

TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ

PREMATÜRE BEBEKTE
PATENT DUKTUS ARTERİOSUS'A
YAKLAŞIM REHBERİ
2016





İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. DUKTUS ARTERİÖZUS	5
2.1. Duktus arteriozus anatomi ve histolojisi	5
2.2. Duktus arteriozusun rahim içi dönemde fonksiyonu	5
2.3. Duktus arteriozusu rahim içi yaşamda açık tutan faktörler	5
2.4. Duktus arteriozusun kapanması	6
2.4.a. Duktus arteriozus neden kapanmalıdır?	6
2.4.b. Duktus arteriozus term bebekte ne zaman ve nasıl kapanır?	6
2.5. Prematüre bebeklerde duktus arteriozus neden kapan(a)maz?	7
2.6. Kapanmış duktus arteriozusun yeniden açılması (Reopening)	7
2.7. Duktus arteriozusun prematürelerdeki seyri	8
3. PATENT DUKTUS ARTERİÖZUS - TANIM	8
4. PATENT DUKTUS ARTERİÖZUS - PREMATÜRELERDEKİ SIKLIK	8
5. PREMATÜRE BEBEKLERDE PATENT DUKTUS ARTERİÖZUS - RİSK FAKTÖRLERİ	9
6. PREMATÜRE BEBEKTE PATENT DUKTUS ARTERİÖZUSUN DOLAŞIM FİZYOLOJİSİNE ETKİLERİ VE ÖNEMİ	11
6.1. Patent Duktus Arteriozus ve Soldan Sağa Şantın Fizyolojisi	11
6.2. Patent Duktus Arteriozusun Akciğerler, Pulmoner ve Sistemik Dolaşım Üzerine Etkisi	11
6.3. Klinikte Patent Duktus Arteriozus	12
6.3.a. Patent Duktus Arteriozusta Klinik Belirti ve Bulgular	12
6.3.b. Patent Duktus Arteriozusta Terminoloji	13
7. PATENT DUKTUS ARTERİÖZUSDA TANI YÖNTEMLERİ	14
7.1. Akciğer grafisi	14
7.2. Elektrokardiyografi	14
7.3. Ekokardiyografi ve Doppler çalışmaları	14
7.4. Biyobelirleyiciler	18
7.5. Near Infrared Spectroscopy	19
7.6. Perfüzyon indeksi	19
7.7. Trombosit sayısı	19
7.8. Faz kontrast manyetik rezonans görüntüleme	19
7.9. Speckle tracking ekokardiyografi	19
8. PREMATÜRELERDE PDA TARAMASI	20
9. TEDAVİ	21
9.1. Konservatif Tedavi	21
9.1.a. Genel destek tedavisi	21
9.1.b. Diüretik tedavisi	21
9.1.c. Sıvı kısıtlaması	21
9.1.d. Beslenme	22
9.2. Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları	22
9.3. Siklooksijenaz İnhibitörleri	22
9.3.a. Profilaktik tedavi	22
9.3.a.i. Erken asemptomatik (pre-semptomatik) tedavi	22
9.3.a.ii. Erken semptomatik (2-5 gün) ve geç semptomatik (10-14 gün) tedavi	22
9.4. Farmakolojik tedavi	23
9.4.a.i. İndometazin	23
9.4.a.ii. İndometazin Dozu	23
9.4.a.iii. Erken ve Geç İndometazin uygulaması	23
9.4.a.iv. Bolus ve Devamlı İndometazin Uygulaması	23
9.4.a.v. Tekrarlayan İndometazin Uygulamaları	24
9.4.b.i. İbuprofen	24

Editörler:

Prof. Dr. Esin Koç
Prof. Dr. Mehmet Vural
Prof. Dr. Fahri Ovalı
Prof. Dr. Rahmi Örs
Prof. Dr. Eren Özek
Prof. Dr. Nuray Duman
Prof. Dr. Ahmet Karadağ

Bu klinik protokol, uygulayıcıya konusundaki son bilimsel gelişmeleri, kanıtlar doğrultusunda özetleyip sunarak, kolaylık sağlamak amacıyla öneri niteliğinde yazılmıştır. Burada belirtilen bilgi ve önerilerin yorumlanması ve uygulanması hekimin kendi sorumluluğundadır.

Bilimsel verilerle ilgili kanıtların, sürekli gelişme halinde olduğu unutulmamalıdır. Türk Neonatoloji Derneği'nin önerilerini içeren bu protokolün, bilimsel verilerle ilgili yeni yeterli kanıtlar doğrultusunda, ileriki yıllarda güncellenmesi planlanmaktadır.

9.4.b.ii. Doz	24
9.4.b.iii. Oral ve IV İbuprofen	24
9.4.b.iv. Yüksek Doz İbuprofen Tedavisi	24
9.4.c. Farmakolojik Tedavinin Yan Etkileri	25
9.4.c.i. Hiperbilirubinemi	25
9.4.d. Farmakolojik Tedavi Sırasında Beslenme	25
9.4.e. Diğer Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar	26
9.4.e.i. Parasetamol	26
9.5. Cerrahi Yaklaşım	27
9.6. HAPDA Kapatılmasında Medikal ve Cerrahi Tedavinin Karşılaştırılması	27
9.7. Transkateter Yolla PDA'nın kapatılması	27
9.8. Preterm PDA'yı nasıl tedavi edelim?	28
9.9. Hedeflenmiş bireysel yaklaşım	28
9.10. PDA - Gelecekteki Tedavi Yaklaşımları	29
9.10.a. EP reseptör antagonistleri	29
9.10.b. VEGF Agonistleri	29
9.10.c. Kombine tedaviler	29
10. PRETERM BEBEKLERDE PDA TANI VE TEDAVİ ÖNERİLERİ	30
11. KAYNAKLAR	34

Kısaltmalar

ADO: Amplatzer duct occluder
ANP: Atrial natriüretik peptid
BNP: Beyin natriüretik peptid (Brain natriuretic peptide)
BPD: Bronkopulmoner displazi
Ca++: Kalsiyum
COX: Siklo-oksijenaz
ÇDDA: Çok düşük doğum ağırlıklı
DA: Duktus arteriozus
ESS: Ekstraselüler sıvı
ET: Endotelin
FT: Fototerapi
GI: Gastrointestinal
HAPDA: Hemodinamik anlamlı PDA
İKK: İntrakranial kanama
H-FABP: Kalp Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (Heart Fatty Acid Binding Protein)
İV: İntravenöz
İVK: İntraventriküler kanama
K+: Potasyum
La: Ao: Sol atrium: Aort kökü oranı (Left atrium: Aorta)
MV: Mekanik ventilatör
NEK: Nekrotizan enterokolit
NGAL: Nötrofil jelatinaz-ilişkili lipokalin

NIRS: Near infrared spectroscopy
NO: Nitrik Oksit
NT-proBNP: Amino-terminal pro-B-tip natriüretik peptid
O2: Oksijen
PA: Pulmoner arter
PDA: Patent duktus arteriozus
PDD: Pulmoner damar direnci
POX: Peroksidaz
PG: Prostaglandin
PI: Perfüzyon indeksi
PK: Pulmoner kanama
PVL: Periventriküler lökomalazi
PVK: Periventriküler kanama
ROP: Prematüre retinopatisi
OR: Odds ratio
RDS: Respiratuvar distres sendromu
SİP: Spontan intestinal perforasyon
SMA: Superior mezenterik arter
SPA: Sol pulmoner arter
SVK: Superior vena kava
VATS: Video yardımcı torakoskopik cerrahi (Video assisted thoracoscopic surgery)
VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerin hem doğum hem de sağ kalım oranlarının artmasıyla birlikte, bu bebeklere özgü sorunlar ve cevapsız sorular da artmıştır. Rahim içi yaşamda fizyolojik bir gereklilik olan duktus arteriozus (DA) term bebeklerde sorunsuz bir şekilde kapanırken, prematüre bebekteki DA dokusunun yapısal özellikleri nedeniyle kapanamaz ve bir dizi hemodinamik değişikliğe ve prematüre morbiditelerinde artışa neden olur. Ancak, prematürde patent DA (PDA) birçok olumsuz sonuçla ilişkili olabildiği halde, tedavisi bu olumsuz sonuçların sıklığında bir azalmayla sonuçlanmamıştır.¹ Ayrıca, tedavi seçeneklerinin önemli yan etkileri ve kullanım kısıtlılıkları vardır ve tedavi verip vermemenin ve tedavide kullanılan ajanların uzun dönem sonuçlarını bilinmemektedir.² Patent DA'daki bu belirsizlik, PDA'nın farklı şekillerde ele alınmasına, farklı tedavi yöntemleri kullanılmasına ve farklı sonuçlar alınmasına neden olur.

“Türk Neonatoloji Derneği Prematüre Bebekte PDA Tanı ve Tedavi Rehberi”nin amacı yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen ve risk altında olan prematüre bebeklerde PDA tanısı, izlemi ve tedavisi konusunda, ülkemiz koşulları ve bilimsel veriler ışığında standart bir yaklaşım sağlamaktır.

2. DUKTUS ARTERİOZUS

2.1. Duktus Arteriozus Anatomi ve Histolojisi

Embriyolojik olarak dorsal aortadan simetrik aortik arterler gelişir. Bu simetrik arterler, asimetrik bir gelişimle büyük damarlara, boyun damarlarına ve proksimal aortaya farklılaşır. Altıncı sol aortik arter değişime uğramaz ve rahim içi yaşamda “duktus arteriozus” adıyla fonksiyonel kalır. Göç eden nöral krest hücreleri de DA oluşumuna katkıda bulunur.³ Tüm memeli fetuslarında bulunan DA, pulmoner arteri (PA), proksimal inen aortaya sol pulmoner arterle kesişim bölgesinden bağlar. Histolojik olarak DA muskuler bir arterdir ve yapısı komşu olduğu aorta ve pulmoner arterden farklıdır. Duvar kalınlıkları benzer olmasına karşılık, media tabakası DA'da düz kastan, aorta ve PA'de ise elastik liflerden oluşmuştur. Duktus arteriozusda intimal tabakanın etrafında belirgin bir kas tabakası vardır. Kas tabakası iç kısımda uzunlamasına; dış kısımda ise dairesel yerleşmiştir. Elastik laminada mukusla dolu yapılar izlenir. Subendotelial bölgede küçük, ince duvarlı damarlar vardır.^{4,5}

Duktus arteriozus kapanmadan önce tübüler yapıdadır; ancak patent olduğunda şekli değişir. Kapanma genellikle PA ucundan başladığından, DA patent kaldığında geniş bir aortik uç ve küçük bir pulmoner bağlantı yeri izlenir ve bu da PDA 'ya tipik olarak konik bir şekil verir.⁶ Yine de farklı şekillerde bulunabileceği akıldan tutulmalıdır. Term bebekteki çapı yaklaşık 10 mm'dir (inen aorta kadar).

2.2. Duktus Arteriozusun Rahim İçi Dönemde Fonksiyonu

Duktus arteriozus rahim içi yaşamda normal bir oluşumdur. Gebeliğin altıncı haftasından itibaren sağ ventrikül yükünün çoğunu taşıyabilecek kadar gelişmiştir. Bu dönemde pulmoner damar direnci (PDD) yüksek olduğundan, sağ ventrikülden çıkan kan, akciğerlere gitmeden DA yoluyla inen aortaya iletilir.² Böylelikle sağ ventrikül debisinin ancak %10'u pulmoner damar yatağına ulaşırken, duktustaki akım ventriküler debinin yaklaşık %55-60'ı kadardır. Bu dönemde DA'nın asıl görevi ventriküllerin toplam iş yükünün azaltılmasıdır ve göreceli olarak pasif bir oluşumdur.

2.3. Duktus Arteriozusu Rahim İçi Yaşamda Açık Tutan Faktörler

- **Prostaglandin'ler:** Rahim içi yaşamda DA dokusu tarafından prostaglandin E1 (PGE1) PG E₂ ve I₂ üretilir ve vazodilatör etki gösterirler. Gebe hayvanlara verilen PG sentez inhibitörleri ile DA'un konstrikte olduğunun ve bu konstriksiyonun PGE1 infüzyonu ile geri döndüğünün gösterilmiş olması, rahim içi yaşamda PG'lerin DA açıklığını aktif olarak sağladıklarının kanıtıdır.⁶ Endojen PGI₂ üretimi PGE₂'nin yaklaşık on katı olmasına rağmen, PGE₂'nin DA'daki vazodilatör etkisi üç kat daha fazladır. Fetusta plasentadan salınan PG'ler de eklenecek olursa, hem PG üretiminin daha fazla, hem de akciğere giden kanın azlığına bağlı olarak katabolizmalarının daha yavaş olması sinucunda PG düzeyleri yüksektir. Erişkin hayatta ise, PG'lerin aktif hormon olarak görev yapmamaları ve akciğerlerdeki katabolizmalarının hızlı olması sonucunda plazma düzeyleri çok düşüktür. Prostaglandinler etkilerini prostanooid reseptörleri üzerinden gösterirler. Rahim içi yaşamda bu reseptörlerden en önemlisi DA düz kas hücrelerinde yoğun olarak eksprese edilen EP₄'tür. Rahim içi yaşamda DA'nın erken kapanması (kendiliğinden ya da annenin non-steroidal anti-inflatuar ajan kullanmasına bağlı) sağ kap yetmezliğiyle sonlanır.

