

PATENT DUKTUS ARTERİOZUS TANISI ALAN PREMATÜRE YENİDOĞANLARIN İNCELENMESİ

Ayvaz AYDOĞDU¹, Defne ENGÜR², Bilin ÇETİNKAYA ÇAKMAK², Ali Rahmi BAKİLER¹, Münevver KAYNAK TÜRKMEN²

ÖZET

AMAÇ: Prematüre bebeklerde, önemli soldan sağa şanta neden olan patent duktus arteriozus (PDA), artmış neonatal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Bu çalışmada, hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen ve PDA tanısı alan prematüre bebekler özellikle PDA boyutunun prognoza etkisi açısından geriye dönük olarak değerlendirildi.

GEREÇ ve YÖNTEM: 2005-2009 yılları arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde toplam 407 prematüre bebek izlendi ve 33 bebekte hemodinamik olarak anlamlı PDA saptandı. PDA tanısı alan bebeklerin demografik verileri, klinik bulguları, tedaviye yanıtları ve gözlenen komplikasyonlar incelendi.

BULGULAR: Ortalama gebelik yaşı 30,1±2,8 hafta ve ortalama doğum ağırlığı 1602±553 g idi. Prematüre bebeklerde semptomatik PDA %8,1 sıklıkta saptandı. Olguların %27'sinde PDA spontan kapandı (hepsinde PDA 2,5 mm'nin altındaydı). 24 bebeğe ibuprofen (19 intravenöz, 5 per oral) verildi, 13'ünde (%54) kapanma gözlemlendi. Cerrahi ligasyon, semptomatik PDA'lı olguların %12'sinde gerekti. PDA <2,5 mm olanlarda ligasyon gerekmedi, PDA 2,5 mm olanların %24'üne ligasyon uygulandı. Ligasyon yapılan bir olguda şilotoraks ve bir olguda da lokal enfeksiyon gözlemlendi.

SONUÇ: Bu çalışmada PDA tanısı alan prematüre bebeklerin klinik izlemlerine etki eden faktörler incelenmiştir. PDA çapı <2,5 mm olanlarda prognoz daha iyi olduğu gözlemlenmiştir.

Anahtar sözcükler: Patent duktus arteriozus, yenidoğan, yoğun bakım ünitesi

Evaluation of Premature Newborn with Patent Ductus Arteriosus

SUMMARY

OBJECTIVE: Patent ductus arteriosus (PDA) with significant left to right shunt is related to increased neonatal morbidity and mortality in premature babies. In this retrospective study, premature newborns with PDA followed in our unit were evaluated especially with regard to effect of PDA diameter on the outcome.

MATERIALS and METHODS: Premature babies (n=407; gestational age <37 weeks) followed in Adnan Menderes University Faculty of Medicine NICU between years 2005-2009 were included in the study. Thirty-three of them with haemodynamically significant (hs) PDA were determined. Demographic data, clinical features, respond to therapy and complications were investigated.

RESULTS: Mean gestational age was 30.1±2.8 weeks and mean birth weight was 1602±553 g. Symptomatic PDA incidence among premature babies was 8.1%. Spontaneous closure was observed in 27% of the cases (all had ductus diameter of <2.5 mm). Twenty-four babies were given ibuprofen (19 intravenously, 5 per oral), closure was obtained in 13 cases. Success rate of ibuprofen therapy was 54%. Surgical ligation was needed in 12% of the cases. None of the cases with <2.5 mm PDA required surgery, whereas surgical ligation was performed in 24% of cases with 2.5 mm PDA. Local infection in one case and chylothorax in another case were seen as surgical complications.

CONCLUSION: Factors affecting the clinical outcome of premature infants suffering from PDA were investigated in this study. Better prognosis was seen when ductus diameter is <2.5 mm.

