

Investigation of the clinical, laboratory, and echocardiographic effects of the presence of patent ductus arteriosus in very low birth weight newborns

Seçil Erçin,¹ Didem Arman,² Dilek Yavuzcan Öztürk,³ Ayşem Kaya,⁴ Taner Yavuz,⁵
Güner Karatekin⁶

¹Department of Pediatrics, VKF Amerikan Hospital, Istanbul, Türkiye

²Neonatal Intensive Care Unit, University of Health Sciences, Süleymaniye Maternity and Children Research and Training Hospital, Istanbul, Türkiye

³Neonatal Intensive Care Unit, Başakşehir Çam Sakura City Hospital, Istanbul, Türkiye

⁴Department of Biochemistry, Institute of Cardiology, Istanbul University, Istanbul, Türkiye

⁵Department of Pediatric Cardiology, Okan University Medical Faculty, Istanbul, Türkiye

⁶Neonatal Intensive Care Unit, Division of Neonatology, University of Health Sciences, Zeynep Kamil Maternity and Children Hospital Training and Research Hospital, Istanbul, Türkiye

ABSTRACT

Objective: Patent ductus arteriosus (PDA) may affect neonatal mortality and morbidity by causing significant hemodynamic changes in very low birth weight infants. In this study, it was aimed to compare the clinical, laboratory, and echocardiographic features of PDA with different hemodynamic properties in very low birth weight premature cases.

Material and Methods: This study was conducted prospectively in very low birth weight infants ≤ 32 weeks of gestation and < 1500 g, followed up in the neonatology clinic between May 1, 2011, and May 1, 2012. The cases were non-PDA, hemodynamically insignificant PDA according to clinical and echocardiographic findings performed at 24–72 h. Hemodynamically important PDA treated with intravenous ibuprofen and hemodynamically important PDA treated with oral ibuprofen were categorized as groups. Clinical, laboratory, and echocardiographic tests were repeated after treatment. The results were evaluated statistically.

Results: There were 66 cases (median weight 1200 g, 50% male) during the study period. Of these cases, 27 had no PDA, 14 had hemodynamically insignificant PDA, 10 had hemodynamically significant PDA treated with IV ibuprofen, and 15 had oral ibuprofen. In echocardiographic measurements, duct diameter, LA/Ao, LVDD and LVDS indices, La/LVDD, RA and LA volumes, and Emv and Amv measurements were significantly higher in hemodynamically important PDA groups ($p < 0.05$). It was observed that both systolic and diastolic functions of the heart improved with the closure of the duct after the treatment. When oral and IV ibuprofen treatment were compared, both were found to be effective ($> 90\%$) in closing the duct.

Conclusion: In very low birth weight premature babies, hemodynamically significant PDA can be detected by early echocardiography and deterioration in systolic and diastolic functions of the heart can be evaluated. The role of NTpBNP in demonstrating hemodynamically important PDA and monitoring the treatment response is limited. Oral or IV ibuprofen treatments are effective in the treatment of hemodynamically important PDA.

Keywords: Hemodynamically significant duct; ibuprofen; patent ductus arteriosus; premature; very low birth weight

Cite this article as: Erçin S, Arman D, Yavuzcan Öztürk D, Kaya A, Yavuz T, Karatekin G. Investigation of the clinical, laboratory, and echocardiographic effects of the presence of patent ductus arteriosus in very low birth weight newborns. Jour Umraniye Pediatr 2022;2(2):45–56.

Received (Başvuru): 17.08.2022 Revised (Revizyon): 01.09.2022 Accepted (Kabul): 01.09.2022 Online (Online yayınlanma): 13.10.2022

Correspondence (İletişim): Dr. Seçil Erçin. VKF Amerikan Hastanesi, Pediatri Bölümü, İstanbul, Türkiye.

Phone (Tel): +90 505 450 98 72 e-mail (e-posta): secilevrak@gmail.com

© Copyright 2022 by Istanbul Provincial Directorate of Health - Available online at www.umraniyepediatri.com

Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda patent duktus arteriyozus varlığının klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik etkilerinin araştırılması

ÖZET

Amaç: Patent duktus arteriyozus (PDA) çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde önemli hemodinamik değişikliklere yol açarak neonatal mortalite ve morbiditeyi etkileyebilir. Bu çalışmada, çok düşük doğum ağırlıklı prematüre olgularda farklı hemodinamik özellikteki PDA'nın klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma, 1 Mayıs 2011-1 Mayıs 2012 tarihleri arasında neonatoloji kliniğinde izlenen ≤ 32 gestasyonel hafta ve <1500 gram olan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde prospektif olarak yapıldı. Olgular klinik ve 24-72. saatte yapılan ekokardiyografi bulgularına göre PDA olmayanlar, hemodinamik önemsiz PDA, intravenöz ibuprofen ile tedavi uygulanan hemodinamik önemli PDA ve oral ibuprofen ile tedavi uygulanan hemodinamik önemli PDA grupları olarak kategorize edildi. Tedavi sonrası klinik, laboratuvar ve ekokardiyografi testleri tekrarlandı. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma döneminde 66 olgu (median ağırlık 1200 gram, %50'si erkek) mevcuttu. Bu olguların 27'sinde PDA yoktu, 14'ünde hemodinamik önemsiz PDA, 10'unda intravenöz ibuprofen ile tedavi edilen hemodinamik önemli PDA ve 15'inde oral ibuprofen ile tedavi edilen hemodinamik önemli PDA mevcuttu. Başlangıç ve tedavi sonrası N-terminal pro-BNP (NTpBNP) düzeyleri arasında gruplar arasında fark yoktu. Ekokardiyografik ölçümlerde duktus çapı, LA/Ao, LVDD ve LVDS indeksleri, La/LVDD, RA ve LA hacimleri ile diyastolik disfonksiyonu gösteren Emv ve Amv ölçümleri intravenöz ve oral ibuprofen uygulanan hemodinamik önemli PDA gruplarında belirgin yüksekti ($p<0,05$). Tedavi sonrası duktusun kapanması ile kalbin hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlarının iyileştiği görüldü.

Tartışma: Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde erken dönemde yapılan ekokardiyografi ile hemodinamik önemli PDA saptanarak kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında bozulma değerlendirilebilir. NTpBNP'nin hemodinamik önemli PDA'yı göstermede ve tedavi cevabını izlemedeki yeri sınırlıdır. Oral veya intravenöz ibuprofen tedavileri hemodinamik önemli PDA tedavisinde etkilidir.

Anahtar Kelimeler: Hemodinamik önemli duktus; ibuprofen; patent duktus arteriyozus; prematüre; çok düşük doğum ağırlığı.

ORCID ID

S.E.: 0000-0001-9394-5449; D.A.: 0000-0002-7218-9207; D.Y.Ö.: 0000-0001-5270-4294; A.K.: 0000-0003-3137-821X; T.Y.: 0000-0003-0694-9180; G.K.: 0000-0001-7112-0323

¹VKF Amerikan Hastanesi Pediatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Süleymaniye Doğum ve Çocuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

³Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Başakşehir Çam Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul, Türkiye

⁴Biyokimya Anabilim Dalı, Kardiyoloji Enstitüsü, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

⁵Okan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyolojisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁶Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Yenidoğan Bilim Dalı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ

Pulmoner arter ile inen aortayı birleştirerek fetal dolaşımda önemli bir rol oynayan duktus arteriyozusun postnatal dönemde kapanmaması olarak tanımlanan patent duktus arteriyozus (PDA), çok düşük doğum ağırlıklı prematüre yenidoğanlarda %35-40 sıklıkta görülebilmektedir (1). Gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile ters orantılı olarak insidansı değişebilmektedir (2-5). Bu bebeklerde PDA varlığı, soldan sağa önemli düzeyde şanta neden olarak neonatal morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilmektedir. Ayrıca duktus açıklığı ciddi hemodinamik problemlere yol açarak konjestif kalp yetmezliği, nekrotizan enterokolit, böbrek fonksiyonlarında bozulma, periventriküler lökomalasi, prematürel retinopati, intraventriküler kanama ve bronkopulmoner displazi gibi çeşitli komplikasyonları da beraberinde getirmektedir (6, 7).