- **Nitrik Oksit (NO):** Duktus arteriozusda vazodilatör etki yapar. Rahim içi dönemde PGE₂ ve NO birbiriyle ters ilişkili olarak artıp-azalır. Prostaglandinler inhibe olduğunda NO sentetaz 3 aktive olur; PG'ler aktive olduğunda ise gen daha yavaş çalışarak NO düzeyleri düşer. Böylelikle DA'daki vazodilatör etki dengelenmiş olur.
- **Göreceli hipoksik ortam:** Rahim içi yaşamda DA'nın maruz kaldığı paO₂ 18-28 mm Hg'dır. Bu düşük PaO₂ düzeyleri de da DA'nın açık kalmasında etkendir.

2.4. Duktus Arteriozusun Kapanması

2.4.a. Duktus Arteriozus Neden Kapanmalıdır?

Bu sorunun en basit ve net cevabı "Gerek kalmadığı için"dir. Doğumdan sonra PDD düşer, akciğer kanlanması artar ve erişkin tipi dolaşım başlar. Artık kanın akciğerden uzaklaştırılması değil; akciğere gönderilmesi gereklidir. Bu durumda DA'ya gerek kalmaz.

2.4.b. Duktus Arteriozus Term Bebekte Ne Zaman ve Nasıl Kapanır?

Duktus arteriozusun kapanması önceden programlanmış, hazırlığı rahim içi yaşamda başlayan ve doğumdan sonra tamamlanan, karmaşık bir süreçtir.⁶ Duktus arteriozusun kapanması şu mekanizmalarla gerçekleşir:

- Doğumdan sonra kandaki oksijen saturasyonu artar: Hayvan deneylerinde matür kuzularda doğum sonrası yüksek oksijen maruziyetiyle DA'nın kapandığı gösterilmiştir. Ancak, preterm kuzularda çok yüksek düzeyde oksijenle temas bile DA'da konstriksiyona neden olmaz. Gebelik haftası ilerledikçe, artan oksijen konsantrasyonu DA'da oluşan konstriksiyonun şiddeti de artar. Yine de DA kapanmasında (siyanotik konjenital kalp hastalıklı bebeklerde de izlendiği gibi) kandaki oksijen düzeylerinin yükselmesi şart değildir.
- Dolaşımdaki O₂ düzeyindeki ani artış lokal PG metabolizmasını etkiler ve PG üretimi azalır.
- Plasentadan salınan PG'ler ortadan kalkar.
- Akciğer kanlanması artar, PG'lerin metabolizması hızlanır ve kandaki düzeyleri düşer. Düşen PGE₂ düzeylerinin DA kapanmasındaki ana etken olduğunun en güzel kanıtı, DA bağımlı ağır konjenital kalp hastalıklarında bile DA'un birkaç gün içinde kapanmasıdır.

- Bradikinin: İlk nefesle birlikte akciğerden salınır.

Term bebekte DA'nın kapanması iki basamakta gerçekleşir:^{6,7}

- **Fonksiyonel kapanma:** Term bebeklerde yaşamın 12-29. saatleri arasında (ortalama 15 saat) gerçekleşir. Zamanında doğmuş bebeklerin yaklaşık yarısında DA'nın konstriksiyonu ile fonksiyonel hemodinamik kapanma yaşamın ilk 24 saati içinde olur. Fonksiyonel kapanma bebeklerin %90'ında 48, hemen tamamındaysa 72 saat içinde tamamlanır. Fonksiyonel kapanmada, PaO₂'deki yükselmeye, PG'lerin düzeyindeki düşme sinerjistik etkileşir. Dolaşımdaki PG'lerin düzeylerinin düşmesine bağlı olarak, PG'lerin sağladığı vazodilatör etki ortadan kalkar. Ayrıca, DA düz kas hücrelerindeki oksijene duyarlı mekanizmalar, paO₂'deki artışı algılar. Oksijendeki artışla uyarılan hücre içi mekanizmalar, hücre zarında depolarizasyona, kalsiyumun hücre içine girişine ve kontraksiyona neden olur. Gelişimsel olarak kontrol edilen potasyum (K⁺) kanalları, Ca⁺⁺ kanallarının açılmasını kolaylaştırır. Oksijen aynı zamanda güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1'in de salınımını indükler. Endotelin-1 de G-proteinleri yoluyla hücre içi Ca⁺⁺ düzeylerini yükseltir.

- **Anatomik (Yapısal) kapanma:** Duktus arteriozusun yapısal kapanması önceden programlanmış bir yeniden şekillenme (remodelling) olayıdır. Bu yeniden şekillenmenin hazırlığı rahim içi yaşamda başlar; birçok humoral ve mekanik uyarıyı içerir. İntimal dokuda fibröz proliferasyonla gerçekleşir. Doğumdan hemen sonra kandaki paO₂'nin artması, DA dokusundaki medial düz kasın kasılmasına neden olur. Kasılmayla DA'nın boyu kısalır ve kalınlaşır. Bu kasılma, vaza vazorum'ları tıkar ve duktal dokuda hipoksiyle sonuçlanır. Duktustaki kan akımı azalır. Dakikalar içinde tıkanan duktusta aktive olmuş trombositler birikir ve yapışır.

Ayrıntılı olarak incelendiğinde, DA'nın yapısal kapanmasında dört mekanizma rol oynar:⁷

- İç yastıkçıkların gelişimi
- Daralan lümeninde türbülant akıma bağlı olarak gelişen mekanik değişiklikler
- Daralan DA dokusunda vaza vazorum'ların sıkışmasına bağlı gelişen intramural hipoksi
- Trombositlerin damar duvarıyla etkileşimi

Vazokonstriksiyon sonrasında DA'nın iç muskuler tabakasında hipoksi ve iskemi olur. Bu durum, düz kas hücrelerinden hipoksiyle indüklenen vasküler endotelial büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor, VEGF) salınımını indükler. VEGF ekspresyonu gebeliğin son dönemlerine doğru artar. VEGF, başka büyüme faktörlerinin de salınımını artırır ve intima altındaki tabakalarda proliferasyon başlar. Kas dokusu giderek fibrotik doku ile yer değiştirir. DA dokusundaki vazokonstriksiyonun yarattığı hipoksi, intimayı belirgin olarak etkiler. Duktusun oksijenlenmesi için belirli bir kalınlıktan sonra vazo vazorum'lara gereksinim vardır. Fibrozis için hipoksik ortam ve vaza vazorum'ların kalıcı olarak tıkanması önemlidir. Bu durumun yarattığı hipoksi ve iskemi inflamatuvar kaskadın ve nekrotik sürecin uygun gelişmesi açısından kritiktir. Giderek daralan ve içindeki akımın düzeni bozulan DA dokusunun iç kısmına trombositler ve yer yer lokal olarak da monosit/makrofajlar yapışmaya başlar.⁷ Duktus arteriozusdaki hücre ölümü ve buna eşlik eden fibrozis DA'nın kalıcı olarak kapanarak 2-3 hafta içinde Ligamentum Arteriozus'a dönüşmesiyle sonlanır. Kapanma tipik olarak pulmoner uçtan aortik uca doğrudur.

2.5. Prematüre Bebeklerde Duktus Arteriozus Neden Kapan(a)maz?

Patent DA'nın patofizyolojisi fetusun gelişimsel programıyla ilişkilidir. Gerek PG'lerin gerekse PG sentaz inhibitörlerinin ve PaO₂ düzeylerinin DA dokusundaki etkinliği gebelik haftasına göre değişkenlik gösterir. Preterm DA dokusu hem konstriktör hem de dilatör etkilere term DA dokusuna oranla daha duyarlıdır. Duyarlılıktaki bu değişkenlikten, terme doğru yaklaştıkça yükselen endojen kortizol düzeylerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Prematürelerde DA'nın açık kalmasından sorumlu olduğu düşünülen etkenler şunlardır:⁶

- Duktus arteriozus ince duvarlıdır ve damar duvarının beslenme ve oksijenlenmesi için vazo vazorum'lara gereksinim yoktur. Doku, gerekli besinler ve oksijeni direkt lümeninden alabilir. Bu durumda DA'nın kapanması için gerekli olan hipoksik ortam prematürelerde sağlanamaz ve DA fonksiyonel olarak kapanmış bile olsa, tekrar açılabilir.
- Duktusun muskuler düz kas hücrelerinin oksijenle artan Ca⁺⁺ duyarlılığı göreceli azdır.
- Duktus arteriozus yapısındaki K⁺ ve Ca⁺⁺ kanallarının

immutüritesi O₂'ye bağlı duktal konstriksiyonun etkisini azaltır.

- Prostaglandin'lere duyarlılık: Duktus arteriozus dokusundaki PG'lere; özellikle de PGE₂'ye duyarlılık erken gebelik haftalarında daha fazladır. Gebelik süreci ilerledikçe, doğum sonrası dolaşıma hazırlık yapılmışçasına DA dokusu O₂'ye daha duyarlı, PG'lere ise daha az duyarlı hale gelir.
- Nitrik Oksit ve Endotelin-1'e artmış duyarlılık
- Prostaglandin düzeyleri: Akciğerdeki immatüriteye bağlı olarak PG metabolizması yavaştır. Term bebekte doğum sonrası dolaşımdaki PG düzeyleri hızla düşerken, prematürede bu düşüş yavaş olur.
- Genetik faktörler: İlerleyen gebelik haftalarıyla birlikte, O₂'e bağlı konstriksiyonu düzenleyen (Ca⁺⁺ ve K⁺ kanalları ve endotelin sinyal yolları), kontraktıl proteinlerin maturasyonunu sağlayan, PG ve NO sinyal yollarını kontrol eden genlerin ekspresyonu artar. Prematürelerde bu yollar yetersizdir. Bu durum, PG sentaz inhibitörlerine yanıtı ve DA'nın kendiliğinden kapanıp kapanmamasını da etkiler. Her ne kadar DA'nın kapanmaması prematürelikle ilişkili olsa da, her prematüre bebekte DA açık kalmaz. Bu durum, genetik faktörlerin DA kapanmasındaki etkisini gösterir. Bu konudaki hedef genetik etkiler, DA düz kas hücresi, düz kas hücresi kontraktilesi, PG sentezi ve PG reseptörleri ya da hücre içi sinyalleri etkileyen genlerdeki polimorfizmlerden kaynaklanabilir.

2.6. Kapanmış Duktus Arteriozusun Yeniden Açılması (Reopening)

Zamanında doğmuş bebeklerde DA'nın konstriksiyonu sonrasında gelişen histolojik değişiklikler, yeniden açılmayı engeller. Ancak, prematürelerde DA kendiliğinden ya da farmakolojik tedaviyle (indometazin gibi) kapandıktan sonra, tekrar açılabilir. Yetmiş yedi prematürede yapılan bir çalışmada, PDA nedeniyle indometazin tedavisi almış bebeklerin dörtte birinde DA'nın yeniden açıldığı gösterilmiştir.⁸ Yeniden açılma riski gebelik haftasıyla ters orantılı olup, risk <27 hafta bebeklerde %37 iken, 27-33 haftalık bebeklerde %11'dir. Ancak, bu çalışmada yeniden açılma oranlarının ekokardiyografi ile değil, klinik bulgularla izlendiği akıld tutulmalıdır.⁸

2.7. Duktus Arteriozusun Prematürelereki Seyri

Erken gebelik haftası ve düşük doğum ağırlığının PDA üzerindeki etkisi, kendiliğinden kapanma ve tedaviye yanıt oranlarında da karşımıza çıkar. Doğum ağırlığı >1000 gr bebeklerin neredeyse tamamında (%94) PDA taburculuk dönemine kadar kendiliğinden kapanır. Kendiliğinden kapanma oranları doğum ağırlığı <1000 gr olanlarda %34, <27 hafta bebeklerde ise %40'lardadır.

Fransa'da, PDA'yı konservatif izleme protokolü uygulayan bir klinikte yapılan çalışmada, 24- 27 haftalık 103

bebekte ekokardiyografi ile PDA'nın doğal seyri izlenmiş; bebeklerin %73'ünde PDA'nın ortalama 6 günde (4-165 gün) kendiliğinden kapandığı; yalnızca bir bebekte PDA'nın cerrahi olarak kapatılması gerektiği gösterilmiştir. Bebeklerin %9'unda kendiliğinden kapanma ilk 72 saatte; diğerlerinde ise daha sonra gerçekleşmiştir. Bir başka çalışmada, ekokardiyografik olarak hemodinamik anlamlı ve anlamlı olmayan PDA'ların kendiliğinden kapanma sıklığı açısından fark bulunmamıştır.¹¹ Narayanan'ın çalışmasında kendiliğinden kapanma 24-27 haftalık doğmuş 143 bebeğin %27'sinde 4. günde gerçekleşmiştir.¹² Duktus arteriozusun kendiliğinden kapanma oranları Tablo 1'de verilmektedir.