Key words: Patent ductus arteriosus, newborn, intensive care unit

Fetal dolaşımında aorta ile pulmoner arter arasında bağlantı sağlayan duktus arteriosus (DA), doğumu izleyen ilk günlerde, genellikle ilk 72 saat içinde kapanır. DA kapanmadığında, daha yüksek basınçlı aortadan pulmoner artere doğru kan geçişi olur ve aortaya atılan yüksek oksijenli kanın bir bölümü yeniden akciğer dolaşımına geçer. Böylece, akciğer kan akımı ve kalbin sol tarafına dönen kan miktarı artar. Düzeltilmeyen geniş patent duktus arteriosus (PDA) kalp yetersizliği ve pulmoner hipertansiyon ile sonuçlanabilir^{1,2}. Matür bebeklerden farklı olarak prematüre bebeklerin pulmoner damar

direnci daha düşük olduğundan ilk haftada dahi artmış soldan sağa şanta bağlı olarak konjestif kalp yetmezliği gelişebilir; artmış neonatal morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Bu nedenle PDA'nın tanısı ve uygun tedavisi hayati önem taşımaktadır¹⁻³.

Bu çalışmada, hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen ve PDA tanısı alan prematüre bebekler demografik özellikleri, tanısal ipuçları, tedaviye yanıtları, prognoza etki eden faktörler ve PDA ile ilişkili komplikasyonları açısından geriye dönük olarak değerlendirildi.

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Kardiyoloji BD, AYDIN, TÜRKİYE

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji BD, AYDIN, TÜRKİYE

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma 2005-2009 yılları arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yattıkları dönemde PDA tanısı alan bebeklerin (<37 hafta) hastane dosyaları incelenerek geriye dönük olarak yürütüldü. PDA tanısı alan bebeklerin gebelik haftası, doğum ağırlığı, cinsiyeti, doğum şekli, beşinci dakika Apgar skorları, PDA'ya ait klinik bulgular, ekokardiyografide renkli doppler bakıda PDA boyutu, ibuprofen tedavisine başlama yaşı, ibuprofen kür sayısı, ligasyon zamanı, respiratuar distres sendromu (RDS), intraventriküler kanama (İVK), nekrotizan enterokolit (NEK), prematüre retinopatisi (ROP), bronkopulmoner displazi (BPD), sepsis ve ölüm nedeni kaydedildi. Ekokardiyografik değerlendirme, pediatrik kardiyolog tarafından SonoSite MicroMaxx taşınabilir EKO cihazı ile yapıldı. PDA çapı > 1,5 mm, LA/Ao >1,4 ve soldan sağa şanti olan olgular hemodinamik olarak anlamlı (Ha) olarak kabul edildi. PDA şantının önemi değerlendirilirken, üfürüm varlığı, kalp yetmezliği bulguları, hiperdinamik prekordiyum ve sıçrayıcı nabız varlığı, hipotansiyon veya nabız basıncının artması, taşikardi, apne atakları, PDA'nın çapı ve akım paterni, sol atriyum ve sol ventrikül dilatasyonunun varlığı, mekanik ventilasyon desteği ihtiyacında artma olması, CO2 retansiyonu, akciğer grafi bulguları dikkate alındı. Bu bulgulara göre ibuprofen tedavisi kararı alındı. Tek kür ibuprofen, 24 saat aralarla 10 mg/kg, 5 mg/kg ve 5 mg/kg olarak toplam üç dozda verildi. İbuprofen tedavisinin son dozundan bir gün sonra ekokardiyografik değerlendirme yapıldı ve tam kapanma sağlanmamış olgulara (bir kontrendikasyon yoksa) ilk kürdeki verilmiş yolundan ikinci kür ibuprofen verildi.

İstatistiksel yöntemler

Kategorik yapıdaki değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri sayı olarak verildi. Gruplara göre karşılaştırılmasında Fisher kesin ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama \pm standart deviasyon (SD) olarak gösterildi ve gruplara göre karşılaştırıldığında bağımsız gruplarla t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri median (aralık) olarak gösterildi. Gruplara göre karşılaştırılmasında, Mann-Whitney U testi kullanıldı ve $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

2005-2009 yılları arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde toplam 981 yenidoğan izlendi. Bunlardan