Doğum ağırlığı ve gebelik yaşı küçüldükçe duktusun kendiliğinden kapanma olasılığı azalır (8). Komplikasyonların önlenmesi

amacıyla klinik olarak anlamlı PDA saptanan yenidoğanların tedavi edilmesi ve kapatılmaya çalışılması önerilmektedir. PDA'nın tedavisinde spesifik medikal tedaviler önemli rol oynar. Medikal tedavide siklooksijenaz inhibitörleri olan indometazin veya ibuprofen çoğunlukla uygulanır (9, 10). Son dönemlerde parasetamol uygulayan merkezler bulunmaktadır.

Bu çalışmada, çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 gram) bebeklerde farklı hemodinamik özellikteki PDA'nın etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. Hemodinamik olarak önemli duktus arteriyozusun erken tespit edilmesinde klinik ve ekokardiyografik bulguların birlikte değerlendirilmesi, N-terminal pro-BNP (NTpBNP) düzeylerinin PDA'yı belirlemek açısından önemi ve tedavi kararı verilen çok düşük doğum ağırlıklı prematürelere tedavi cevabının kontrol ekokardiyografi, NTpBNP ve klinik değerlendirme ile tespiti, tedaviye bağlı oluşabilecek böbrekle ilgili yan etkilerin sistatin C düzeyleri ile takibi incelendi. Ayrıca, PDA'nın kapanma başarısı açısından oral ve intravenöz tedavilerin karşılaştırılması değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

Bu çalışma, neonatoloji kliniğimizde izlenen, 32 gebelik haftasından küçük veya eşit gestasyonel haftaya sahip olan ve 1500 gramın altındaki prematüre bebeklerde 1 Mayıs 2011-1 Mayıs 2012 tarihleri arasında prospektif olarak yapıldı. Etik Kurul onayını (Onay tarihi: 12.04.2011, Protokol numarası: 5577) takiben ve çalışmaya alınan tüm bebeklerin ailelerinden aydınlatılmış onam ile izin alınan olgular çalışma grubunu oluşturdu. Otuz iki gebelik haftasından büyük, majör konjenital anomalisi olan ve aileleri tarafından onam formu imzalanmayan olgular çalışma dışı bırakıldı. İlk 24-72. saatlerde ekokardiyografi bulguları (duktus çapı, sol atriyum-aorta oranı $\geq 1,5$, aortada diyastol sonu ters akım bulunması) ve klinik özellikleri (devamlı üfürüm varlığı, telekardiyografide kardiyotorasik indeks veya pulmoner vaskülarite artışı, sıçrayıcı nabız veya prekordiyumda aktivite varlığı) değerlendirilen 66 olgu çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların 27'sinin duktusu kapalı idi. On dört hastanın duktusu açık olduğu halde klinik ve ekokardiyografi kriterlerine göre hemodinamik olarak önemsiz PDA olarak değerlendirilerek tedavi verilmedi. Yirmi beş hastada klinik ve ekokardiyografi kriterleri ile hemodinamik olarak önemli PDA saptandı. Bu hastalara çift-kör randomizasyon yapıldı. On beş hastaya oral ibuprofen, 10 hastaya intravenöz ibuprofen verildi.

Her bir hasta için anne bilgileri (yaş, gebelik sayısı, erken membran rüptürü varlığı ve süresi, preeklampsi varlığı, antenatal steroid uygulaması), bebekle ilgili bilgiler (gestasyonel hafta, doğum şekli, vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi ölçümleri, vücut yüzey alanı ile laboratuvar ve klinik özellikler) ve ekokardiyografik bulguları içeren bir çalışma formu hazırlandı.

Çalışmadan önce ve tedavi son dozundan sonra 24 saat içinde tüm hastalarda tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri (serum sistatin C, kreatinin, kan üre nitrojen, sodyum düzeyi, diürez miktarı), bilirubin düzeyi, kraniyal ultrasonografi ve ekokardiyografi değerlendirmeleri yapıldı. Çalışmaya alınan hastalara intravenöz ibuprofen (Pedia, Orphan Europe, Paris, France) veya oral ibuprofen (Pedifen, Atafarm, İstanbul, Türkiye) tedavisi başlandı. Başlangıç doz 10 mg/kg olarak verildi. Yirmi dört ve 48 saat sonra 5 mg/kg olmak üzere ikinci ve üçüncü dozlar uygulandı. İntravenöz ibuprofen dozu 15 dakikada infüze edildi ve infüzyon se-tinden tedavi sonrası serum fizyolojik uygulandı. Oral ibuprofen osmolalitesi 312 mOsmol/L olarak belirlendi, orogastrik sonda ile uygulandı. 1 mL steril su ilaç uygulandıktan sonra orogastrik tüp-ten verildi. Tedavi sırasında tüm yenidoğanlarda beslenmeye devam edildi. Üçüncü doz tedaviden sonra 24 saat içinde pediatrik kardiyolog tarafından kontrol ekokardiyografi uygulandı. Minimal duktal şanti olan hastalar düzenli olarak takip edildi. Kapanma tespit edilmeyenlere ikinci kür tedavi intravenöz ibuprofen şeklinde uygulandı. Çalışmaya alınan tüm hastalara 70-80 mL/kg/gün olacak şekilde sıvı tedavisi başlandı ve 10-20 mL/kg/gün olacak şekilde artış yapıldı. Tedavinin sonuna kadar hastalarda sıvı tedavisi maksimum 150 mL/kg/güne kadar çıktı. Sıvı tedavisi ile başarı sağlanamadığı zaman hipotansiyon tedavisi için hastalara dopamin tedavisi başlandı. Ventilasyon solunum sıkıntısının şiddetine göre nazal sürekli hava yolu basıncı (nCPAP) veya mekanik ventilasyonla sağlandı. Duktusun kapanma başarısı ve NTpBNP

ile sistatin C düzeylerine göre değerlendirilmesi birincil sonuçlar olarak kabul edildi. İkincil sonuçlar; tekrar tedavi uygulama gereksinimi, PDA'nın cerrahi ligasyonu, ventilasyon süresi, tekrar duktal açılma, pulmoner hemoraji, bronkopulmoner displazi, int-raventriküler kanama (Grade I-IV), nekrotizan enterokolit, intestinal perforasyon, gastrointestinal sistem kanaması, prematürel retinopati, sepsis ve ölüm oranları olarak belirlendi.

Kan Örneğinin Alınması

Umbilikal korddan ya da damar yolu açılırken lityum heparin içeren tüplere 2 mL kan örneği alındı. Örnekler kan alındıktan sonra 20 dakika içinde, 5000 devirde, +40 °C'de beş dakika sant-rifüj edildi. Serumlar ayrılarak çalışmanın yapılacağı güne kadar -30 °C'de saklandı.

NTpBNP Çalışması

Örnekler, ELISA ölçüm yöntemi ile USCN kiti (Uscn Life Science Inc.) kullanılarak Tecan cihazında çalışıldı.

Sistatin C Çalışması

Örnekler nefelometrik yöntem kullanılarak Bio Vendor kiti (Bio-Vendor-Laboratori Medicina a.s. Czech Republic) ile Prospect/Siemens cihazında çalışıldı.