Tablo 1. Duktus arteriozusun kendiliğinden kapanma oranları

Gebelik haftası	4. günde kapanma (%)	7.günde kapanma (%)	Taburculukta kapanma (%)
Term	100	100	100
≥30 hafta	90	98	98
27-28 hafta	22	36	-
25-26 hafta	20	32	-
24 hafta	8	13	-
Doğum ağırlığı			
1000-1500 g	35	67	94
<1000 g	21	34	-

3. PATENT DUKTUS ARTERİOZUSUN TANIMI

Duktus arteriozusun yaşamın ilk 72 saatinden sonra hala kapanmamış olması PDA olarak tanımlanır.

4. PATENT DUKTUS ARTERİOZUSUN PREMATÜRELERDEKİ SIKLIĞI

Patent DA sıklığı, gebelik haftası ve doğum ağırlığıyla ters orantılıdır. Term bebeklerde PDA'nın insidansı 100,000 canlı doğumda 57 iken, ÇDDA bebeklerdeki genel oran pratik olarak üçte birdir.⁹ Prematürelere yapılan çalışmalarda oranlar %29-80 arasında değişir. PDA sıklığına bakıldığında:

<28 hafta prematürelere: %60- 70

>32 hafta prematürelere: %20

<1000 gr bebeklerde: %40-55

<1500 gr bebeklerde: %30 olarak belirtilmektedir.

Duktus arteriozus <28 hafta prematürelere %10-15'inde 1-3 gün içinde, %30'unda ise 7. günde kapanır. 2015'de yayınlanmış bir çalışmada, ABD'de 2003-2009 yılları arasında doğan 182 bin <32 hafta prematüre bebek incelenmiş; PDA sıklığı <28 haftalık bebeklerde %27, 29-32 haftalıkta %11 olarak bulunmuştur. 2003'de PDA tanısı alan <32 hafta prematürelere oranı %14 iken, 2009'da bu oran %21'e yükselmiştir.¹⁰ Bu artış, hem <28 haftalık bebekler hem de 29-32 haftalık bebekler grubunda yaşanmıştır ve teknolojik gelişmelerle açıklanamayacak kadar yüksektir.¹⁰

5. PREMATÜRE BEBEKLERDE PATENT DUKTUS ARTERİOZUS İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Patent DA için bilinen en önemli iki risk faktörü erken gebelik haftası ve düşük doğum ağırlığıdır. Perinatal asfiksi ve yüksek rakımda doğma da PDA ile ilişkilendirilmiştir. Prematürelere PDA riskini arttırdığı bilinen ya da düşünülen diğer faktörler şunlardır:

- **Bebeğin klinik durumu:** Otuz haftadan küçük doğup, RDS nedeniyle tedavi alan bebeklerde yaşamın 4. gününde PDA sıklığı %65'dir (28 hafta ve altı doğanlar gibi).
- **Antenatal kortikosteroidlere maruz kal(ma)mama:** Glukokortikoidler DA dokusunda özellikle O₂'ye duyarlılığının gelişmesinde rol oynar. İmmatür fetal kuzulara doğum öncesi kortizol verildiğinde, doğum sonrası DAdokusunun, O₂ ve PG'ler term kuzularıninkine benzer şekilde yanıt verdiği gösterilmiştir. İnsanlarda da antenatal kortikosteroidlere maruz kalmamış ve/veya RDS nedeniyle surfaktan almış bebeklerde kendiliğinden kapanma daha azdır.¹³ Antenatal glukokortikoidlere maruz kalmamış prematüre bebekler PDA açısından riskli kabul edilirler.
- **Koryoamnionit:** Koryoamnionitle PDA ilişkisini irdeleyen, 17,000'den fazla bebeği kapsayan 23 çalışmanın meta-analizinde, koryoamnionitin PDA riskini 1.43 kat arttırdığı gösterilmiştir. Subgrup analizi yapıldığında, klinik koryoamnionit PDA ile ilişkili bulunmazken; (OR: 1.28; 95% CI 1.00, 1.64, 1.790; p=0.05), histolojik koryoamnionit (OR: 1.54; 95% CI 1.10, 2.15; p=0.01) ve hem klinik hem de histolojik bulgularla tanımlanan koryoamnionitin (OR: 1.75; 95% CI 1.07, 2.86; p=0.03) PDA ile önemli ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Antenatal steroid kullanımı, koryoamnionitli bebeklerde PDA riskini azaltmaktadır. (OR 0.62; 95% CI 0.42, 0.90; p=0.01).¹⁴ Koryoamnionit varlığı, siklooksijenaz inhibitörleri ile PDA tedavisine verilen yanıtı da azaltır.¹⁵
- **Fototerapi (FT):** Çok DDA bebeklerde FT, genellikle yaşamın ilk haftasında gerekli olmaktadır. Bu zamanlama, PDA'nın belirti verme zamanıyla örtüşür. Bazı kliniklerde ÇDDA bebeklere profilaktik FT de uygulanmaktadır. 1970'lerde kuzularda, DA dokusunun ışıkla temasının fotorelaksasyona neden olduğu ve bu durumun O₂ ile indüklenen konstriksiyonu da engellediği gösterilmiştir. Bu bulgu, FT'de uygulanan ışığın

prematürenin çok ince cildini geçtiği ve vazodilatasyona neden olabileceği düşüncesini doğurmuştur. 1980'lerden itibaren FT alan bebeklerde PDA sıklığının daha fazla olduğuna dair yayınlar literatürde olsa da, bu öncü yayınlarda PDA tanısı yalnızca üfürüm varlığıyla koyulmuştur.¹⁶ Patent DA'yı engellemek için ÇDDA bebekler FT alırken, göğüs kafesine alüminyum folyo gibi "kalkan" görevi yapan koruyucuların yerleştirilmesi konusunda da çalışmalar vardır.¹⁷ Ancak, daha güncel, PDA tanısının ekokardiyografi ile koyulduğu çalışmalarda, göğüs "kalkanı" kullanılan ve kullanılmayan <29 hafta bebeklerde PDA sıklığı ve PDA'nın büyüklüğü açısından bir fark bulunmamıştır.¹⁸ Sürmeli-Onay'ın çalışmasında ise, FT ne PDA sıklığını ne de PDA'nın seyrini etkilememiştir. Ayrıca, FT öncesi ve sonrası serum PG E₂ düzeyleri değişmemiştir.¹⁹ Bu konuyla ilgili 2015 Cochrane meta-analizi, FT sırasında göğüs korumasının, PDA gelişimini engellemede etkinlik ya da yararının, eldeki çalışmaların yetersizliği nedeniyle belirlenemeyeceğini belirtmektedir.²⁰ Sonuç olarak; eski yayınlar FT ile PDA'nın bağlantılı olduğunu düşündürseler de, yeni bilgiler, FT'nin PDA sıklığını arttırdığı hipotezini desteklememektedir.

- **Doğum Sonrası Sıvı Yönetimi:** Yaşamın ilk günlerinde sıvı yönetiminin PDA gelişimi ile bağlantısı konusundaki bilgiler net değildir. Her ne kadar kitaplarda yüksek sıvı verilmesi ile PDA arasında bağlantı olduğu kayıtlı olsa da; bu konuyla ilgili çalışmalar, günümüz uygulamalarından çok farklı uygulamaların gerçekleştiği, 1970-1980'li yıllarda yapılmışlardır. Bell ve ark.'nın 1980 tarihli çalışmasında, doğum ağırlığı 751-2000 g arasında değişen 170 prematüre bebek "düşük" ve "yüksek" sıvı alımı gruplarına randomize edilmiştir. Üçüncü günden başlayarak, "düşük" sıvı grubuna yetecek kadar sıvı, "yüksek" sıvı grubuna ise, en az 20 ml/kg/gün (ortalama 47 ml/kg/gün) fazla sıvı verilmiştir. PDA ile uyumlu üfürüm yüksek miktarda sıvı verilen grupta %41; düşük miktarda sıvı verilen grupta %10.5 oranında duyulmuştur. Eğer ÇDDA bebeklere çok fazla sıvı verilirse, immatür böbreğin bu aşırı sıvıyla baş edemeyeceği ve sıvı retansiyonuna bağlı olarak PGE₂ düzeylerinin yükseleceği speküle edilmektedir.²¹ İnulin dilüsyon teknikleri kullanılarak ekstraselüler sıvı (ESS) ölçümleri yapıldığında, Stonestreet ve ark. yüksek miktarda sıvı yüklenmesinin, (ort. 160/kg/gün) yaşamın 2-8. günleri arasında ESS hacminde değişikliğe neden

olmadığını; düşük miktarda sıvı verilen (ort. 120/kg/gün) grupta ise ESS hacminde bir daralma olduğunu göstermişlerdir.²² Yeni çalışmalar 170 ml/kg'dan fazla sıvı verilmesinin PDA açısından riskli olduğunu söylemektedir.²³ Sonuç olarak, PDA'yı engellemek için bebeğe verilen sıvı miktarının kısıtlanması konusunda güncel, kanıta dayalı tıp bilgileri olmadığından, eldeki bilgiler ışığında her bebekte sıvı kısıtlanması önerilemez. Hastanın yaşamsal bulgularının, idrar çıkışının ve biyokimya sonuçlarının yakından izlenerek uygun sıvı yönetimi yapılması ve 170 ml/kg'ın aşılması önerilir.

- **Sepsis:** Sepsis hem PDA'nın kapanmasını geciktirir, hem farmakolojik ajanlara verilen yanıtı azaltır, hem de kapanmış PDA'nın tekrar açılmasına neden olabilir.
- **İntrauterin büyüme geriliği:** Rakza ve ark. ortalama gebelik haftaları 29 olan 31 AGA (ort. DA: 1300 gr) ve 17 SGA (ort. DA: 800 gr) bebeğe yaşamın 6, 24 ve 48. saatlerinde Doppler ekokardiyografik inceleme yapmışlardır. Yaşamın 6. saatinde AGA prematürelere PDA sıklığı %15 iken, SGA'larda bu oran %60'dır. 48. saatte ise, hemodinamik anlamlı PDA (HAPDA) sıklığı AGA'larda %40, SGA'larda %65'dir. Plasental yetmezliğe bağlı gelişen artmış pulmoner kan akımı ve duktal çalma belirleyicileri SGA bebeklerde daha erken ortaya çıkmaktadır.²⁴ Bu durum, SGA prematürelere PDA açısından daha riskli olduğunu ve ekokardiyografik değerlendirmelerin erken yapılması gerektiğini vurgular.
- **Genetik faktörler:** Son yıllarda yapılan çalışmalar, DA dokusunda 4000'den fazla genin eksprese edildiğini

göstermiştir ve DA dokusu kendi genetik ekspresyon profiline sahiptir. Özellikle iyon kanallarını kontrol eden genler son derece aktiftir ve DA'nın daralma ya da genişmesinde rol alırlar. İkiz çalışmalarında, tek başına genetik faktörlerin PDA gelişiminde %12.6 oranında rol oynadığı gösterilmiştir.^{25,26} Patent DA patogenezinde rol oynayabileceği düşünülen aday genler: Transforming growth factor-beta, IFN γ (+874) T alleli (koruyucu) ve diğerleridir.