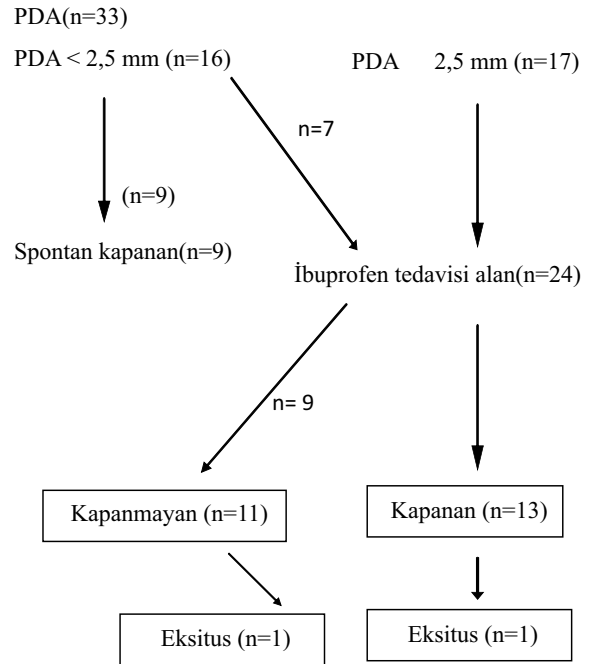
407'si 37 haftanın altında, 319'u 34 haftanın altındaydı. Ha PDA, 37 haftadan küçük bebeklerde % 8,1; 34 haftadan küçük bebeklerde % 9,1; 1500 gr'ın altındaki bebeklerde % 11,3 sıklıkta saptandı. Ha PDA saptanan 33 bebekten 24'üne ibuprofen tedavisi verildi. İntravenöz ibuprofen temininde güçlük yaşanan beş olguya oral ibuprofen verildi. Tedavi uygulanan olgular ve sonuçları Şekil 1'de özetlendi.

PDA çapına göre 2,5 mm sınır değer kabul edildiğinde, iki grup arasında doğum ağırlığı, gebelik yaşı, cins dağılımı, 5.dakika Apgar skoru, tanı ve tedaviye başlama yaşı, İbuprofen'le kapanma oranları arasında fark saptanmadı (Tablo 1).

PDA ile ilişkili semptom ve bulgular Tablo 2'de verildi. Bir olgu dışında tüm bebeklerde üfürüm duyuldu. Daha büyük PDA'lı olgularda sıçrayıcı nabız ve hepatomegali daha sık saptandı.

PDA ile ilişkilendirilen komplikasyonların sıklığı Tablo 3'te verildi. BPD sıklığı, daha büyük PDA'lı grupta küçük PDA'lı grubun yaklaşık 3 katı idi. Ancak fark, muhtemelen olgu sayısının azlığından istatistiksel anlamlı bulunmadı. PDA çapı < 2,5 mm olanların hiçbirinde ligasyon gerekliliği veya eksitus gözlenmezken, daha büyük PDA'sı olanların %35'inde ligasyon gerekliliği ya da eksitus gelişti ($p=0,018$).

PDA kapanmasını etkileyen faktörlere bakıldığında, sadece PDA çapının istatistiksel anlamlı etkisi görüldü (Tablo 4).



Şekil 1. PDA olgularında tedavi akış şeması

Tablo 1. PDA çapına göre olguların zellikleri.

	PDA apı < 2,5 mm (n=16)*	PDA apı ? 2,5 mm (n=17)*	Toplam (n=33)*	p
Doğum ağırlığı (g)	1761 ± 704 (510-2850)	1453 ± 316 (1030-2290)	1603 ± 554 (510-2850)	0,124
Gebelik yaşı	31 ± 3,2 (26-36)	29,4 ± 2,4 (26-35)	30,2 ± 2,9 (26-36)	0,102
Cinsiyet (K/E)	11/5	11/6	22/11	1,00
Beşinci dakika Apgar	8 (6-10)	8 (5-10)	8 (5-10)	0,681
PDA apı (mm)	2 (1-2)	3 (2,5-5)	2,5 (1-5)	< 0,001
Tanı yaşı (gün)	3,8 ± 2,6 (1-12)	4,8 ± 3,7 (1-14)	4,3 ± 3,2 (1-14)	0,398
Tedaviye başlama yaşı (gün)	5,3 ± 3,8 (1-12)	5,1 ± 3,5 (1-14)	5,1 ± 3,5 (1-14)	0,890
İbuprofenle kapanma (%)	5/7 (71)	8/17 (47)	13/24 (54)	0,386

*Medyan veya Ortalama ± SD (Dağılım)

Tablo 2. Olgularda gözlenen PDA ile ilişkili semptomlar.