Ekokardiyografik İnceleme

Çalışmaya alınan tüm yenidoğanların ilk 24-72 saat arasında, sedasyon uygulanmadan, sırtüstü pozisyonda ve bebekler sakin durumdayken Philips EnVisor C HD (Royal Philips Electronics, Amsterdam, Netherlands) cihazıyla, 7,5 MHz transduser kullanılarak ekokardiyografik incelemeleri yapıldı. Tüm incelemeler aynı pediatrik kardiyolog tarafından gerçekleştirildi. PDA tespit edilen hastaların ekokardiyografik incelemeleri tedavi son dozundan itibaren 24 saat içinde tekrar edildi. İkinci doz tedavi alması gereken hastalara tedavi bitiminde yeniden ekokardiyografik kontrolü yapıldı. Kalbin yapısal anormalliklerini incelemek için iki boyutlu inceleme tamamlandıktan sonra, ardışık M-mod, iki-boyutlu ve Doppler ekokardiyografik incelemeler ile PDA ve hemodinamik fonksiyonlar değerlendirildi.

Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerilerine uygun olarak iki boyutlu, M-mod ekokardiyografi ile kenardan kenara yöntemi kullanılarak sol ventrikül diyastol sonu (LVDD) ve sistol sonu çapları (LVDS) ölçüldü (11). Bu değerlerin vücut yüzey alanına (VYA) bölünmesi ile indeks sonuçları elde edildi. VYA'nın hesaplanmasında "VYA= 0,024265 x boy (cm) 0,3964 x ağırlık (kg) 0,5378" formülü kullanıldı (12).

PDA akım yönü, akım tipi (pulsatil tip, pulmoner hipertansif tip, büyüyen patern ve kapanmakta olan akım), boyutu ile birlikte kardiyak atım hacminin indeks değeri, sol ve sağ atriyum ölçümleri ve indeks değerleri hesaplandı (11).

Sistolik Performansın Değerlendirilmesi

Fraksiyonel kısalma (FS) hesaplanması için standart formül (FS (%)) = 100 x (LVDD - LVDS)/LVDD kullanıldı. Parasternal kısa eksen planında, papiller kas seviyesinde diyastol sonu ve sistol sonunda endokardiyal sınır içinde kalan alanlar (ESA, EDA) ölçülerek bütün sol ventrikül duvar hareketini yansıtan fraksiyonel kısalma alanı (FSA) hesaplandı. FSA (%) = 100 x (EDA - ESA)/EDA formülü kullanıldı.

Diyastolik fonksiyon ölçümü: Apikal dört boşluk pozisyonunda, PW doppler ile mitral kapaktan diyastol esnasındaki akım hızları olan erken sol ve sağ ventriküler zirve akım hızı (E, cm/s), atriyal fazdaki sol ventrikül zirve akım hızı (A, cm/s), E/A oranı ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için NCCS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Student's t-testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında One way Anova testi ve farklılığa neden çıkan grubun

tespitinde Tukey HSD testi kullanıldı; normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson ki-kare testi, Fisher's Exact test ve Yates Continuity Correction test (Yates düzeltmeli ki-kare) kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası ikili karşılaştırmalarda; normal dağılım gösteren parametrelerde Paired Samples Test ve normal dağılım göstermeyen parametrelerde Wilcoxon Ranks Test kullanıldı. Parametreler arası ilişkilerde Spearman's korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmada %40,9'u (n=27) kız, %59,1'i (n=39) erkek olmak üzere toplam 66 bebek mevcuttu. Olguların demografik ve karakteristik özellikleri Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1. Çalışmaya alınan bebeklerin gruplara göre tanımlayıcı ve prenatal özelliklerinin değerlendirmeleri

	PDA kapalı (n=27)	PDA açık tedavi almamış (n=14)	PDA açık tedavi almış		p
			Oral (n=15)	İntravenöz (n=10)	
Doğum ağırlığı (kg); Ort±SD	1.24±0.20	1.13±0.23	1.10±0.20	1.11±0.29	^a 0.175
Gestasyonel hafta; Ort±SD	29.52±1.53	28.79±1.93	29.13±1.64	28.30±2.41	^a 0.282
VYA/Haycock; Ort±SD	0.11±0.01	0.11±0.01	0.10±0.01	0.10±0.02	^a 0.148
Cinsiyet; n (%)					
Kız	11 (40.7)	4 (28.6)	8 (53.3)	4 (40.0)	^c 0.606
Erkek	16 (59.3)	10 (71.4)	7 (46.7)	6 (60.0)	
Antenatal Steroid					
Yok	3 (11.1)	2 (14.3)	2 (13.3)	4 (40.0)	^c 0.195
Var	24 (88.9)	12 (85.7)	13 (86.7)	6 (60.0)	
Preeklampsi					
Yok	14 (60.9)	7 (77.8)	7 (63.6)	6 (85.7)	^c 0.564
Var	9 (39.1)	2 (22.2)	4 (36.4)	1 (14.3)	
Erken membran rüptürü; n (%)					
Yok	21 (77.8)	10 (71.4)	12 (80.0)	9 (90.0)	^c 0.606
1-3 gün	5 (18.5)	3 (21.4)	1 (6.7)	0 (0)	
> 3 gün	1 (3.7)	1 (7.1)	2 (13.3)	1 (10.0)	
Doğum şekli; n (%)					
NSD	5 (18.5)	0 (0)	2 (13.3)	1 (10.0)	^c 0.387
C/S	22 (81.5)	14 (100)	13 (86.7)	9 (90.0)	
Apgar 1; Ort±SD (medyan)	5.96±1.72 (7.0)	5.14±1.79 (5.0)	4.80±1.65 (4.0)	5.30±1.77 (5.5)	^b 0.187
Apgar 5; Ort±SD (medyan)	7.89±1.08 (8.0)	7.00±1.30 (7.0)	7.00±1.13 (7.0)	7.20±1.55 (7.5)	^b 0.070

^aOne way Anova Test; ^bKruskal Wallis Test; ^cPearson Ki-Kare Test.

Olguların %84,8'inde (n=56) hiçbir klinik kriter görülmezken, %9,1'inde (n=6) tek kriter, %3,0'ünde (n=2) iki kriter, %3,0'ünde (n=2) üç kriter görülmektedir. Buna göre olguların %9,1'inde (n=6) üfürüm, %6,1'inde (n=4) prekordiyal aktivite artışı, %4,5'inde (n=3) kardiyotorasik indeks artışı, %1,5'inde (n=1) vaskülarite artışı ve %6,1'inde (n=4) sıçrayıcı nabız tespit edildi. PDA kapalı ve PDA açık ancak tedavi almamış olgularda klinik kriter gözlenmedi.

Bebeklerin PDA çapı ölçümleri 0 ile 2,7 mm arasında değişmektedir (ortalama 0,99±1,18 mm). Olguların %37,9'unda (n=26) ekokardiyografi kriteri görülmezken, %22,7'sinde (n=15) bir kriter, %22,7'sinde (n=15) iki kriter, %16,7'sinde (n=11) üç kriter görülmektedir. Buna göre olguların %59,1'inde (n=39) PDA, %42,4'ünde (n=28) La/Ao≥1,5 saptandı ve olguların %18,2'sinde (n=12) inen aortada retrograd akım görüldü. Olguların ayrıntılı ekokardiyografik parametre ölçümleri Tablo 2'de gösterildi.