- **İlaçlar:** Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kullanılan birçok ilaç PG sentezini etkileyerek DA'nın açık kalmasında katkıda bulunabilir.²⁷ Bunlardan en iyi bilinen ve en sık kullanılanı Furosemid'dir. Nitrik oksit ise, DA dokusunda direkt vazodilatör etki gösterir. Rahim içi yaşamda, DA'nın açıklığının idamesinde, NO'nun vazodilatör etkileri, doğum sonrasına oranla çok daha belirgindir. Nitrogliserin ve nitroprusid NO donörü olarak DA'da vazodilatör etki yapabilir. Pulmoner HT tedavisinde kullanılan NO'nun, potansiyel olarak PDA riskini arttırma riski olsa da, klinikte NO tedavisi alan yenidoğanlarda artmış PDA sıklığı bildirilmemektedir. Yine pulmoner HT tedavisinde kullanılan bir fosfodiesteraz inhibitörü olan sildenafil de DA'da belirgin vazodilatör etki gösterir. Yenidoğan YYBÜ'de sıklıkla kullanılan heparin ve gentamisin gibi ilaçların da DA dokusunda vazodilatör etki gösterdiği bilinmekle birlikte; henüz bu ilaçların PDA ile ilişkisi konusunda yayınlanmış klinik çalışma yoktur.²⁷ Prematüre bebeklerde patent duktus arteriozus gelişimi için risk faktörleri Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2. Prematüre Bebeklerde Patent Duktus Arteriozus Gelişimi İçin Risk Faktörleri

Erken gebelik haftası	İntrauterin büyüme geriliği
Düşük doğum ağırlığı	Genetik faktörler
Antenatal steroidlere maruz kalmama	İlaçlar
Koryoamnionit	Perinatal asfiksi
Yüksek miktarda intravenöz sıvı (>170 ml/kg)	Yüksek rakımda doğma
Sepsis	Respiratuvar Distres Sendromu

6. PREMATÜRE BEBEKTE PATENT DUKTUS ARTERIOZUSUN DOLAŞIM FİZYOLOJİSİNE ETKİLERİ VE ÖNEMİ

Prematüre bebeklerde PDA'nın yönetimiyle ilgili karar verilmesi gereken nokta; PDA'nın prematüreliliğin sürecinde gelişen masum bir durum mu, ciddi hedef organ komplikasyonlarına neden olan ve acilen saptanıp tedavi edilmesi gereken bir tetikleyici mi olduğudur. Bu durumda karar verebilmek için PDA'nın prematürede yaratacağı patofizyolojik değişiklikleri gözden geçirmek gerekir.

6.1. Patent Duktus Arteriozus ve Soldan Sağa Şantın Fizyolojisi

Rahim içi dönemde PDD yüksek, sistemik damar direnci ise düşüktür. Bu durumda DA'daki akım yönü sağdan sola doğrudur. Doğumdan sonra, akciğerin havalanması ile PDD düşer, sistemik damar direnci (art yük) ise yükselir. Sistemik arteriyel KB, PA basıncından daha yüksek hale gelir ve DA'daki akımın yönünü soldan sağa olarak belirler. Prematürelere ise respiratuvar distres sendromu (RDS) varlığında PDD yüksektir, surfaktan tedavisi sonrasında PDD düşer ve DA'da soldan sağa şant oluşur.

Küçük bir PDA varlığında, DA'nın çapının darlığı nedeniyle akıma yüksek direnç vardır. Bu durumda sistemik ve pulmoner dolaşım arasındaki basınç farkı yüksek olsa da, soldan-sağa şantın miktarı az olacaktır. Büyük bir PDA varlığında ise, her iki sistemdeki basınç eşitlenme eğilimindedir. Bu durumda şanttaki kanın miktarını sistemik ve pulmoner basınçlar arasındaki ilişki belirler. Bu nedenle PDA'daki şant "bağımlı" bir şant'tır.

Doğumdan sonra sistemik vasküler direnç çok fazla değişmeyeceğinden, PDD'deki değişiklikler PDA'daki akımı belirler.^{2,5,28} Nükleer tıp çalışmaları ile PDA yoluyla akciğerlere giden kanın, sistemik kan akımının üç katına ulaşabileceği gösterilmiştir.²⁹

Patent DA'daki şantın yönü soldan sağa doğrudur. Akımın büyüklüğünü belirleyen ve birbiriyle etkileşen 3 faktör şunlardır:

- Duktus arteriozusun çapı ve uzunluğu: Akıma verilen direnci belirler
- Aorta ile PA arasındaki basınç farkı
- Sistemik ve pulmoner damar direnci

6.2. Patent Duktus Arteriozusun Akciğerler, Pulmoner ve Sistemik Dolaşım Üzerine Etkisi

Duktustan sistemik dolaşım yerine akciğerlere kanın gitmesi (duktal çalma) böbrekler, barsaklar ve beyin gibi uç organlarda hipoperfüzyona neden olabilir. Yaşamın ilk haftası içinde gelişen bu etkiler, etkisini uzun dönem devam ettirebilecek BPD, intraventriküler kanama ve NEK gibi sorunlara yol açabilir.³⁰

- **Pulmoner damar gelişimi üzerine olan etki:** Küçük bir PDA'nın akciğerler ve pulmoner dolaşım üzerinde etkisi ya çok azdır ya da yoktur. Büyük PDA varlığında akciğer ve sistemik dolaşımdaki basınçlar eşitlenir. Küçük pulmoner arterlerdeki yüksek akım ve basınç nedeniyle, doğum sonrasında medial tabakadaki düz kas hücreleri gerektiği kadar hızlı regrese olamaz ve buna bağlı olarak da PDD daha yavaş düşer; hatta normal düzeylere inemez.^{2,5}
- **Pulmoner Ödem:** Küçük prematürelere PDA'nın önemli bir komplikasyonudur. Orta büyüklükteki bir PDA varlığında bile pulmoner venöz basıncındaki artışa bağlı olarak hem arteriyel hem de venöz uçta kapiller permeabilite artar ve pulmoner ödem gelişebilir. Pulmoner ödemin akciğer kompliansını azaltacağı ve mekanik ventilatör (MV) ve O₂ gereksiniminde artışa neden olacağı akıld tutulmalıdır.^{2,5,31,32}
- **Pulmoner Kanama (PK):** RDS'nin iyileşmesiyle birlikte PDD düşer ve PDA'dan akciğere artmış kan akımı pulmoner ödem ve PK'ya neden olabilir. Otuz haftadan küçük doğmuş 126 bebekte yapılan bir çalışmada, PK'sı olan bebeklerle olmayanlar karşılaştırılmış; PK'sı olanlarda PDA ortalama çapının daha büyük (2 vs 0.5 mm) ve pulmoner kan akımının daha fazla (326 vs 237 mL/kg/dakika) olduğu gösterilmiştir.³³ Beşinci saatteki duktal çaplara bakıldığında PK'sı olan bebeklerde yaşamın çok erken dönemde bile DA çapının daha büyük olduğu gösterilmiştir.³³
- **Bronkopulmoner Displazi:** Patent DA'dan devamlı soldan-sağa şant, akciğer intersisyumuna hidrostatik basınç yoluyla sıvı infiltrasyonuna neden olur, pulmoner mekanikleri ve alveol gelişimini bozar, MV'da kalma süresini uzatır. Preklinik çalışmalarda PDA'nın farmakolojik olarak kapatılmasının, yeni BPD'nin ana bulgusu olan alveolarizasyonda gecikmeyi düzelttiği gösterilmiştir. PDA'nın kısa dönemde pulmoner dolaşımı ve akciğer mekaniklerini etkilediğine dair

elimizde bilgi olsa da, PDA ile BPD gelişimi arasındaki neden- sonuç ilişkisi konusunda kesin kanıt yoktur. Bu konuda klinik çalışmalarda akla takılan soru, "Bebek daha küçük ve daha hasta olduğu için mi bu bebekte hem BPD hem de PDA gelişiyor?"dur. 865 ÇDDA bebeği inceleyen bir seride, birinci haftada PDA tanısı almış bebeklerde, 36. haftada BPD gelişme riskinin 4.5 kat arttığı gösterilmiştir.³⁴ Ancak, daha yeni çalışmalarda; özellikle de PDA'nın taranıp, erken tedavi edildiği çalışmalarda PDA ile BPD gelişimi arasındaki ilişki, gebelik haftasına bağlı olup, bire-bir neden sonuç ilişkisi taşımamaktadır.³⁵⁻³⁹ Yani, yeni çalışmaların sonuçlarına göre, daha küçük bebeklerde hem PDA hem de BPD gelişmektedir. İlginç olarak, profiltik PDA ligasyonu ile PDA semptomatik olduğunda yapılan ligasyonun etkilerini karşılaştıran tek RKC'dan çıkan sonuç, erken profilaktik PDA ligasyonunun BPD gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğudur.⁴⁰

- **Sistemik ve serebral dolaşım üzerine etki:** Bu etkiler, immatür miyokard ve vasküler sistemin soldan-sağa şantın yarattığı artmış hacim yüküne yeterli kompensatuvar yanıt verememesi sonucunda ortaya çıkar. Pulmoner kan akımı sistemik akımın yaklaşık %50'sinden fazla olduğunda, hemodinamik bir paradoks gelişir. Sol ventrikül atım hacmi artarken, sistemik kan akımında artış olmaz ve kalp yetmezliği gelişir. Kalpteki bu yüklenme nöro-hümorale sistemleri uyarır. Hem sempatik sinir sistemi hem de renin-angiotensin sistemi aktive olur. Diastolik geri akım beyin perfüzyonunu düşürür. En sonunda abdominal aortada kan akımı azalır; karaciğer, barsaklar ve böbreklere giden akımı düşer. Sonuç; karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği ve NEK riskinde artıştır.^{9,28}
- **Patent DA-NEK ilişkisi:** Superior mezenterik arter (SMA) tüm ince barsak ve sağ kolonun kanlanmasını sağlar. Barsağın önemli bir bölümü tek damardan kanlandığından, SMA'daki akım değişiklikleri kompanse edilemez. Sağlıklı, term bir bebekte beslenme sonrasında SMA akımında artış olur. Bunun amacı, barsağın emilim ve sindirim sırasındaki artmış metabolik gereksinimlerini karşılayabilmektir. Prematürelde mezenterik rezerv daha azdır ve mezenterik kan akımı, postprandial dönemde maksimum düzeye ulaşır. Bu nedenle PDA'daki duktal çalma SMA'daki kan akımını da azaltarak, barsaklarda iskemi riskini artırır. Klinikte bu durum, beslenme intoleransından, NEK'e varabilen

değişik bir spektrumda izlenebilir.^{2,28}

- **Akut böbrek yetmezliği:** Duktal çalmaya bağlı olarak gelişir.
- **Mortalite:** Orta büyüklükte ya da geniş PDA'sı olan prematürelde mortalitenin PDA'sı olmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.^{2,36}

6.3. Klinikte Patent Duktus Arteriozus

Bebeğin ağırlığı, gebelik haftası ve eşlik eden diğer hastalıkları ortaya çıkabilecek klinik bulgularda büyük değişiklikler yaratır. Daha büyük çocuklar ve erişkinlerdeki kompensasyon mekanizmaları prematürelde gelişmemiştir. Bu mekanizmaların da ontojenik bir gelişim gösterdiği bilinmektedir. Örneğin sol ventrikül miyokardının sempatik inervasyonu ancak terme ulaşıldığında tamamlanır. Prematürelde serum iyonize Ca⁺⁺ düzeylerinin düşük olması da miyokardiyal performansı olumsuz etkiler. Bu nedenle prematürelde PDA'ya bağlı sol kalp yetmezliği bulguları term bebeklere oranla daha erken gelişir.⁹ Bunun yanında, kalp yetmezliği daha düşük hacimli şantlarda da gelişebilir. Taşikardi ve PDA'ya bağlı aortik diastolik basınçta düşme, koroner arterlerin diastolde dolmasını engelleyerek, miyokard perfüzyonunu azaltarak kardiyak performansı olumsuz etkiler. Fetal hemoglobinin dokulara oksijeni daha zor vermesi ve prematüre anemisi de miyokardın oksijenlenmesini bozar.^{2,9}

6.3.a. Patent Duktus Arteriozusda Klinik Belirti ve Bulgular

Patent duktus arteriozusun klinik bulguları özgül değildir. Belirtiler genellikle RDS'nin iyileşme dönemi başladığında, PDD'nin düşmesiyle ortaya çıkar. En erken belirtiler sıklıkla solunum desteğinde artış ve alveolar ödem sonrasında gelişen paCO₂ düzeylerinde yükselmedir.² Diğer bulgular:

- **Üfürüm:** İlk olarak 24-72 saatler arasında duyulur. Soldan-sağa şantın miktarı arttıkça üfürümün şiddeti artar ve süresi uzar. Sistolik, yüksek frekanslı bir üfürümdür. İkinci kalp sesinin sonunda duyulur, diastole kadar da uzayabilir. Genellikle sol sternal kenar boyunca, 2-3. interkostal aralıkta duyulur. Daha büyük çocuklarda tariflenen klasik devamlı üfürüm prematürelde nadirdir. Eğer şant çok büyükse diastol sırasında ventriküllerin hızlı dolumuna bağlı olarak, apekte 3. kalp sesi duyulabilir

- Apikal vuruda sola doğru yer değiştirme
- Hiperaktif prekordiyum
- Solunum desteğinde artış
- Nabız basıncında genişleme
- Periferik nabızlarda güçlenme: Duktustaki akım arttıkça, en iyi palmar ve ön kol nabızlarında hissedilir.
- Sol ventrikül yetmezliği bulguları: Şant çok büyükse ortaya çıkar. Taşikardi, takipne, akciğerde raller, ilerleyen vakalarda apne ve ağır bradikardi izlenir
- Hepatomegali: Sol kalp yetmezliğine bağlı olarak geç ortaya çıkan bir bulgudur.
- Sistolik-diastolik hipotansiyon
- Metabolik asidoz
- Diastolik kan basıncının <20 mmHg olması

Bu bulgulardan kaç tanesinin tanı için gerekli olduğu ya da en önemli bulgu sıralaması konusu net değildir. Klinik skorlama sistemleri denenmişse de, güvenilir ve duyarlı değildir. Patent DA ile ilgili yayınlar incelendiğinde, ilk günde daha düşük kan basıncı değerlerinin geniş PDA gelişimini gösteren en tutarlı klinik bulgu olduğu kabul edilebilir.^{31,41} Genel olarak ilk 4 günde klinik bulgular PDA'yı göstermede çok özgül değildir ve ekokardiyografi ile büyük PDA'sı olduğu gösterilmiş birçok bebek asemptomattır. Dördüncü günden sonra ise, klinik bulgular, özellikle de üfürüm daha ayırt ettirici duruma gelir. Zamanlamadaki farkın nedeni, PDA'dan akımın ilk saatlerde daha az olması, günler içinde PDD'nin düşmesiyle birlikte akım hacminin giderek artmasıdır.