Semptomlar	PDA apı < 2,5 mm (n=16)	PDA apı ≥ 2,5 mm (n=17)	Toplam (n=33)	P*
Üfürüm	15 (%94)	17 (%100)	32 (%97)	0,485
Taşikardi	10 (%63)	15 (%88)	25 (%76)	0,118
Sıçrayıcı nabız	3 (%19)	12 (%71)	15 (%46)	0,005
Hiperaktif	4 (%25)	10 (%59)	14 (%43)	0,08
Prekordiyum				
Hepatomegali	7 (%44)	15 (%88)	22 (%67)	0,01

Tablo 3. Olgularda gözlenen başlıca komplikasyonlar ve sıklıkları

Komplikasyonlar	PDA apı < 2,5 mm (n=16)	PDA apı ≥ 2,5 mm (n=17)	Toplam (n=33)	p *
NEK	3 (%19)	2 (%12)	5 (%15)	0,656
RDS	12 (%75)	11 (%65)	23 (%70)	0,708
BPD	2 (%13)	6 (%35)	8 (%24)	0,225
ROP	5 (%31)	7 (%41)	12 (%36)	0,554
İntrakranial kanama	2 (%13)	1 (%6)	3 (%9)	0,601
Eksitus	0	2 (%12)	2 (%6)	0,485
Cerrahi ligasyon	0	4 (%24)	4 (%12)	0,103

Tablo 4. PDA kapanmasını etkileyebilecek bazı faktörler.

	Spontan ya da ibuprofen ile kapananlar (n=22)*	İbuprofen ile kapanmayanlar (n=11)*	p
PDA apı (mm)	2,2 ± 0,9	3,4 ± 0,9	0,001
Doğum ağırlığı (g)	1665 ± 616	1478 ± 399	0,368
Gebelik haftası (hf)	30,3 ± 3,0	29,9 ± 2,7	0,739
Cinsiyet K/E	15/7	7/4	1,000
Tanı yaşı (gün)	4,1 ± 3,0	4,7 ± 3,6	0,596

*Ortalama±SD

Cerrahi tedavi sonuçları

PDA ligasyonu 4 olguya uygulandı. Ligasyon semptomatik PDA'lılarda %12,1 olguda gerekti. Tüm prematüreler (<37 hafta) arasında ise %1 sıklıkta uygulandı (4/407). Ortalama ligasyon yaşı 15,5 (8-20) gündü. Ligasyon yapılan olguların birinde şilotoraks,

birinde lokal enfeksiyon gelişti. İzleminde şilotoraks spontan düzeldi. Ligasyon yapılan olguların gebelik yaşları (ortalama 30,0±2,4 hafta), ligasyon yapılmayan olgularınkine benzerdi (ortalama 30,2±2,9 hafta).

TARTIŞMA

Son yıllarda çok sayıda çalışma yapılmasına karşın, prematürelde mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olan PDA'nın patofizyolojisi, tanısı ve tedavisiyle ilgili fikir ayrılıkları, devam etmektedir². Prostaglandin (PG) sentez inhibitörleri, prematürelde PDA tedavisinde tedavi seçeneği olarak kabul görse de, özellikle ileri derecede düşük doğum ağırlıklı bebeklerde azımsanmayacak yan etkileri gözlenmiştir ve hangi olgularda tedavi verileceği, hangi olgularda yakın monitorizasyon ile tedavisiz izlem yapılacağı henüz netlik kazanmamıştır^{2,6}. Diğer yandan ekokardiyografi bulguları her zaman klinik bulgularla örtüşmeyebilir; tedavi kararı alınırken klinik ve ekokardiyografi bulguları beraber değerlendirilmelidir⁴.

Çalışmamızda prematüre bebekler arasında ha PDA sıklığı % 8,1 iken, 1500 gr'ın altındaki bebeklerde sıklığı % 11,3 tür. Ülkemizden bildirilen çalışmalarda prematürelde PDA sıklığı % 14 ile % 39 arasında değişmektedir⁷⁻¹².