Tablo 2. Çalışmaya alınan bebeklerin gruplara göre ilk ekokardiyografi sırasındaki ölçümlerinin değerlendirmeleri

	¹ PDA kapalı (n=27) Ort±SD	² PDA açık tedavi almamış (n=14) Ort±SD	PDA açık tedavi almış		p
			³ Oral (n=15) Ort±SD	⁴ İntravenöz (n=10) Ort±SD	
PDA çapı; (medyan)	-	1.22±0.26 (1.22)	1.90±0.33 (1.85)	1.88±0.35 (1.76)	^a 0.001**
Akım tipi					
Pulmoner HT tipi	-	0 (0)	1 (6.7)	2 (20.0)	^b 0.190
Büyüyen	-	4 (28.6)	7 (46.7)	4 (40.0)	^b 0.602
Pulsatil	-	1 (7.1)	3 (20.0)	2 (20.0)	^b 0.566
Kapanan	-	9 (64.3)	4 (26.7)	2 (20.0)	^b 0.044*
Vmaks (cm/s); (medyan)	-	214.52±94.55 (248.0)	229.07±185.16 (211.0)	187.07±68.57 (178.5)	^a 0.661
La/Ao; (medyan)	1.25±0.21 (1.20)	1.29±0.23 (1.30)	1.71±0.26 (1.79)	1.89±0.47 (1.75)	^a 0.001**
LVDD indeks (mm/m ²)	11.23±2.02	12.28±1.70	12.96±1.33	12.66±2.13	^c 0.022*
LVDS indeks (mm/m ²)	7.41±0.94	8.07±1.63	8.70±0.78	8.27±2.04	^c 0.021*
FS (%)	32.02±7.71	35.70±7.07	31.95±5.54	34.52±12.15	^c 0.463
Atım hacmi (mL)	1.26±0.54	1.08±0.35	1.45±0.72	1.09±0.37	^c 0.247
Atım hacmi indeks (mL/m ²)	10.90±4.24	10.16±3.25	13.63±6.75	10.18±2.61	^c 0.149
CO (mL/dk); (medyan)	186.63±80.43 (166.0)	161.69±56.15 (156.0)	226.88±100.65 (195.0)	156.20±58.98 (142.5)	^a 0.179
LA/LVDD; (medyan)	0.59±0.13 (0.56)	0.56±0.21 (0.49)	0.64±0.13 (0.59)	0.73±0.15 (0.71)	^a 0.002**
RA hacim indeks (mL/ m ²)	6.15±2.03	6.80±1.85	7.88±3.97	9.57±3.36	^c 0.010*
LA hacim indeks (mL/ m ²)	3.65±1.62	4.26±1.53	6.06±2.97	6.60±2.23	^c 0.001**
LA/RA; (medyan)	0.63±0.37 (0.59)	0.71±0.31 (0.78)	0.80±0.44 (0.78)	0.68±0.27 (0.72)	^a 0.295
LA+RA indeks (mL/m ²)	9.69±2.62	11.34±2.33	14.27±5.39	16.16±5.11	^c 0.001**
Emv (cm/s)	29.14±5.87	30.31±5.95	43.89±18.49	41.56±13.38	^c 0.001**
Amv (cm/s)	39.24±8.51	40.44±10.45	51.87±12.24	50.97±10.07	^c 0.001**
E/Amv; (medyan)	0.76±0.17 (0.73)	0.77±0.18 (0.72)	0.79±0.18 (0.75)	0.82±0.28 (0.71)	^a 0.963
FSA	64.83±7.49	67.13±9.58	64.59±8.50	64.48±23.61	^c 0.925
EDV (mL)	3.80±1.36	3.63±1.58	4.95±1.64	4.53±1.61	^c 0.057
ESV (mL)	1.34±0.55	1.22±0.78	1.73±0.48	1.62±1.03	^c 0.162

¹PDA kapalı; ²PDA açık; ³Oral tedavi; ⁴IV tedavi.*Kruskal Wallis Test; ^bPearson Ki-Kare Test; ^cOneway Anova Test; *p<0,05; ** p<0,01.

Duktusu kapalı olan grubun ortalama sistatin C düzeyi 0,87 mg/dL iken, hemodinamik önemli PDA gruplarında oral tedavide 0,80 mg/dL, intravenöz tedavide 0,85 mg/dL bulundu. Duktusu açık ancak tedavi verilmeyen grupta bu değer ortalama 1,44 mg/dL olup bu fark diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,044$).

Tedavi verilmeyen grubun hematokrit değeri $48,16\pm 9,17$, hemoglobin değeri $18,35\pm 7,62$ g/L ve trombosit değeri $202,17\pm 58,32$ iken tedavi verilen hemodinamik önemli PDA grubunun hematokrit değeri $48,24\pm 6,65$, hemoglobin değeri $15,84\pm 2,11$ g/L ve trombosit değeri $207,24\pm 70,28$ olarak bulundu, bu değerler için gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Başlangıç ortalama NTpBNP değerleri PDA kapalı olgularda $720,94\pm 1,04$ pg/mL, hemodinamik önemli olmayan PDA $799,47\pm 1,4$ pg/mL, oral ibuprofen ile PDA tedavisi alan $786,32\pm 1,39$ pg/mL, intravenöz ibuprofen ile PDA tedavisi alan $783,97\pm 1,26$ pg/mL olup birbirine benzerdi ($p>0,05$).

Çalışmaya alınan olguların mekanik ventilatör süresi, hastanede yatış süresi ve gözlenen sorunları içeren bilgiler Tablo 3'te gösterilmektedir. Hastanede yatış süresi oral tedavi alan hemodinamik PDA ve hemodinamik önemsiz PDA gruplarında diğer gruplara göre yüksek, mekanik ventilatörde kalma ve nCPAP ile hood süresi duktusu açık ve tedavi verilmeyen grupta yüksek, tam enteral beslenmeye geçiş süresi intravenöz ve oral ibuprofen uygulanan PDA gruplarında yüksek, bronkopulmoner displazi, oksijenden ayrılma süresi yine hemodinamik önemsiz PDA grubunda yüksek saptandı ($p<0,05$).

Tedavi alan olguların ekokardiyografik değişimleri Tablo 4'te gösterilmektedir. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası PDA çap ölçümlerindeki ortalama $1,67\pm 0,70$ birimlik düşüş, La/Ao ölçümlerindeki ortalama $0,57\pm 0,49$ birimlik düşüş, LVDD indekslerinde ortalama $1,53\pm 1,63$ birimlik düşüş, LVDS indekslerinde ortalama $1,02\pm 1,55$ birimlik düşüş, kardiyak output ölçümlerindeki ortalama $38,87\pm 66,36$ birimlik düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Olguların intravenöz ve oral ibuprofen tedavisi sonrası ikinci ekokardiyografik ölçüm sonuçları Tablo 5'te gösterildi. Gruplar arasında ekokardiyografik parametre ölçümleri arasında fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Oral ve intravenöz tedaviler karşılaştırıldığında duktusu kapatma açısından iki grubun da başarısı ≥ 90 olarak bulundu. İntravenözde 1 (%10) olguda ve oralde 1 (%6,7) olguda duktus tekrar açıldı. Oral tedavi verilen iki olguda nekrotizan enterokolit, intravenöz tedavi verilen bir olguda akut böbrek yetmezliği saptandı. Başlangıçta hemodinamik önemli olmayan altı hastada (ikisi PDA'sı kapalı olan ve dördü hemodinamik önemsiz duktus) hemodinamik duktusa geçiş izlendi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı prematürelde PDA'nın klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı. Hemodinamik önemli olan PDA'nın kalbin sis-

tolik ve diyastolik fonksiyonlarını etkilediğini, NTpBNP'nin takip ve tedavi kararında çok yararlı olmadığını, intravenöz ve oral ibuprofenin etkin bir şekilde duktusu kapatarak kardiyak fonksiyonları iyileştirdiğini gözlemledik. Çalışmamız, sonuçları ve prospektif özellikte olması nedeniyle önemli çalışmalardan biri olma özelliğindedir.

Yapılan bir çalışmada <1500 gram bebeklerde PDA sıklığı %37 olarak belirtilmiştir (12). Gestasyonel yaş azaldıkça PDA sıklığı artmaktadır ve aynı çalışmada azalan her gestasyonel hafta için PDA riskinin %9 arttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda PDA sıklığı %59 ve hemodinamik önemli PDA sıklığı %38 olarak bulundu.