Klinik bulgular arasında üfürüm varlığı PDA'yı gösterme açısından en yüksek özgüllüğe sahip olmasına rağmen, duyarlılığı düşüktür. Skelton ve ark. kapanmış duktusu olan bebeklerin %11'inde, küçük PDA'sı olanların ise %24'ünde üfürüm duyulduğunu belirtmektedir.⁴² Bu durumda, yalnızca üfürüme dayanarak PDA'yı yönetmek yanlış sonuçlara yol açabilir.

6.3.b. Patent Duktus Arteriozusda Terminoloji

Patent DA'da farklı çalışmaları, sonuçları ve tedavi seçeneklerini değerlendirirken, kullanılan 3 ana tanımlama vardır: Klinik PDA, semptomatik PDA, hemodinamik açıdan anlamlı PDA

- **Klinik belirgin PDA:** Mümkünse ekokardiyografiyle kanıtlanmış, PDA ile uyumlu üfürüm, prekordiyal

vuruda/periferik nabızlarda belirginleşme gibi fizik muayene bulguları vardır. Klinik belirgin PDA tanısı, klinik şüphe ve belirtilerden en az birinin varlığıyla koyulur. Klinik bulguları ekokardiyografik bulgular ile korele eden çalışmalarda gerek üfürüm gerekse diğer klinik bulgular için oldukça düşük duyarlılık ve özgüllük verilmektedir.⁴² Ayrıca, klinisyenler arasında klinik bulguları değerlendirme açısından farklılıklar olabilir.

- **Semptomatik PDA:** PDA bebeğin klinik durumunu etkilemeye başlamıştır. Hipotansiyon gibi belirtiler ortaya çıktığında PDA semptomatik hale gelmiş ve pulmoner hiperperfüzyon ve/veya sistemik hipoperfüzyon gelişmiştir. PDA'nın solunum ve dolaşımdaki etkileri daha kolay tariflendiğinden, bu sistemlerin bulguları değerlendirilir. Semptomatik PDA'da MV'den ayrılmada güçlük, solunumsal parametrelerde ve MV ayarlarında kötüleşme, inatçı apne atakları, PK, hipotansiyon izlenir.³³ Bunlardan, birinci haftada gelişen PK en özgül olanıdır.
 - **Hemodinamik açıdan anlamlı PDA (HAPDA):** Bu terim sıklıkla kullanılmasına rağmen, nasıl tanımlanacağıyla ilgili görüş birliği yoktur.³¹ Hemodinamik açıdan anlamlı PDA tanısı, ekokardiyografik değerlendirmeyle PDA'daki yüksek hacimli akım gösterilerek koyulur. Hemodinamik açıdan anlamlı PDA'yı tanımlamanın amacı, büyük PDA'ların 28 haftadan küçük bebeklerde PK, İVK, ölüm ya da ciddi morbiditeyle ilişkilendiren yayınlar olması ve klinisyenlerin bu komplikasyonları önlemek için PDA'yı kapatmayı düşünmeleridir.^{2,33,35} Ancak, küçük PDA'sı olan bebeklerde kısa dönem sonuçların PDA'sı olmayanlarla aynı olduğu da akılda tutulmalıdır.²⁵ Hemodinamik açıdan anlamlı bir PDA'nın oluşturacağı klinik bulgular aşağıdaki faktörlerin etkileşimine bağlıdır:⁹
 - **Duktus arteriozusdaki şantın miktarı:** PDA'nın izlendiği prematüre grubu sıklıkla RDS nedeniyle tedavi almış ya da halen almakta olan bebeklerdir. Bu durumda şantın miktarını PDD belirler.
 - Pulmoner ve sistemik dolaşımın bu şantı kompanse etmek için vereceği hemodinamik yanıt
 - İmmatür miyokardın PDA'yı kompanse etme yeteneği
- Standart kriterler olmamakla birlikte, DA çapıyla birlikte diğer (indirekt) parametreler değerlendirilerek şantın büyüklüğü hakkında fikir sahibi olunur.

7. PATENT DUKTUS ARTERİOZUSDA TANI YÖNTEMLERİ

Günlük pratikte HAPDA'yı kapanmakta olan PDA'dan ayırt edebilecek kesin tanı yöntemleri henüz elimizde yoktur. Duktusun kendiliğinden kapanabiliyor olması, PDA'yı kapatmaya yönelik tedavilere her bebekte yanıt alınamaması ve gerek tıbbi gerekse cerrahi tedavinin yaratabileceği riskler durumu daha da karmaşık hale getirir.^{1,2} Patent DA tanısında kullanılan yöntemler şunlardır:

7.1. Akciğer Grafisi

Sol atrium ve sol ventrikülde büyüme, ilerlemiş vakalarda kardiyomegali, pulmoner konjesyona bağlı olarak akciğer sahalarında flulaşma izlenir.

7.2. Elektrokardiyografi

Patent DA'nın ilk dönemlerinde yararlı değildir. Eğer orta büyüklükte bir şant haftalar boyu devam ederse, kalbin sol tarafında yüklenmeye bağlı sol ventrikül hipertrofisi ve sol atrial genişlemeye ait bulgular izlenebilir.

7.3. Ekokardiyografi ve Doppler Çalışmaları

Patent DA şüphesi olan bir bebeğe yapılan ekokardiyografik çalışmalarda, PDA ile birlikte yapısal konjenital kalp hastalıklarının ekarte edilmesi esastır. Ekokardiyografi, PDA tanısında klinik bulgulardan daha duyarlı ve özgüldür. Skelton ve ark. çalışmasında, ekokardiyografi ile HAPDA tanısı, klinik bulgulardan yaklaşık 1.8 gün önce koyulabilir.⁴² Hatta, yaşamın altıncı saatinde bile DA'daki akımın soldan sağa döndüğünü ve akımın arttığını gösteren çalışmalar vardır.¹⁶

Ekokardiyografik çalışma sırasında PDA'nın hemodinamik açıdan anlamlı olup olmadığını gösteren duyarlı ve özgül tek bir parametre yoktur. Bu nedenle birden çok parametre değerlendirilerek HAPDA olup olmadığına karar verilir. Ekokardiyografi ile DA direkt olarak görüntülenebildiğinden, duktal şantın büyüklüğünü ve bu durumun bebek için klinik önemini gösteren altın standarttır. Pulmoner arter, DA ve inen aortaya Doppler çalışması yapılır. Renkli doppler çalışmalarıyla şant hakkında daha ayrıntılı fikir sahibi olunabilir. Pulse Doppler ile şanttaki akımın yönü ve hızına ek olarak duktusun her iki tarafındaki büyük damarlardaki diastolik akım paterni ve bu paterndeki farklılıklar da gösterilebilir. Sol kalpte yüklenme bulguları izlenebilir.

Bu çalışmalarla yanıtlanması beklenen sorular şunlardır:^{2,31,43}

- Duktus patent mi?
- Duktus patent ise, genişliği ne kadar?
- Duktustaki akımın yönü nasıl?
- Şantın önemi nedir? Pulmoner ve sistemik dolaşımı nasıl etkiliyor?
- Duktusun kendiliğinden kapanma olasılığı var mı?

Ekokardiyografik çalışmalarda yapılan ölçümler başlıca 3 grupta toplanabilir:

- PDA'nın ve büyüklüğünün görüntülenmesi
- Sol kalpte yüklenme ve pulmoner artmış dolaşım bulgularının gösterilmesi
- Duktal çalmaya bağlı sistemik hipoperfüzyonun gösterilmesi

Bu soruları yanıtlamak için HAPDA'yı değerlendirmede sıklıkla kullanılan parametreler şunlardır:

- PDA'nın çapı: Substernal, sol parasternal ya da suprasternal bölgeden görüntü alınır. Patent DA'nın çapının belirlenmesi için, en dar yeri bulunmalıdır. Duktus arteriozus tipik olarak PA ucundan aortaya doğru kapandığından, en dar yer PA komşuluğundadır. Çapı <1.5 mm olan PDA'lar küçük kabul edilir. Bu PDA'lar genellikle restriktif'tir, pulmoner kanlanmada belirgin artışa neden olmazlar ve yüksek akım paterni saptanmaz. Çapı >1.5 mm olan PDA'ların orta büyüklükte mi geniş mi olduğu kararı, DA'daki şantın hacmine göre belirlenir. Genel olarak, PDA'nın çapı şantın hacmiyle bağlantılı olsa da, PDA'daki akımın değişken ve dinamik oluşu ve klinisyenler arasında %10-15 yorum farklı olması nedeniyle PDA çapı ölçümleri tek başına HAPDA tanısını koydurtamaz. Ancak, çapı 1.5-2 mm olan PDA'lar önemli kabul edilir.⁴³ Duktusun çapı, bebeğin ağırlığıyla da ilişkili olduğundan, standardizasyon açısından HAPDA için DA çapının >1.4 mm/ kg vücut ağırlığı olması anlamlı kabul edilir.³¹
- Doppler ile PDA'daki akım paterni: Hem hemodinamik durum, hem PDA'nın akibeti, hem de tedavinin planlanması ve yönetimi hakkında fikir sahibi olmak amacıyla kullanılır.⁴⁴ Bu akım patern'leri şunlardır:
- Pulmoner hipertansiyon paterni: Yaşamın ilk saatlerinde PDD yüksekten izlenir. İki yönlü şanttır ve

belirli bir sıra izler: Önce erken sistolde sağdan sola şant ve ardından diastol boyunca küçük bir soldan sağa şant.

- Büyüyen PDA: Bu patern, PDD'nin düşmesiyle birlikte soldan sağa kan akımının arttığını gösterir. İki yönlü akım paterni halen vardır, ancak sağdan sola şant azalmış ve soldan sağa şantın miktarı artmıştır. Klinik olarak anlamlı PDA gelişme riski olduğunu gösterir.
- Pulsatil: Sağdan sola akım izlenmez. Soldan sağa olan şant pulsatildir ve tepe akım hızı (peak flow velocity) yaklaşık 1.5 metre/saniyedir. Genellikle yaşamın 2-3. günlerinde saptanır. Hemodinamik anlamlı PDA'yı gösterir. Hemodinamik anlamlı PDA'sı olmayan hastalarda izlenmediğinden, tedaviye karar vermede kullanılan bir kriterdir.
- Kapanmakta olan PDA: Pulsatil paternden en önemli farkı, tüm kardiyak siklus boyunca ritmik değişikliklerin olmayıp, devamlı bir soldan sağa akım izlenmesidir. Tepe akım hızı pulsatil akımdan daha fazladır (2 m/ saniye). Bu da Bernoulli denklemine göre, duktusun konstriktre olduğunu ve akımın hızlandığını gösterir.
- Kapalı: Pulmoner arterde fizyolojik akım alınır.