Olgularımızın en önemli semptomu üfürüm (%97), daha sonra taşikardi (%76) idi. Üfürümü olmayan tek olgunun PDA boyutu <2,5 mm idi. Bu nedenle 2 günden sonra üfürüm olmaması, büyük PDA olmadığının iyi bir kanıtı olabilir. Çalışmamızda olduğu gibi, bebeğin kısa süre ventilatörden ayrılarak osküte edilmesi güvenilir değerlendirme için gereklidir. Diğer klinik bulgular açısından bakıldığında, sıçrayıcı nabız ve hepatomegali, anlamlı olarak PDA boyutu > 2,5 mm olanlarda daha sık gözlemlendi.

Çalışmamızda, oral ibuprofen verilen bebeklerde kapanma oranı %80 saptandı. Bu oran IV ibuprofen alan bebeklerde %47 idi. Oral ve IV ibuprofen tedavisi ile toplam kapanma oranı %54 bulundu. Kısıtlı sayıda olguda kullanılan oral ibuprofen tedavisi en az intravenöz tedavi kadar etkili görünmekteydi. Oral ve IV yolla tedavi alan gruplar arasında tedaviye yanıt açısından fark bulunmadı. PDA kapanmasını etkileyen faktörlere bakıldığında sadece PDA çapının etkili olduğu görüldü. İbuprofen verilmeyen grupta, konservatif medikal tedaviyle kapanma oranı %27 olarak bulundu. Bu bebeklerin hepsinin PDA çapı <2,5 mm idi. Ülkemizden bildirilen çalışmalarda oral ibuprofen, PDA tedavisinde etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği olarak sunulmuş ve yanıt oranı % 81-89 aralığında bildirilmiştir⁸⁻¹¹.

Tedavi sırasında 2/24 (%8,3) hastada NEK gelişti, bir bebek enfeksiyon ve NEK nedeniyle kaybedildi. İbuprofen tedavisi almayan grupta 3/9 olguda (%33), NEK gözlemlendi. Ülkemizden bildirilen çalışmalarda, NEK insidansı, İV ibuprofen ile %4,5 ile %17 arasında, oral ibuprofenle %0 ile 18,1 gibi değişen sıklıkta rapor edilmiştir⁸⁻¹². İzlem sırasında ibuprofenle tedavi edilen iki hastada (% 8,3) geçici oliguri gözlemlendi, ancak böbrek yetmezliği görülmedi.

Uraş ve ark.'nın¹¹ çalışmasında oral ibuprofenle böbrek fonksiyonlarında etkilene gözlenmezken (11), Tekşam ve ark.'nın⁹ çalışmasında %9 sıklıkta oliguri bildirilmiştir. Çalışmamızda, PDA ile ilişkili olabilecek komplikasyonlardan hiçbirinde PDA çapı ile istatistiksel anlamlı düzeyde ilişki gözlenmemekle birlikte, BPD sıklığı PDA çapı > 2,5 mm olan grupta % 35 iken, daha küçük PDA'lı grupta (PDA çapı <2,5 mm) % 13 idi.

Cerrahi ligasyon sonrası bir hastada şilotoraks, bir hastada lokal enfeksiyon gelişti. İzlemde kaybedilen olgu olmadı. Kore'den bildirilen cerrahi ligasyon gerektiren 50 olgunun incelendiği bir çalışmada, birer olguda lokal enfeksiyon ve pnömotoraks gelişmiş; izlemde dört olgu kaybedilmiştir¹³. Ülkemizden Armangil ve ark.'nın çalışmasında, ligasyon yapılan 29 bebeğin ikisinde pnömotoraks gözlenmiş, izlemde yedisi kaybedilmiştir¹⁴.