PDA belirgin sol-sağ şanta yol açarak özellikle küçük prematüre bebeklerde önemli bir morbidite nedeni olmaktadır (13). Pulmoner direnç azaldığında diyastolik kaçışın ve retrograd diyastolik akımın sistemik etkileriyle respiratuvar yetmezlik, dolaşım bozukluğu ve inotrop ihtiyacı gelişebilir (13, 14). Hemodinamik olarak önemli duktusun zamanında tespit edilmesi ve tedavi verilmesi prematürelde duktusa bağlı mortalite ve morbiditelerin azaltılması açısından önemlidir. PDA'nın hemodinamik olarak anlamlı olup olmadığına ekokardiyografi ve klinik bulgulara göre karar verilir (15).

Bir çalışmada klinik bulgularla birlikte duktal çapın $>1,5$ mm, La/Ao $>1,4$ ve inen aortada retrograd akım olmasının hemodinamik önemli PDA için kriter kabul edilebileceği, ekokardiyografi ile 24-72. saatlerde duktal çap ölçümünün belirgin sol-sağ şant gelişimiyle korele olabileceği söylenmiştir (16). Heuchan ve ark. (17) tarafından yapılan bir çalışmada <29 GH toplam 29 preterm postnatal 6-48. saatlerde ekokardiyografi yapılmış ve hastalar asemptomatik, konservatif izlenen PDA'lı grup, PDA ligasyonu uygulanan grup ve ölen grup olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Klinik kriterler içinde üfürüm ortalama yedinci günde ortaya çıkmış ve anlamlı PDA'sı olan üç hastada üfürüm duyulmamıştır. Aynı çalışmada renkli doppler ile erken dönemde ölçülen PDA çapının $>1,5$ olmasının semptomatik PDA gelişimini öngörmeye %91 duyarlılık ve %100 özgüllükte güvenilir olduğu bulunmuştur. Skelton ve ark. (18) tarafından yapılan bir çalışmada yanlış pozitif ve yanlış negatif klinik bulguların ilk haftada sık olabileceği bu nedenle haPDA'yı erken dönemde klinik bulgularla saptamanın güç olabileceğinden bahsedilmiştir. Özellikle Gonen ve ark. (19) önerdikleri düşük doğum ağırlıklı bebeklerde kolay uygulanabilir bir skorlama sistemi ile ekokardiyografi kullanmadan hemodinamik anlamlı PDA'nın tanı ve yönetiminin yapılabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Biz çalışmamızda klinik kriterlerin yanında, ekokardiyografik parametreleri de kullanarak değerlendirme yaptık.

NTpBNP düzeylerinin de haPDA'yı öngörmeye yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu düşünülmektedir (15). Özellikle 48. saatten sonra serum BNP seviyeleri ile PDA arasında iyi bir korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Puddy ve ark. (20) 18 preterm bebekte üçüncü, beşinci ve yedinci günlerde BNP seviyelerini ölçüp, yedinci günde ekokardiyografilerini yaparak değerlendirmişler ve PDA'sı olan altı bebekte üçüncü günde ölçülen BNP seviyelerinin diğer 12 bebeğe göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır (2012 pg/mL'ye karşı 42 pg/mL,

Tablo 3. Çalışmaya alınan bebeklerin gruplara göre ikincil sonuçlarına ilişkin değerlendirmeler

	PDA kapalı	PDA açık tedavi almamış	PDA açık tedavi almış		p
			Oral	İntravenöz	
Hastanede yatış süresi					
n	27	14	15	10	^b 0.068
Ort±SD (medyan)	39.04±15.80 (34.0)	51.64±23.37 (47.0)	55.47±21.23 (58.0)	38.90±19.10 (45.5)	
Sepsis; n (%)	15 (55.6)	7 (50.0)	10 (66.7)	6 (60.0)	^a 0.831
IVK; n (%)	2 (7.4)	1 (7.1)	4 (26.7)	4 (40.0)	^a 0.104
Surfaktan; n (%)	11 (40.7)	5 (35.7)	12 (80.0)	6 (60.0)	^b 0.050
İnotrop; n (%)	5 (18.5)	3 (21.4)	3 (20.0)	3 (30.0)	^b 0.948
Ortalama tansiyon; Ort±SD	45.37±8.13	42.57±9.82	45.07±8.50	41.90±8.53	^a 0.607
MV kalma süresi					
n	22	11	15	9	^c 0.003**
Ort±SD (medyan)	5.68±7.04 (4.0)	20.00±22.31 (9.0)	14.47±13.75 (9.0)	10.67±10.06 (7.0)	
IPPV (entübe)					
n	13	7	11	7	^c 0.103
Ort±SD (Medyan)	3.38±4.07 (1.0)	12.00±12.05 (5.0)	10.27±11.76 (6.0)	6.57±7.18 (3.0)	
nCPAP					
n	22	11	15	8	^c 0.015*
Ort±SD (medyan)	3.95±3.97 (3.0)	11.45±9.85 (9.0)	6.93±4.86 (6.0)	5.50±3.96 (4.5)	
Hood					
n	26	12	15	8	^c 0.044*
Ort±SD (medyan)	4.96±4.32 (3.5)	10.00±7.66 (8.0)	9.20±8.11 (7.0)	5.87±3.09 (5.0)	
Oksijenden ayrılma süresi					
n	26	13	15	10	^b 0.009**
Ort±SD (medyan)	14.04±11.85 (10.0)	34.23±28.21 (24.0)	34.13±25.12 (31.0)	17.70±12.20 (15.0)	
Tam enteral geçiş günü					
n	27	14	15	9	^b 0.023*
Ort±SD (medyan)	10.63±6.56 (9.0)	12.36±4.98 (13.5)	20.53±16.04 (16.0)	15.89±7.35 (16.0)	
BPD; n (%)	2 (7.4)	6 (46.2)	7 (46.7)	2 (25.0)	^a 0.014*
Steroid; n (%)	0 (0)	3 (23.1)	3 (20.0)	2 (25.0)	^a 0.070
ROP; n (%)	19 (90.5)	9 (75.0)	14 (100)	7 (87.5)	^a 0.221
NEK; n (%)	1 (3.7)	0 (0)	2 (13.3)	0 (0)	^a 0.360
Eksitus; n (%)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	2 (20.0)	^a 0.076

^aPearson Ki-Kare Test; ^bKruskal Wallis Test; *p<0.05; **p<0.01.

p<0,0001). Bir başka çalışmada PDA/ağırlık oranı ve BNP düzeyi arasında yüksek korelasyon olduğu (Spearman: 0.71; %95 güven aralığı: 0,45-0,87; p<0,001) ve 486,5 pg/mL değerinin %81 duyar-

lılık ve %92 özgüllük ile hemodinamik önemli PDA'yı öngörmeye en iyi değerin olduğunu belirtmişlerdir (21).

Bizim çalışmamızda ise ölçülen NTpBNP düzeyleri PDA'nın kapa-

Tablo 4. Tedavi alan bebeklerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası ekokardiyografik ölçümlerinin değerlendirmeleri