Hemodinamik anlamlı PDA'sı olan bebeklerde, ekokardiyografi ile saptanan akım paternleri sırasıyla: Pulmoner hipertansiyon-büyüyen / pulsatil-kapanmakta olan-kapalı şeklindedir. Hemodinamik açıdan anlamlı olmayan PDA'larda izlenen akım paterni sıralaması ise: Pulmoner hipertansiyon-kapanmakta olan-kapalı'dır. Eğer bebekte izlenen PDA akım paterni "büyüyen" ise, < 1500 gr bebeklerde HAPDA'yı %64.5 duyarlılık ve %81.1 özgüllük; pulsatil patern ise HAPDA'yı %93.5 duyarlılık ve %100 özgüllük ile tanırlar.⁴⁴

- Duktustaki Akım (Transductal flow): Direkt olarak hesaplanamayacağından, şantın hacmi indirekt yöntemlerle hesaplanır. Soldan sağa yüksek hacimli şanta neden olan PDA, PA dallarında antegrad total ve diastolik akımda, sol atrium ve sol ventrikül dolum sonu hacminde artışa neden olur. Mitral kapak ve sol ventrikül hemodinamikleri de yüksek hacimden etkilenir. Kalbin yapısal olarak normal olup, PDA'ya bağlı hemodinamik değişikliklerin izlendiği bir ekokardiyografik çalışmada sağ ventrikül debisi sistemik dolaşımı yansıtır; sol ventrikül debisi ise pulmoner kan akımına eşittir. Pulmoner kan akımını ölçmeyi amaçlayan çalışmalarda ekokardiyografik olarak ölçülen sağ ve sol ventrikül

atım hacimlerinin oranı, sol ventrikül debisinin superior vena kava (SVK)'daki akıma oranı hesaplanabilir. Sol ventriküler debi: SVK akım oranı >4 olduğunda, PDA yoluyla akciğere giden kan miktarının yaklaşık %50 artmış olduğu öngörülebilir.⁹

- Sol kalp ölçümleri: Bu ölçümlerle PDA'ya bağlı sıvı yüklenmesinin neden olduğu etkiler izlenir.
- Sol ventrikül büyüklüğü: Genel olarak diastol sonunda ölçüm yapılır. Dilate sol ventrikül PDA'daki büyük şantı gösterir.
- Sol atrium: Aort kökü oranı (La: Ao): Sol kalp ölçümleri arasında en sık kullanılandır. Sol atrium'un büyüklüğü bebeğin cesametine göre değişebileceğinden, tek başına sol atrium büyüklüğü değil; sol atrium'un aort köküne oranı kullanılır. Sol ventrikül yetmezliğine neden olabilecek aort ya da mitral kapak anomalileri dışlandığında, belirgin soldan-sağa şant varlığında bu oran artar. Kronik sıvı yüklenmesi sonucunda, sol atriumdaki genişlemeyi ve şantın büyüklüğünü gösterir. Küçük bebeklerde LA:Ao oranı 0.8-1.0 arasındadır. Bu oran PDA'sı olmayan prematürelere yalnızca %5'inde >1.5'tir. Hemodinamik anlamlı PDA için kullanılan sınırlar 1.15-1.70 arasında değişmekle birlikte, parasternal uzun aksan değerlendirme yapıldığında LA: Ao oranının >1.4 olması sol atriumdaki genişlemeyi ve HAPDA'yı göstermekte kullanılan bir kriterdir.³¹
- İnen aortada retrograd diastolik akım ve akım hızı: Soldan sağa şanta neden olan geniş PDA, hem torasik hem de abdominal aortada belirgin bir retrograd diastolik akım oluşur ve bu diastolik akım, total aortik kan akımının %50'sinden fazla olabilir. Bu durum kliniğe "Duktal çalma" olarak yansır. Her ne kadar pulmoner, aortik ya da periferik arterlerden yapılan ölçümler kullanılmış olsa da, inen aortadan yapılan ölçümler duktal çalma'yı gösterme açısından değerlidir. Bu nedenle inen ortada pulsed-wave Doppler ile retrograd akımın olup olmadığını belirlenmesi önerilmektedir.⁴⁵ Doppler ekokardiyografiyi kardiyak MRI ile karşılaştıran bir çalışmada, inen aortada diastolik akımın ters yöne dönmüş olmasının, PDA'da yüksek akımlı bir şantı en doğru gösteren ekokardiyografik parametre olduğu belirtilmektedir.⁴⁶
- Transmitral pasif ve aktif akım (E ve A dalgaları): Sol ventrikülün diastolik dolumunun göstergesidir. Patent DA varlığında sol atrium içindeki hacim ve

basınç yükseldiğinden, mitral kapaktaki pasif akım da artar. Pasif ve aktif akım hızı oranları PDA'ya bağlı şantı olanlarda pulmoner aşırı kanlanma ve sistemik hipoperfüzyona bağlı olarak yükselir. Bu nedenle, atriumlar arasında şant ya da mitral kapak darlığı olmayan durumlarda, mitral kapak akımındaki artış, PDA'daki akımın bir göstergesi olarak kabul edilir. Sağlıklı yenidoğanlarda E/A oranı <1 olmalıdır. Patent DA'ya bağlı geniş soldan sağa şantı olan bebeklerde, artmış erken transmitral akım varlığında E/A oranı >1.0 olur. E/A oranı ölçümü tek başına PDA tanısını koymada yeterli değildir ve patent foramen ovale varlığında duyarlılığı azalır.

- PDA'daki şantta end diastolik: Tepe sistolik akım hızı oranı: PDA'daki şant arttıkça bu oran azalır.
- Miyokardiyal akım hızı ve miyokardiyal fonksiyon indeksi: Hemodinamik anlamlı PDA'sı olan bebeklerde düşük miyokardiyal akım hızı ve daha yüksek miyokardiyal fonksiyon indeksi olduğu gösterilmiştir. Bu durum, göreceli sistolik ve diastolik disfonksiyon varlığını gösterir.
- PDA: Sol pulmoner arter (SPA) oranı: 2D Eko ile ana PA bifurkasyonundan ölçülür.
- Antegrad pulmoner arter diastolik akım hızı: Normal koşullarda, DA açık değilse, PA'de yalnızca sistolik akım izlenir. Diastolde de akım olması HAPDA'yı ve akciğere PDA yoluyla giden artmış kan akımını gösterir. Weiss ve ark. 189 ADDA bebekte, bu parametrenin gebelik haftası ve doğum ağırlığı kontrol edildiğinde kendiliğinden kapanmayı belirlemede önemli olduğunu göstermiştir (OR: 4.62).⁴⁷
- Duktus arteriozus tepe sistolik akım hızı
- Duktus arteriozusta diastol sonu akım hızı ve inen aortada akım hızı

Her pediatrik kardioloji kliniği HAPDA'yı tanımlamak için farklı ölçümler yapmakta ve farklı kriterler kullanmaktadır. Tablo 3'de HAPDA'yı değerlendirmede kullanılan farklı ekokardiyografik parametreler ve yorumları görülmektedir (30 numaralı referanstan modifiye edilmiştir).

Tablo 3. Hemodinamik Anlamlı PDA'yı Değerlendirmede Kullanılan Ekokardiyografik Parametreler

Parametre	Değişken	HAPDA'nın Etkisi	Eşik Değer
PDA'nın direkt değerlendirilmesi			
Büyükklük	PDA'nın çapı, mm	Artar	Küçük: <1.5 mm Orta: 1.5-2 mm Büyük: >2 mm
	PDA çapı: Sol pulmoner arter çapı (ilk 4 günde)	Artar	Küçük: <0.5 Orta: 0.5-1 mm Büyük: ≥ 1
	PDA çapı indeksi (mm/kg olarak vücut ağırlığı)	Artar	>1.4
Akım paterni	PDA'daki şantta end diastolik: Tepe sistolik akım hızı oranı	Azalır	<0.5
Şant hacminin indirekt göstergeleri			
Artmış pulmoner kan akımı	Sol atrium: Aort kökü oranı (M mod eko)	Artar	>1.5
	Sol ventrikül diastol sonu çapı: Aort kökü oranı (M mod eko)	Artar	>2.1
	Mitral kapakta erken ve geç diastolik akım oranı	Artar	>1
	Sol ventrikül izovolumetrik gevşeme zamanı (msn)	Azalır	<35
	Sol ventrikül debisi (ml/kg/dakika)	Artar	>314
	SPA ortalama antegrad akım hızı (cm/saniye)	Artar	>42
	SPA diastol sonu antegrad akım hızı (cm/saniye)	Artar	>20
Azalmış sistemik kan akımı	Sistemik arterlerde (inen aorta, çölyak, superior mezenterik, orta serebral) diastolik akım paterni	Azalır	Küçük: Antegrad diastolik akım Orta: Diastolik akım yokluğu Büyük: Retrograd diastolik akım
	Sol ventrikül debisi: Superior vena kava akımı oranı	Artar	>4

PDA: Patent duktus arteriozus, SPA: Sol pulmoner arter

7.4. Biyobelirleyiciler

Ekokardiyografinin her an mümkün olamaması ve klinisyenler arasında farklı ölçümler yapılıyor olması nedeniyle, PDA'yı daha erken dönemde ve daha kolay tanımlayabilecek, özgül ve duyarlı belirleyicilerin arayışı başlamıştır. 1980'lerin sonundan bu yana PDA varlığında natriüretik peptidlerin düzeylerinin yükseldiği bilinmektedir. Biyobelirleyiciler prematüre PDA'sında 3 şekilde kullanılabilir.⁴⁹⁻⁵²

- Ekokardiyografi olanağı olmadığı durumda tanı için
- Tedavi kararını kesinleştirmek için ekokardiyografi ile birlikte
- Tedaviye yanıtı değerlendirmede

Patent DA tanı ve tedavi yönetiminde kullanılan biyobelirleyiciler şunlardır:

- Troponin-T: Miyokardiyal zedelenmeyi gösterir.
- Atrial natriüretik peptid (ANP): Atrial miyositlerden salgılanır.
- Beyin natriüretik peptid (BNP): Ventriküllerden basınç ve hacimce yüklenmeye yanıt olarak 108 amino asitlik pro-BNP şeklinde salgınır. Miyositlerin içinde aktif BNP (77-108 amino asit) ve inaktif NT-proBNP (1-76 amino asit) parçalarına ayrılır. Yarı ömrü 20 dakikadır. BNP, miyokardiyal relaksasyon yapar, ventriküllerin hacimce yüklendiği durumlarda, vücudu rahatlatmak mekanizmaları aktive eder. Diürez ve vazodilatasyon yoluyla ventrikülün yükünü azaltır. Ayrıca renin-aldosteron üretimini inhibe eder. Yaşamın ilk üç gününde hem term hem de prematüre bebeklerde gerek BNP gerekse pro-BNP düzeyleri yüksektir; ancak düzeyler hızla düşer. Bu nedenle üçüncü günden sonra kullanımı daha güvenilirdir. Hem BNP hem de pro-BNP böbreklerden atılır ve böbrek yetmezliği durumlarında plazma düzeyleri yükselir. Patent DA varlığında, sol ventrikül duvarındaki gerilmeye bağlı olarak BNP düzeyleri yükselir. Biyobelirleyiciler arasında klinik kullanımı en pratik görülmüştür. Ekokardiyografi bulgularıyla iyi korelasyon gösterir; daha büyük duktuslarda daha yüksek BNP düzeyleri saptanır, PDA kapandığında da düzeyleri düşer. Seri ölçümlerle, PDA'nın büyüklüğü konusunda fikir sahibi olunabilirse de, duyarlılığı düşüktür. Hasta başı testi

olarak uygulanma avantajı vardır. Patent DA tanısında tarama, DA'daki akımın büyüklüğünü belirleme, tedaviye verilen yanıtı değerlendirme amacıyla kullanılabilir. Ancak, BNP'nin tanı ve tedavi amaçlı kullanımını kısıtlayan en önemli faktör PDA'sı olmayan/küçük PDA'sı olan bebeklerle orta büyüklükte/büyük PDA'sı olan bebeklerin BNP düzeyleri arasında çakışmalar olmasıdır. Yani, HAPDA'yı her zaman ayırt ettirmez. Chen'in çalışmasında BNP düzeylerinin alt ve üst sınırları sırasıyla: PDA'sı olmayanlarda 0-118 pg/mL, küçük PDA'sı olanlarda 5-451 pg/mL, orta PDA'sı olanlarda 5-1270 pg/mL ve büyük PDA 'larda 33-4510 pg/mL 'dir.⁴⁹ Özellikle alt sınırlardaki bu çakışmaların nedeni net değildir; interatrial şantların ya da pulmoner hipertansiyonun bu duruma neden olabileceği düşünülmektedir. Bu sonuçlar BNP'nin tek başına kullanımını kısıtlar.