Ülkemizde yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin çoğalması, prematüre bebek bakımında bilgilerimizin ve tecrübelerimizin artması, yaşayabilme sınırının yıllar içinde daha da aşağıya çekilmesi, PDA'nın giderek artan bir sorun olarak karşımıza gelmesine çıkmasına neden olmaktadır. Ünitelerin imkanları ve hizmet verdiği hasta grubunun özelliklerine bağlı olarak farklı merkezlerden bildirilen veriler değişkenlik gösterebilir. Bu çalışmada sonuç olarak:

- Prematüre bebeklerde (<37 hafta) semptomatik PDA %8,1 sıklıkta saptandı.
- 1 olgu dışında hepsinde üfürüm vardı (%97). Bu nedenle üfürüm duyulmaması klinik önemi olan PDA'nın dışlanmasında değerli olabilir.
- PDA'ların %27'si spontan kapandı (hepsinde PDA boyutu 2,5 mm'nin altındaydı).
- İbuprofen tedavisi %54 olguda tam kapanma sağladı.
- Kısıtlı sayıda olguda kullanılan oral ibuprofen tedavisi en az intravenöz tedavi kadar etkili görüldü.
- PDA boyutu, 2,5 mm'den küçük olanlarda ligasyon gerekmedi, eksitus gözlenmedi.
- Cerrahi ligasyon, semptomatik PDA'lı olguların %12'sinde gerekti, bu olgular arasında eksitus gözlenmedi.

KAYNAKLAR

1. Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. Pediatrics 2010;125:1020-30.
2. Evans N. Preterm patent ductus arteriosus: Should we treat it? J Paediatr Child Health 2012;48:753-8.
3. Evans N. Diagnosis of the preterm patent ductus arteriosus: Clinical signs, biomarkers, or ultrasound? Semin Perinatol 2012;36:114-22.
4. McNamara PJ, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: The need for disease staging. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed

- 2007;92:F424-7.
5. Neumann R, Schulzke SM, Bührer C. Oral ibuprofen versus intravenous ibuprofen or intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. Neonatology 2012;102:9-15.
 6. Schena F, Ciarmoli E, Mosca F. Patent ductus arteriosus: Wait and see? J Matern Fetal Neonatal Med 2011;24:2-4.
 7. Ekici F, Atasay B, Günlemez A, et al. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants. Anadolu Kardiyol Derg 2006;6:28-33.
 8. Akisu M, Ozyurek AR, Dorak C, Parlar A, Kultursay N. Prematüre bebeklerde patent duktus arteriozusun tedavisinde enteral ibuprofen ve indometazinin etkinliği ve güvenilirliği. ÇSHD 2001;44:56-60.
 9. Tekşam Ö, Yiğit Ş, Karagöz K, Korkmaz A, Yurdakök M, Tekinalp G. Yenidoğan bebeklerde patent duktus arteriozusun tedavisinde oral ibuprofen ve intravenöz indometazin: bir retrospektif çalışma. ÇSHD 2004;47: 96-102.
 10. Kervancıoğlu M, Devocioğlu C, Köksal O. Preterm bebeklerde patent duktus arteriozus tedavisinde oral ibuprofenin etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi. Dicle Tıp Derg 2005;32:140-4.
 11. Uraş N, Ödemiş E, Kırmemiş Ö, Tonbul A, Türkay S, Tatlı M. Preterm bebeklerde patent duktus arteriozusun enteral ibuprofen ile tedavisi. Yeni Tıp Derg 2007;24:164-7.
 12. Terek D, Köroğlu Ö, Yalaz M, Deveci M, Levent E, Akisu M, Kültürsay N. Prematüre bebeklerde patent duktus arteriozus sorunu: Tanı ve tedavi yaklaşımları. Ege Pediatri Bült 2009;16:123-69.
 13. Cho J, Yoon HY, Kim TJ, et al. Patent ductus arteriosus closure in prematurities weighing less than 1 Kg by subaxillary mini-thoracotomy. J Korean Med Sci 2010;25:24-7.
 14. Armangil D, Yurdakök M, Karagöz T, Canpolat FE, Korkmaz A, Yiğit Ş, Tekinalp G. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde patent duktus arteriozus ligasyonu yapılan prematüre bebeklerin retrospektif incelenmesi. ÇSHD 2008;51:187-92.

YAZIşMA ADRESİ

*Yrd. Doç. Dr Ayvaz AYDOĞDU
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Pediatrik Kardiyoloji BD, AYDIN, TÜRKİYE*

E- Posta : aaydogdu@hotmail.com

Geliş Tarihi : 08.10.2012

Kabul Tarihi : 14.03.2013