	Tedavi öncesi Ort±SD	Tedavi sonrası Ort±SD	Fark	p
^a PDA çapı (mm)	1.90±0.34	0.24±0.55	1.67±0.70	0.001**
^a Vmaks (cm/s);	171.33±63.72	136.67±116.90	34.67±115.29	0.463
^a La/Ao	1.80±0.36	1.23±0.33	0.57±0.49	0.001**
^b LVDD indeks (mm/m ²)	12.99±1.52	11.46±1.31	1.53±1.63	0.001**
^b LVDS indeks(mm/m ²)	8.61±1.37	7.59±1.34	1.02±1.55	0.004**
^b FS (%)	33.18±8.78	34.31±6.81	-1.13±9.97	0.583
^b Atım hacmi (ml)	1.34±0.61	1.20±0.50	0.14±0.44	0.126
^b Atım hacmi indeks (mL/m ²)	12.58±5.55	11.16±4.32	1.42±4.21	0.113
^b CO (mL/dakika)	203.38±90.75	164.52±72.5	38.87±66.36	0.009**
^a LA/LVDD	0.68±0.14	0.61±0.12	0.08±0.15	0.032*
^b RA hacmi indeks (mL/m ²)	8.71±3.76	7.83±3.05	0.89±3.95	0.283
^b LA hacmi indeks (mL/m ²)	6.39±2.66	4.37±3.23	2.02±3.57	0.010*
^a LA/RA	0.76±0.39	0.55±0.28	0.21±0.43	0.023*
^b LA+RA indeks (mL/m ²)	15.15±5.24	12.23±5.91	2.92±6.2	0.034*
^b EMV (cm/s)	43.48±16.51	36.53±10.25	6.95±17.27	0.061
^b AMV (cm/s)	51.84±11.32	46.21±12.03	5.63±11.46	0.025*
^a E/AMV	0.81±0.23	0.75±0.14	0.06±0.25	0.310
^b FSA	64.55±15.85	134.14±14.04	-69.59±27.39	0.001**
^b EDV (mL)	4.78±1.61	3.54±1.11	1.25±1.14	0.001**
^b ESV (mL)	1.69±0.73	1.20±0.56	0.49±0.64	0.001**

^aPaired Samples Test; ^bWilcoxon Ranks Test; *p<0,05; ** p<0,01.

lı olduğu grupta PDA açık gruba göre düşük olmakla (720,94'e karşın 790,31 pg/mL) birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tedavi gerektiren PDA ile tedavi gerektirmeyen PDA'sı olan bebeklerin NTpBNP düzeyleri karşılaştırıldığında (785,42'ye karşı 746,79 pg/mL) farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (p>0,1). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası NTpBNP düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte belirgin düşüş meydana gelmiştir (794,33'e karşı 741,31 pg/mL).

Prematüre bebeklerde haPDA tipik olarak postnatal 1-3. günler arasında gelişir. Surfaktan ile tedavi edilen bebeklerde klinik bulgular surfaktanın pulmoner vasküler direnci azaltarak akciğer fonksiyonlarını düzeltmesi ve buna bağlı olarak sol-sağ şantın artması nedeniyle daha erken ortaya çıkabilir (22). Bizim hasta grubumuzda da klinik bulgusu olan PDA grubunun hepsinde surfaktan tedavisi öyküsü vardı.

Düşük hematokrit değeri, pulmoner vasküler kan akımı direncini azaltarak sol-sağ şantın derecesini artırırken, yüksek hematokrit değeri PDA'daki şantı azaltır. Yüksek hematokrit değeri

böylece perfüzyonun yetersiz olduğu durumlarda sistemik oksijenlenmeyi sağlar. Hematokrit değerini 14-15 g/dL düzeyinde tutmanın pulmoner vasküler direnci artırarak sol-sağ şantı azaltabileceği bildirilmektedir (18). Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da tedavi gerektirmeyen grup ile tedavi ihtiyacı olan haPDA grubunun hemoglobin değerleri birbirinden farklı olmakla beraber (18,5'e karşın 15,8 g/dL) bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05).

Sistatin C yenidoğanda glomerüler filtrasyon hızını değerlendirmede kreatinin düzeylerinden daha güvenilirdir. Kreatinin böbrek fonksiyonundaki küçük değişikliklere karşı fazla duyarlı değildir. Bu nedenlerle pediatrik popülasyonda sistatin C ile böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinin daha güvenilir olduğu bildirilmektedir. Prematüre yenidoğanlarda tüm gestasyonel haftalarda sistatin C düzeyleri termlere göre belirgin daha yüksektir. Çocuklarda bir yaş civarında düzeyler erişkin yaşlardaki düzeylere inerler. Bir yaşın altında sistatin C düzeyleri böbreklerin olgunlaşma gecikmesine bağlı olarak daha yüksek düzeylerde seyrediler (23). Tedavi öncesi değerlendirmelerde sistatin C düzeyi hemo-

Tablo 5. Tedavi alan grupların ikinci ekokardiyografi ölçümlerine ilişkin bulgular

	Oral Ort±SD (medyan)	İntravenöz Ort±SD (medyan)	p
PDA çapı	0.18±0.48 (0.0)	0.33±0.66 (0.0)	^a 0.488
Akım tipi; n (%)			
Büyüyen	0	50,0	^b 0.368
Pulsatil	50,0	0	
Kapanan	50,0	50,0	
Vmaks	125.33±110.95 (151.0)	148.00±146.52 (151.0)	-
La/Ao	1.22±0.36 (1.28)	1.24±0.26 (1.39)	^a 0.743
LVDD indeks	11.48±1.21 (11.72)	11.43±1.55 (12.17)	^a 0.976
LVDS indeks	7.40±1.40 (7.10)	7.91±1.25 (7.31)	^a 0.421
FS (%)	35.70±7.17 (35.9)	32.00±5.80 (33.3)	^a 0.200
Atım hacmi (mL)	1.21±0.51 (1.29)	1.17±0.50 (1.03)	^a 0.952
SV indeks	11.33±4.71 (11.03)	10.87±3.81 (9.68)	^a 0.881
CO	166.29±81.42 (147.0)	161.57±59.11 (153.0)	^a 0.788
LA/LVDD	0.59±0.10 (0.62)	0.63±0.16 (0.59)	^a 0.765
RA atım hacmi indeks	8.46±3.22 (8.47)	6.77±2.56 (5.91)	^a 0.200
Atriyum volüm indeks	4.49±3.66 (3.11)	4.17±2.54 (3.97)	^a 0.881
LA/RA	0.50±0.22 (0.41)	0.62±0.35 (0.55)	^a 0.633
LA+RA indeks (mL/m ²)	12.75±6.67 (12.62)	11.24±4.34 (11.41)	^a 0.606
EMV	34.83±9.80 (34.20)	39.34±10.95 (38.80)	^a 0.221
AMV	46.65±12.93 (44.00)	45.49±11.07 (39.10)	^a 0.835
E/AMV	0.73±0.10 (0.70)	0.77±0.19 (0.76)	^a 0.905
FSA	130.39±8.97 (129.70)	139.76±18.50 (137.55)	^a 0.149
EDV (mL)	3.62±1.05 (3.40)	3.41±1.22 (3.69)	^a 0.760
ESV (mL)	1.12±0.50 (1.04)	1.31±0.64 (1.31)	^a 0.488

^aMann-Whitney U Test; ^bPearson Ki-Kare Test.

dinamik anlamlı olmayan PDA grubunda, duktusu kapalı olan ve tedavi gerektiren duktusu olan grupla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Tedavi sonrası gruplar arasında sistatin C değerleri arasında önemli bir fark saptanmamıştır ve ek uygulanan testlerde de hiçbir grupta böbrek fonksiyon bozukluğunu gösteren bir yan etki saptanmamıştır.

Prematüre kalbi gestasyonel haftası daha büyük bebeklere göre bazı farklı özellikler taşır. Miyokardiyum daha fazla su içeriğine ve daha büyük miktarda "stiff" kollajen nedeniyle ventriküllerin kompliyansı düşük olup bu da diyastolik disfonksiyona ve sonuç olarak oldukça zayıf ventriküler doluşa yol açmaktadır. Preterm miyokardiyumu düşük basınçlı plasenta artık olmadığı için hipoksi, anemi ve mekanik ventilasyon gibi venöz dönüşü azaltan

strese karşı artıyükte artış ile cevap veremez (24).

Çalışmamızda baktığımız duktal velositeyi gösteren Vmaks değerleri gruplar arasında anlamlı fark içermiyordu.