- Amino-terminal pro-B-tip natriüretik peptid (NT-proBNP): Yarı ömrü BNP'ye oranla daha uzundur (60- 120 dakika). Beyin NP gibi küçük-orta-büyük PDA olgularında sonuçlarda çakışmalar olduğu bildirilmektedir. Yakın tarihli bir meta-analizde BNP ile yapılmış 10, NT-proBNP ile yapılmış 11 çalışma irdelenmiş; biyobelirleyicilerin ekokardiyografi ile kanıtlanmış PDA ile korelasyonu değerlendirmiştir. BNP için duyarlılık ve özgüllük %88 ve %92, NT-proBNP içinse % 90 ve %84 olarak bulunmuştur. Yani, yalnızca BNP ya da proBNP bakarsak, 100 PDA'lı bebekten 15'ini gözden kaçırabiliriz. Ardışık ölçümler yapılması ve düzeylerin düşmediğinin görülmesi, PDA açısından anlamlı olabilir.⁵¹
- Nötrofil jelatinaz-ilişkili Lipokalin (NGAL): Lipokalin ailesinden, akut böbrek yetmezliği tanısında kullanılan bir biyobelirleyicidir. PDA sonucunda böbrek kan akımı azalır ve NGAL düzeyi yükselebilir.⁵²
- Kalp Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (Heart Fatty Acid Binding Protein, H-FABP): İskemi sırasında hücre içi lipid metabolizmasında meydana gelen değişiklikleri yansıtır. Özellikle kalp ve bağırsak iskemisinde yükselir. Tasse ve ark. 37 ÇDDA bebekte idrar NT-proBNP, NGAL ve H-FABP düzeyleri ile HAPDA ilişkisini araştırmış; HAPDA'sı olan bebeklerde yaşamlarının ilk gününde NGAL ve H-FABP düzeyleri daha yüksek

bulunmuştur. Yaşamın 2.-4. ve 6.-8. günlerinde ise her üç biyobelirleyici HAPDA'sı olan hastalarda daha yüksektir. Bu biyobelirleyicilerin PDA tedavi kararında kullanılması önerilmiştir.⁵²

BNP ve N-terminal pro-BNP en sık çalışılan belirleyiciler olup, HAPDA'sı olan prematürelere plazma ve idrarda düzeyleri yükselir ve tedavi sonrası normal değerlere geriler.⁵⁰ Atrial natriüretik peptid ve troponin T günümüzde daha az kullanılmaktadır. Biyobelirleyicilerin gelişmiş ülkelerde sık araştırılıyor olmasının bir nedeni ekokardiyografik incelemenin sağlık sistemi için hem emek hem de maliyet açısından yoğun olmasıdır (ABD'de biyobelirleyicinin maliyeti, ekokardiyografinin 1/10'u kadar).⁵¹ Ancak, ülkemizde uzman doktorun emeği ucuz, kitin maliyeti fazladır. Bu nedenle, ülkemizdeki maliyet-yarar analiz sonuçları dünyadan farklı olabilir. Patent DA tanısında kullanılan biyobelirleyiciler Tablo 4'de gösterilmiştir.

7.5. Near Infrared Spectroscopy (NIRS)

PDA, genel olarak kan basıncında (yalnızca diastolik değil) azalmayla karakterizedir. NIRS, PDA'nın beyin kan akımı üzerindeki etkilerini değerlendirmede kullanılabilir. Dezavantajı yalnızca tek bir organ hakkında fikir vermesi ve uzun monitorizasyon süresidir.

7.6.Perfüzyon İndeksi (PI)

Organ perfüzyonunu gösterir. Periferik perfüzyon, atım hacmi ve kalp debisi ve SVK'daki akımla koreledir. Her ne kadar HAPDA'ya bağlı olarak PI'de düşme beklense de, hiperdinamik dolaşıma bağlı olarak ilk 24 saat ve sonrasında yüksek PI değerleri izlenebilir. Özellikle yaşamın 37. saatinden sonra PI'daki bu artış HAPDA olgularında daha anlamlıdır.⁵³

7.7. Trombosit Sayısı

Yaşamın 1-3. günlerinde trombosit sayısı 150x10⁹ olan prematürelere PDA riskinin 1.2 kat, 100x10⁹ olanlarda ise 1.5 kat arttığı gösterilmiştir. Belirgin PDA riski ise yalnızca trombosit sayısı 100x10⁹ olanlarda artmaktadır. 3-7. günlerdeki trombosit sayısı ile PDA sıklığı arasında bir ilişki bulunmamıştır. Trombosit sayısının direkt duktusun kapanmasını etkilemekten çok, bebeğin genel yapısal olgunluk ve sağlığını gösterdiği ve bu nedenle PDA ile indirekt bir ilişkisi olduğu düşünülmektedir.⁵⁴

Tablo 4. Patent Duktus Arteriozus Tanısında Kullanılan Biyobelirleyiciler

BİYOBELİRLEYİCİ	ÖRNEK YERİ
Atrial natriüretik peptid	Kan ve idrar
Beyin natriüretik peptid	Kan ve idrar
Amino-terminal pro-B-tip natriüretik peptid	Kan ve idrar
Endotelin-1 ve C-terminal pro-endotelin-1	Kan ve idrar
Nötrofil jelatinaz-ilişkili lipokalin	İdrar
Kalp yağ asidi bağlayıcı protein	İdrar
Kardiyak troponin T	Kan

7.8. Faz Kontrast Manyetik Rezonans Görüntüleme (Phase Contrast Magnetic Resonance Imaging, PCMRI)

Gerek DA'daki gerekse torasik arter ve venlerdeki akım hacmini görüntülemeye kullanılabilir.⁴⁶

7.9. Speckle Tracking Echocardiography

Prematüre bebeğin kalbinde, PDA sonucunda gelişen hacimce yüklenme bulgularını gösterir. Bu yöntemle, PDA'sı olan prematürelere, yaşamın 3. gününde atım hacminin %33 arttığı gösterilmiştir. Özellikle PDA çapının >1.5 mm olduğu vakalarda bu etki belirgindir ve eğer PDA kapanmazsa artarak devam eder.⁵⁵

8. PREMATÜRELERDE PDA TARAMASI

Tüm küçük prematürelerin ekokardiyografik olarak taranması mı, yoksa klinik olarak PDA'yı düşündüren bulguları olan bebeklere mi ekokardiyografi yapılması konusundaki tartışma devam etmektedir.^{1,43,56-60} Tüm küçük prematürelere tarama yapılmasını önerenler, PDA henüz klinik bulgu vermeden taranıp tedavi edildiğinde, prognozun daha iyi olduğunu savunmaktadır.⁵⁶ Geniş PDA'lar bile ADDA bebeklerde yaşamın ilk haftasında klinik bulgu vermeyebileceğinden, bebekte klinik bulgu ve/veya üfürüm olması şartı aranmadan, ekokardiyografi ile yaşamın ilk günlerinde PDA taraması önerilmektedir.⁶¹

Bu görüşü destekleyen, yakın zamanda 1500'den fazla ÇDDA bebekte yapılmış bir çalışmada, 3. günden önce (erken) ekokardiyografi ile PDA taraması yapılan 29 haftadan küçük bebeklerde, tarama yapılmayanlara oranla taburculuk öncesi mortalitenin (%14.2. vs 18.5, OR:0.73) ve PK sıklığının (%5.7 vs 8.4, OR:0.6) daha düşük olduğu; NEK, ağır BPD ya da ciddi serebral lezyonlar açısından ise fark olmadığı gösterilmiştir. Bu geniş kapsamlı çalışma 29 haftadan küçük bebeklerin asemptomatik de olabilecekleri düşüncesiyle, erken dönemde taranmalarını desteklemektedir. Tarama amaçlı ekokardiyografik değerlendirme yapılan 847 bebeğin %62'sinde, klinik bulgularla değerlendirme yapılan 541 bebeğin ise %59'unda PDA çapının ≥ 1.5 mm/kg olduğu saptanmıştır.³⁶ Tedavi edilmeyen bebeklerde mortalite daha yüksektir. Ancak, bu çalışmada, tarama yapılmayan bebekler daha kötü oldukları için daha çok semptomatik değerlendirilmiş olabilirler. Sellmer'in çalışmasında ise, <28 hafta bebeklerde 3. günde PDA varlığı (özellikle PDA çapı >1.5 mm), ölüm riskini 3.4 kat arttırmaktadır.⁶²

Patent DA BPD, NEK gibi birçok neonatal morbidite ile ilişkilendirilmiş olsa da, eldeki veriler, bu durumların çoğunda PDA'nın neden olmayıp, eşlik eden bir durum olduğunu desteklemektedir.^{30,39} Duktus arteriozusun farklı zamanlarda ve farklı yöntemlerle kapatılmasının neonatal morbiditeler üzerindeki etkisini irdeleyen çalışmaların sonuçlarında da bu morbiditelerin direkt PDA'daki soldan sağa şanta mı, PDA tedavisinde kullanılan yöntemlere mi, prematüreliliğin kendisine mi bağlı olduğu net değildir.^{1,30,39}

Prematüre ve ÇDDA bebek sayısının çığ gibi arttığı 2010'lu yıllarda hem rutin tarama hem de seri değerlendirmenin maliyet-yarar analizi henüz netleşmemiştir. Ülkemizde birçok büyük merkezde bile pediatrik kardiyoloji uzmanı yoktur ya da mesai dışı saatlerde rutin ekokardiyografik inceleme yapılamamaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, ÇDDA bebeklerin PDA açısından rutin taranmasını destekliyor olsa da, eldeki veriler daha büyük prematürelere için bu uygulamanın bir gereklilik olduğunu göstermemektedir. Rutin taramayla semptomatik bebeklere ekokardiyografi yapılmasını karşılaştıran RKÇ'lar tamamlanıp, maliyet-yarar analizleri netleşinceye kadar, klinik bulgular ışığında ekokardiyografik değerlendirmeye karar verilmesi uygundur.² Ancak, 28 hafta ve altındaki bebeklerde PDA'nın erken tanı ve tedavisinin 2014'de Kluckow ve 2015'de Roze ve ark. yaptığı çalışmalarda, özellikle PK ve mortalite üzerindeki olumlu etkisinin gösterilmiş olması, bu grupta rutin ekokardiyografik taramanın yararlı olacağını düşündürmektedir.^{36,56} Literatür bilgileriyle ülkemizin koşulları birleştirildiğinde, PDA taraması için önerilerimiz aşağıda sunulmuştur.

PREMATÜRE BEBEKLERDE PDA'NIN EKOKARDİYOĞRAFİK TARAMA ÖNERİSİ

- 28 hafta altı ve/veya 1000 gramın altında bebeklerde ilk 72 saatte ekokardiyografik inceleme önerilir.
- 28 hafta altı ve/veya 1000 gramın altında, RDS nedeniyle ventilatörde olan yüksek riskli bebeklerde PDA'nın erken tanı ve tedavisinin özellikle pulmoner kanama ve mortalite üzerinde olumlu etkisi olabilir. Bu nedenle, RDS nedeniyle ventilatörde olan yüksek riske sahip bebeklerde ilk 24-72 saatte ekokardiyografik incelemesinin yapılması hemodinamik anlamlı PDA'nın erken tedavi açısından bir seçenektir.
- 28 hafta ve/veya 1000 gr üstünde olan ventilatördeki bebeklerde klinik ve respiratuvar bulgular duktal şanti düşündürdüğünde ekokardiyografik inceleme önerilir.

9. PREMATÜRE BEBEKLERDE PDA'NIN TEDAVİSİ

Son yıllarda neonatoloji alanındaki gelişmeler, antenatal steroid kullanımı, postnatal surfaktan uygulaması, düşük hedef O₂ saturasyon değerlerinin pratikte kullanılması HAPDA sıklığını etkilemiştir. Günümüzde, prematüre bebeklerin PDA tedavisinde en iyi yaklaşımın ne olduğuna dair fikir birliği bulunmamaktadır.

Hemodinamik anlamlı PDA'ya yaklaşım yıllar içinde konservatif tedaviden agresif medikal ve cerrahi tedaviye kayarken, günümüzde tekrar konservatif tedaviye doğru eğilim artmaya başlamıştır. Konservatif tedaviye eğilimin artmasında:

- i. >1000 g bebeklerin %67'sinde PDA'nın kendiliğinden 7 günde ve >94 % taburculuktan önce kapanması (Tablo 1),
- ii. <1000 g bebeklerde %40 oranında kendiliğinden kapanma olması,
- iii. Erken agresif tedaviye bağlı komplikasyonlar (oligüri, GIS kanama, NEK ve bağırsak perforasyonu) olması,
- iv. Erken agresif tedavi ile BPD, NEK ve nörogelişimsel morbiditelerde azalma olmaması rol oynamaktadır.⁶³

Günümüzde prematüre bebeklerde PDA tedavisi 3 farklı yaklaşımı içerir:

- Konservatif tedavi
- Siklooksijenaz (COX) inhibitörleri
- Cerrahi tedavi

Literatürde prematüre bebeklerde bu yaklaşımlardan hangisinin daha üstün olduğuna yönelik randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. PDA'ya yaklaşım konusunda üniteler arasında farklılık olabileceği gibi, tek merkez içinde dahi farklılıklar göze çarpmaktadır.

9.1. Konservatif Tedavi

9.1.a. Genel destek tedavi

- Nötral termal çevre ve yeterli oksijenizasyon (sol ventrikül yükünü azaltır)
- Artmış pozitif ekspiratuvar sonu basıncı (PEEP→5 mbar) (gaz değişimini düzeltir, sol-sağ şanti azaltır, sistemik kan akımını artırır) ve kısa inspirasyon zamanı (0.35 sn)
- Hematokrit düzeyini %35-40 arasında tutmak

9.1.b. Diüretik tedavisi

- Pulmoner ödem ve ventilatör desteğinin artması durumunda diüretik tedavisi (tiazyd diüretikleri) kullanılır.
- Loop diüretikleri, renal PGE₂ sentezini stimüle ederek, DA'nın idamesine neden olur. Retrospektif bir çalışmada 32 haftanın altındaki bebeklerde furosemid kullanımı ile serum kreatinin ve hiponatremi düzeylerinin arttığı, idrar çıkışının ise etkilenmediği bildirilmiştir.⁶⁴

ÖNERİLER (Kanit düzeyi B)

PDA'nın tedavisinde furosemid kullanımı rutin olarak önerilmez.

