5
92. Guignard JP. The adverse renal effects of prostoglandin-synthesis inhibitors in the newborn rabbit semin. *Perinatol* 2002 ; 26(6): 398-405
93. Grosfeld JL, Kamman K, Gross K. Comparative effects of indomethacin, prostaglandin E1, and ibuprofen on bowel ischemia. *J Pediatr Surg*. 1983; 18(6): 738-42
94. Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol* 2003; 23(4): 278-85. abstract-
95. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S et al. Long-term effect of indomethacin prophylaxis in extremely low-birth-weight infants. *N Eng J Med* 2001; 344: 1966-72-abstract
96. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality in preterm infants (Cochrane Review) In: the Cochrane Library, issue 4, 2002. Oxford: Update software. CD000174
97. Pellicer A, Aparicio M, Cabanas F et al. Effect of the cyclo-oxygenase blocker ibuprofen on cerebral blood volume and cerebral blood flow during normocarbica and hypercarbica in newborn piglets. *Acta Pediatr* 1999; 88: 82-8
98. Chemtob S, Behary K, Rex J. Prostanoids determine the range of cerebral blood flow autoregulation of newborn piglets. *Stroke* 1990; 21: 777-84