La/Ao ise hemodinamik anlamlı grubumuzda, duktusu kapalı gruba göre belirgin yüksekti. Duktusu açık olan ancak tedavi verilmeyen grubun La/Ao ortalaması da kapalı gruba yakın bulundu. LVDD ve LVDS ölçümleri VYA'ya bölünerek indeks değerler elde edildi, hem LVDD indeksi hem de LVDS indeksi duktusu kapalı grupta duktusu hemodinamik olarak anlamlı olsun ya da olmasın açık gruba göre (Grup 1 ve 2) istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu, duktusa bağlı artan volüm yükü nedeniyle sol ventrikülün hem sistol sonu hem de diyastol sonu çaplarında artış olabileceği düşünüldü.

Ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kılma miyokard kontraktilesini her zaman doğru olarak yansıtmamasına rağmen miyokardın sistolik fonksiyonlarını ölçmede halen en sık olarak kullanılan yöntemlerdir (8, 25). Bunlara ek olarak sol ventrikül duvarının bütünüdür hareketini yansıtan fraksiyonel kılma alanı da kullanılmaktadır. Sistolik fonksiyonlara göre gruplar karşılaştırıldığında fraksiyonel kılma, fraksiyonel kılma alanı, CO ve SV indeks açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi. Yapılan bir çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde haPDA varsa belirgin yüksek sol ventrikül atım hacmi ve azalmış abdominal aortik kan akımı olduğu gösterilmiştir (8). Bizim çalışmamızda ise atım hacmi açısından haPDA grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Bununla birlikte tedavi sonrası değerler karşılaştırıldığında atım hacmi düşmekle birlikte yine aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

Sol atriyum ve sağ atriyum hacimleri duktusu kapalı grupta hemodinamik anlamlı duktus grubuna göre anlamlı şekilde düşüktür. Duktusu açık grupta atriyum hacimlerinin sol-sağ şanta bağlı artmış olduğu düşünüldü. La ve Ra değerlendirildiğinde birbirlerine oranlarının gruplar arasında fark yaratmadığı ancak toplam hacim indekslerinin yine hemodinamik anlamlı grupta kapalı gruba belirgin artmış olduğu görülmektedir.

Hemodinamik olarak diyastol; ventriküler relaksasyon, hızlı kan doluşu, diyastasis ve atriyal kontraksiyondan oluşmaktadır. Kanın büyük bir kısmı erken fazda pasif akımla ventriküllere geçer, geriye kalan kısmın geç fazda atriyal kasılma ile ventriküle geçişi sağlanır. Diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda azalmış miyokard kompliyansı kanın pasif geçişine engel olduğu için kanın büyük bir kısmı atriyal fazda ventriküllere dolar (25). Diyastolik fonksiyon, mitral kapaktan doppler ile ölçülen hızlı ventriküler doluş tepesi hızı (E), atriyal kasılma sırasında ventriküler doluş tepesi hızı (A), E/A oranı ile değerlendirilebilir. Ventriküler dolumun %75-80'i ventrikül basıncının düşmesiyle erken fazda, %20-25'i atriyal fazda gerçekleşir. E velositesi özellikle ventrikül relaksasyonundan etkilenir (25). Miyokardiyal relaksasyonun anormal olduğu durumlarda ventriküler dolumun büyük bir kısmı atriyal kontraksiyon esnasında gerçekleşir. Bunun yansıması olarak ekokardiyografide E/A oranının düştüğü ve erken yavaşlama süresinin uzadığı görülür. Transmitral doppler ile pasif (E dalgası) ve aktif akımın (A dalgası) ölçülerek birbirine oranlanması ile elde edilen E/A normal prematürelde term yenidoğanlardan farklı olarak, zayıf kompliyans ve diyastolik performans nedeniyle <1,0'dır (26). Hemodinamik olarak anlamlı PDA'sı olan prematürelde ise artmış sol atriyal basınç nedeniyle E/A >1,0 ölçülebilir.

Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan Em ve Am çalışmamızda değerlendirilmiş ve hemodinamik önemli PDA grubunda, duktusu kapalı gruba göre daha yüksek olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

Pretermelerde anlamlı PDA pulmoner ödem, pulmoner hemoraji, bronkopulmoner displazi ve pulmoner fonksiyonlarda azalma ile ilişkilidir. Tedavi ile PDA kapatılması pulmoner kompliyansı ve ventilasyonun düzelmesine yardımcı olur (27). Bizim çalışmamızda da duktusu kapalı olan grubun toplam mekanik ventilas-

yon süresi, hood ile izlem süresi, oksijende kalma süresi PDA'sı olan diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşüktür ($p<0,05$). Çok düşük doğum ağırlıklı 865 bebek ile yapılan bir çalışmada PDA tanılı hastalarda postmenstrüel 36. haftada bronkopulmoner displazi sıklığının diğer popülasyona göre 4,5 kat artmış olduğu gösterilmiştir (27). Çalışmamızda pulmoner hemoraji gelişen iki olgunun her ikisinin de PDA'sı mevcut olup akım paternleri pulsatil patern olarak değerlendirilmiştir. Akım paternlerinin de hemodinamik önemli PDA'yı öngörmede kriter olarak kabul edilebileceği düşünülmektedir.

Farmakolojik olarak PDA'nın kapatılmasını amaçlayan en yaygın kullanılan ilaçlar, araşidonik asidin prostaglandinlere dönüşümünü bloke eden, başta indometazin ve ibuprofen olmak üzere siklooksijenaz inhibitörleridir. Hemodinamik önemli PDA'nın tedavisinde ibuprofen ile bildirilen başarı %70-85'tir. İbuprofen ve indometazin tedavisinin periferik vazokonstriksiyon, gastro-intestinal kanama ve perforasyon, trombosit agregasyonunda azalma, hiperbilirubinemi ve böbrek yetmezliği gibi olumsuz yan etkileri bildirilmiş olsa da klinik uygulamada nadir görülmektedir (28). Bir prostaglandin sentaz inhibitörü olan parasetamol, siklooksijenaz inhibitörlerinin kontrendike olduğu veya etkisiz olduğu ve potansiyel yan etkilere sahip olduğu durumlarda hemodinamik önemli PDA tedavisinde de kullanılmaktadır ve parasetamol, ibuprofene giderek daha yaygın bir alternatif haline gelmiştir (29).

Kliniğimizde pretermelerde PDA kapatılmasında ibuprofen tedavisi tercih edilmekte ve profilaktik tedavi uygulanmamaktadır. Çalışmamızda, oral ve intravenöz ibuprofen tedavilerinin etkinliği ve güvenilirliği karşılaştırıldı, tedavi grupları arasında hastanede yatış süresi, sepsis, intraventriküler kanama, tam enterale geçiş süresi, entübasyon süresi, hood süresi, oksijen süresi arasında anlamlı fark bulunmadı. Ancak oral tedavi verilen grupta hastanede yatış süresi, bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterokolit, oksijenden ayrılma süresi intravenöz tedavi verilen gruba göre daha yüksek bulundu. Buna karşın kaybedilen iki bebek de intravenöz tedavi verilen gruptaydı. Her iki grubun duktusu kapatma başarısı (>%90) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Çeşitli çalışmalarda oral ibuprofen ile kapanma oranları %84,6 ile %95,4 arasında bulunmuştur (30). Oral ibuprofen ile intravenöz ibuprofenin karşılaştırılmasının yapıldığı bir çalışmada 64 preterm alınmış ve bu çalışmada oral ibuprofende duktusun kapanma oranı daha yüksek bulunmuştur (%84 ve %62). Çalışmanın sonucunda araştırmacılar, gruplar arasındaki etkinin ve güvenliliğin belirlenmesi için daha geniş sayıda hasta çalışmalarına ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir (30).

Cherif ve ark. (31) intravenöz ibuprofen tedavisi alan hastaların 3'ünde (%9,3) böbrekle ilgili yan etki gözlerken, oral ibuprofen tedavi grubunda böbrekle ilgili yan etki gözlememişlerdir. Bizim çalışmamızda da intravenöz tedavi verilen bir hastada akut böbrek yetmezliği gelişmiş ve diyaliz ihtiyacı olmuştur.

Bir meta-analizde oral ibuprofenin intravenöz ibuprofenden daha etkin ve intravenöz indometazin ile eş değer olduğu, oral ibuprofen ile daha düşük serum kreatinin değerine sahip oldu-

ğu ancak daha yüksek sistatin C düzeyi gözlemlendiği bildirilmiştir (31). Bizim çalışmamızda oral ve intravenöz ibuprofen tedavisine bağlı böbrekle ilgili gelişebilecek yan etki, daha duyarlı olan sistatin C kullanılmasına rağmen tespit edilmemiştir.

Oral kullanımda majör gastrointestinal yan etkiler gastrointestinal kanama, nekrotizan enterokolit ve bağırsak perforasyonu olarak tespit edilmiştir (30). Oral ibuprofenle ilgili prematüre bebeklerde gastrointestinal tolerans ve güvenilirlik açısından bazı endişeler bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak oral veya intravenöz ibuprofenin PDA'yı tedavi etmedeki etkinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Limitasyon

Çalışmanın başlıca kısıtlılığı tek merkezde sınırlı sayıda olguda gerçekleştirilmiş olmasıdır.

Sonuç olarak, çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde erken dönemde yapılan ekokardiyografi ile hemodinamik önemli PDA saptanarak kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında bozulma değerlendirilebilir. NTpBNP'nin hemodinamik önemli PDA'yı göstermede ve tedavi cevabını izlemedeki yeri sınırlıdır. Oral veya intravenöz ibuprofen tedavileri hemodinamik önemli PDA tedavisinde etkilidir.

Etik Kurul Onayı: Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu. Onay tarihi: 12.04.2011, Protokol numarası: 5577.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastaların ailelerinden alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

Yazarlık Katkıları: Fikir – SE, TY, GK; Tasarım – SE, DA; Denetleme – GK, SE; Kaynaklar – TY, GK; Malzemeler – AK, SE; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi – SE, TY; Analiz ve/veya Yorum – SE, DA; Literatür Taraması – SE, DA; Yazıyı Yazan – SE, GK; Eleştirel İnceleme – SE, DA.

Ethics Committee Approval: Ethics Committee of Zeynep Kamil Maternity and Children Hospital Training and Research Hospital. Approval date: 12.04.2011, Protocol number: 5577.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the families of the patients who participated in this study.

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

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

Authorship Contributions: Concept – SE, TY, GK; Design – SE, DA; Supervision – GK, SE; Fundings – TY, GK; Materials – AK, SE; Data collection and/or processing – SE, TY; Analysis and/or interpretation – SE, DA; Literature review – SE, DA; Writing – SE, GK; Critical review – SE, DA.

KAYNAKLAR

1. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research

Network. *Pediatrics* 2001;107:E1.

2. Ellison RC, Peckham GJ, Lang P, Talner NS, Lerer TJ, Lin L, et al. Evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 1983;71:364–72.
3. Furzan JA, Reisch J, Tyson JE, Laird P, Rosenfeld CR. Incidence and risk factors for symptomatic patent ductus arteriosus among in-born very-low-birth-weight infants. *Early Hum Dev* 1985;12:39–48.
4. Mouzinho AI, Rosenfeld CR, Risser R. Symptomatic patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight infants: 1987-1989. *Early Hum Dev* 1991;27:65–77.
5. 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;6:17–23.
6. Hammerman C. Patent ductus arteriosus. Clinical relevance of prostaglandins and prostaglandin inhibitors in PDA pathophysiology and treatment. *Clin Perinatol* 1995;22:457–79.
7. 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;93:647–51.
8. Shimada S, Kasai T, Konishi M, Fujiwara T. Effects of patent ductus arteriosus on left ventricular output and organ blood flows in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with surfactant. *J Pediatr* 1994;125:270–7.
9. Cherif A, Jabnoun S, Khrouf N. Oral ibuprofen in early curative closure of patent ductus arteriosus in very premature infants. *Am J Perinatol* 2007;24:339–45.
10. 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;343:674–81.
11. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072–83.
12. Horbar JD. The vermont-oxford neonatal network: Integrating research and clinical practice to improve the quality of medical care. *Semin Perinatol* 1995;19:124–31.
13. Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol* 2001;6:63–73.
14. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. Validation of the national institutes of health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005;116:1353–60.
15. Sasi A, Deorari A. Patent ductus arteriosus in preterm infants. *Indian Pediatr* 2011;48:301–8.
16. Thankavel PP, Rosenfeld CR, Christie L, Ramaciotti C. Early echocardiographic prediction of ductal closure in neonates ≤ 30 weeks gestation. *J Perinatol* 2013;33:45–51.
17. Heuchan AM, Young D. Early colour Doppler duct diameter and symptomatic patent ductus arteriosus in a cyclo-oxygenase inhibitor naïve population. *Acta Paediatr* 2013;102:254–7.
18. Skelton R, Evans N, Smythe J. A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent duc-

- tus arteriosus. *J Paediatr Child Health* 1994;30:406–11.
19. Gonen I, Babayigit A, Bornau H, Yasa B, Memur S, Semerci SY, et al. SIMPLE: A novel scoring system for predicting hemodynamically significant patent ductus arteriosus without echocardiographic evaluation in extremely low birth weight infants. *Front Pediatr* 2021;9:649515.
 20. Puddy VF, Amirmansour C, Williams AF, Singer DR. Plasma brain natriuretic peptide as a predictor of haemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants. *Clin Sci (Lond)* 2002;103:75–7.
 21. Parra-Bravo JR, Valdovinos-Ponce MT, García H, Núñez-Enríquez JC, Jiménez-Cárdenas ML, Avilés-Monjaraz R, et al. B-type brain natriuretic peptide as marker of hemodynamic overload of the patent ductus arteriosus in the preterm infant. *Arch Cardiol Mex* 2021.
 22. Seppänen M, Kääpä P, Kero P. Acute effects of synthetic surfactant replacement on pulmonary blood flow in neonatal respiratory distress syndrome. *Am J Perinatol* 1994;11:382–5.
 23. Bökenkamp A, Dieterich C, Dressler F, Mühlhaus K, Gembruch U, Bald R, et al. Fetal serum concentrations of cystatin C and beta2-microglobulin as predictors of postnatal kidney function. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:468–75.
 24. Noori S, Seri I. Pathophysiology of newborn hypotension outside the transitional period. *Early Hum Dev* 2005;81:399–404.
 25. El-Khuffash AF, McNamara PJ. Neonatologist-performed functional echocardiography in the neonatal intensive care unit. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16:50–60.
 26. Kozák-Bárány A, Jokinen E, Kero P, Tuominen J, Rönnemaa T, Välimäki I. Impaired left ventricular diastolic function in newborn infants of mothers with pregestational or gestational diabetes with good glycemic control. *Early Hum Dev* 2004;77:13–22.
 27. Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O’Shea TM. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: A North Carolina population-based study of very low birth weight infants. *North carolina neonatologists association. Pediatrics* 1999;104:1345–50.
 28. Cakir U, Tayman C. What should be the first-line treatment for the closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in premature infants? *Arq Bras Cardiol [Article in English, Portuguese]* 2022;118:548–55.
 29. Köksal N, Aygün C, Uras N. Turkish Neonatal Society guideline on the management of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Turk Pediatri Ars* 2018;53(Suppl 1):S76–87.
 30. Erdev O, Gokmen T, Altug N, Dilmen U. Oral versus intravenous ibuprofen: Which is better in closure of patent ductus arteriosus? *Pediatrics* 2009;123:e763.
 31. Cherif A, Khrouf N, Jabnoun S, Mokrani C, Amara MB, Guellouze N, et al. Randomized pilot study comparing oral ibuprofen with intravenous ibuprofen in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 2008;122:e1256–61.