9.1.c. Sıvı kısıtlaması

Pulmoner ödemi ve ciddi solunumsal hastalığı olan HAPDA'lı hastalarda sıvı miktarı 110-130 ml/kg/g olacak şekilde kısıtlı tutulmalıdır. Prematürelere >170 ml/kg/g sıvı verilmesinin PDA insidansını arttırdığı gösterilmiştir.⁶⁵ Preterm bebeklerde liberal sıvı kullanımı ESS'deki fizyolojik azalmayı geciktirir ve PDA insidansını artırır. Sıvı yüklenmesi PDA'yı şu mekanizmalarla olumsuz etkiler:

- Sağdan sola şanti artırır
- Sol ventrikül önyükünü artırır
- Pulmoner ödeme neden olur
- Oksijen ve ventilatör gereksinimini artırır.

Cochrane metaanalizde sıvı kısıtlanmasının (50- 80 ml/kg/g), liberal (80-170 ml/kg/g) sıvı kullanımına göre PDA ve NEK riskini azalttığı bildirilmiştir (NNT:7 %95 CI 5-14).⁶⁴ Özellikle postnatal 3. gündeki sıvı alımının >170 ml/kg olması semptomatik PDA için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur.⁶⁶ Şiddetli ve uzamış sıvı kısıtlanmasının semptomatik PDA'yı önlemek yerine prematürenin beslenme ve büyümesini olumsuz etkileyeceği ve sistemik kan akımı üzerinde zararlı etkilere neden olabileceği de unutulmamalıdır.

ÖNERİLER (Kanit düzeyi B)

PDA tedavisi esnasında dehidratasyon bulguları oluşturacak kadar aşırı sıvı kısıtlanmasından kaçınılmalı, sıvı yüklemesi yapılmamalıdır.

9.1.d. Beslenme

Son çalışmalarda semptomatik PDA ve tedavi esnasında beslemenin herhangi olumsuz bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.⁶⁷ Enteral beslenmenin kesilmesi gerekmez ancak bebek volüm artışları ve beslenme intolerans bulguları açısından dikkatle izlenmelidir.

Konservatif tedavi yaklaşımının, farmakolojik tedavi veya cerrahi ligasyonun olası komplikasyonlarından kaçınmak için avantajlı olduğu aşikardır. Günümüzde pek çok merkez, ilk 7-10 gün konservatif yaklaşımı ve 7. günden sonra farmakolojik tedaviyi tercih etmeye başlamıştır. Ancak 23-25 gebelik haftasındaki bebeklerde PDA'nın kendiliğinden kapanma olasılığı çok düşük olduğundan, bu gruptaki hastaların bir COX inhibitörü ile ilk 48-72 saatten sonra tedavi edilmesi uygulaması halen devam etmektedir.

9.2. Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları

9.3. Siklooksijenaz İnhibitörleri

Prostaglandin E₂ duktal açıklığı sağlar. COX inhibitörleri (indometazin, ibuprofen) PG sentezini COX 1 ve 2'yi inhibe etmek yoluyla azaltarak, duktusun konstrüksiyonu ve kapanmasını uyarırlar.⁶⁸⁻⁷⁰ Birçok YYBÜ'de cerrahi ligasyona alternatif olarak kullanılırlar. İntravenöz indometazin ve ibuprofen uygulamaları sonrasında PDA'nın kapanma oranları benzerdir. Ancak her iki ajanın potansiyel yan etkileri mevcuttur. İndometazin İKK riskini azaltır; ibuprofenin NEK ve geçici renal yetmezlik riski daha düşüktür.⁷¹ Her iki ajanın prematüre retinopatisi (ROP), sepsis, cerrahi ligasyon oranı, hastanede kalış süresi veya mortalite açısından etkileri benzerdir.^{72,73}

9.3.a. Profilaktik tedavi

Yüksek risk grubundaki hastalara PDA'ya ilişkin semptomlar gelişmeden, yaşamın ilk 12-24 saati içinde tedavi uygulanmasıdır. İndometazin ve ibuprofen, İKK ve PDA'yı önlemek için profilaktik olarak kullanılmaktadır. Metaanaliz sonuçlarına göre profilaktik indometazin uygulaması ile HAPDA'da %50, İKK (>Evre 2)'da %35, cerrahi ligasyon ihtiyacında %50 azalma saptanmış, diğer morbiditelere, özellikle respiratuar morbiditelere, etkisinin çok az olduğu bildirilmiştir.⁷⁴ İndometazin profilaksisi ile PK sıklığı da azalmaktadır.⁷⁵ Bu sonuçlara rağmen profilaktik tedavi yaklaşımı indometazinin serebral kan akımını azaltması nedeniyle yaygın kabul görmemiştir. TIPP (Trial of Indometazin Prophylaxis in Preterm Infants) çalışması sonuçlarına göre profilaktik

indometazin uygulamasının mortalite, BPD insidansı ve 18-36. aydaki nörogelişimsel prognoz üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir.⁷⁵ Ayrıca profilaktik indometazinin oligüri, oksijen gereksiniminin artması gibi potansiyel yan etkileri de mevcuttur. Bu durum, HAPDA azalmasına rağmen, BPD insidansında değişiklik olmamasını açıklayabilir.⁷⁶

İbuprofen profilaktik olarak oral veya IV yoldan uygulanabilir. Profilaktik ibuprofen uygulaması 10 mg/kg ilk doz, 5 mg/kg ardışık iki doz şeklindedir.^{70,77} Metaanalizde, profilaktik ibuprofenin PDA ve cerrahi ligasyon gereksinimini azalttığı, BPD, mortalite ve İKK açısından herhangi bir avantajının olmadığı bildirilmiştir.⁷⁸

Günümüzde profilaktik tedavi, avantajlarına rağmen, çoğu prematüre bebeğin HAPDA'sı olmaksızın ilacın potansiyel yan etkilerine maruz kalması ve uzun dönem nörogelişimsel prognoza veya sekelsiz yaşam oranına olumlu etkisinin olmaması nedeniyle önerilmemektedir.

ÖNERİLER (Kanit düzeyi B)

Erken profilaktik veya hedeflenmiş tedavi duktusa bağlı erken pulmoner hemoraji riskini azaltabilir.

Profilaktik indometazinin uzun dönem nörogelişimsel prognozu düzelttiğine ilişkin kanıt yeterli değildir.

9.3.a.i. Erken asemptomatik (pre-semptomatik) tedavi

Erken dönemde, değişik tanı metodlarını (ekokardiyografi ve klinik) kullanarak semptomlar gelişmeden uygulanan tedavi yaklaşımıdır. Çalışmalar erken asemptomatik tedavinin ölüm, ROP, NEK veya BPD üzerine herhangi bir üstünlüğünün olmadığını göstermiştir. Ancak özellikle aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (<1000 gr) bu tedavi yaklaşımının, semptomatik PDA insidansını ve ek oksijen süresini, PK sıklığını azalttığı rapor edilmiştir.⁷⁹

9.3.a.ii. Erken semptomatik (2-5 gün) ve geç semptomatik (10-14 gün) tedavi

Erken ve geç semptomatik tedaviyi karşılaştıran ilk çalışmalar (1982-87) MV süresini ve BPD sıklığını azalttığı için erken semptomatik tedaviyi desteklemekteydi. Günümüzde ise neonatolojideki gelişmeler, antenatal steroid ve surfaktan uygulamalarının standart hale gelmesi, kısa süreli entübasyon ve noninvazif respiratuar yaklaşımların artmasıyla PDA tedavisinde her iki yaklaşımın avantaj ve dezavantajlarını karşılaştıran yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

9.4. Farmakolojik tedavi

9.4.a.i. İndometazin

İndometazin, PDA tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir ilaçtır.⁷⁹ Çok merkezli bir çalışmada 3,559 bebeğin 421'inde, HAPDA saptanarak indometazin ve plasebo tedavisi karşılaştırılmış; ilk 48 saat içinde indometazin grubunda %79, kontrol grubunda %28 oranında fonksiyonel olarak PDA kapanmış, %33 hastada relaps gözlenmesine rağmen bu hastaların çoğunun tedavi gerektirmediği rapor edilmiştir.⁸⁰ Olası yan etkileri; geçici renal bozukluk, gastrointestinal (Gİ) kanama, fokal Gİ perforasyondur. İndometazin PG bağımlı renal, mezenterik ve serebral kan akımını, serebral oksijenizasyonu azaltır, trombosit adezyonunu bozar. İlk doz indometazinden sonra kreatinin klirensinde azalma ve oligüri sık görülen sorunlardır. Renal disfonksiyon ilk dozlardan veya ilacın kesilmesinden sonra geri döner.

İndometazin uygulaması ile önemli fizyolojik değişiklikler olmasına rağmen neonatal morbiditeleri (NEK, GI perforasyon, ROP, BPD, serebral beyaz cevher hasarı) arttırdığını kanıtlayan herhangi bir randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Gastrointestinal perforasyon ve NEK insidansının indometazin ile postnatal steroid birlikte uygulandığında arttığı rapor edilmiştir.^{81,82}

İndometazinin serebral vazokonstriktif etkisi nedeniyle profilaktik uygulamasından vazgeçilmesine rağmen, Cochrane metaanalizde periventriküler lökomalazi (PVL) insidansını bilinenin aksine azalttığı rapor edilmiştir.⁸³ Profilaktik indometazin uygulamasının 18. aydaki nörogelişimsel prognoza herhangi bir etkisi olmamasına rağmen 4.5-8 yaştaki uzun dönem prognoz üzerine olumlu etki edebileceğine dair kanıtlar mevcuttur.^{71,84,85}

9.4.a.ii. İndometazin Dozu

İndometazinin farmakokinetiği prematürelere oldukça değişkendir. Serum yarılanma süresi postnatal yaşla azalır. Ayrıca duktal konstrüksiyon ve olası yan etkiler plazma konsantrasyonu ile korele değildir. İndometazin genel olarak iv yoldan, 0.1-0.2 mg/kg/doz olarak 12-24 saat ara ile aralıklı dozlar şeklinde uygulanır. Tablo 6'da indometazinin yenidoğan döneminde önerilen uygulama şekli ve dozu sunulmuştur. Çoğu klinisyen kısa kür (<3 doz) tedavi rejimini kullanır. Uzun kür (4-6 gün) rejiminin PDA tedavi başarısını arttırmadığı, BPD, İKK ve mortaliteyi azaltmadığı, NEK riskini arttırdığı gösterilmiştir.⁸⁶

9.4.a.iii. Erken ve Geç İndometazin uygulaması

Erken tedavinin (1-3 gün) geç tedaviye göre (7-10 gün) pulmoner morbiditeyi, cerrahi ligasyon ihtiyacını ve NEK sıklığını azalttığı bildirilmiştir.⁸⁷ Ancak PDA, erken dönemde tedavi edilmese bile çoğu bebekte 24-48 saatte kendiliğinden kapandığı ve hiç semptomatik olmadığı da bilinmektedir. Van Overmeire ve ark.'ın prospektif çalışmasında, erken IV indometazin tedavisi uygulanan grupta PDA kapanma oranı yüksek olmasına rağmen, renal yan etki ve diğer komplikasyonların daha ağır seyrettiği, ventile, surfaktan tedavisi almış bebeklerde herhangi bir solunumsal avantaj oluşturmadığı bildirilmiştir.⁸⁸ Günümüzde, neonatoloji alanındaki gelişmelere bağlı olarak erken ve geç tedavi uygulamasının avantaj ve dezavantajlarını inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

9.4.a.iv. Bolus ve Devamlı İndometazin Uygulaması

Hemodinamik anlamlı PDA serebral perfüzyonu ve oksijenizasyonu azaltır. İntravenöz indometazin uygulamasının da genel olarak, serebral kan akımını ve velositeyi %25-60 oranında azalttığı gösterilmiştir.⁸⁷ İndometazinin bu etkisi IV verilmesinden 40 dakika sonra pik yapar ve en az 12 saat boyunca sürer. İndometazine vazokonstriktif cevap relatif hipoksi ve doku hasarına yol açabilir. Ancak, indometazinin yavaş infüzyonu azalmış serebral velositeyi düzeltir. Yapılan çalışmalarda indometazinin 36 saat devamlı infüzyonunun bolus enjeksiyon gibi serebral, renal, mezenterik arterlerin resistansını arttırmadığı veya akımlarını azaltmadığı gösterilmiştir.⁸⁸ Cochrane metaanalizinde indometazin infüzyon süresinin, 2 ve 5. gündeki PDA kapanma oranını, yeniden açılma oranını, neonatal mortaliteyi, İKK ve NEK sıklığını etkilemediği bildirilmiştir. Bu nedenle renal yan etkilerinin azaltılması açısından indometazinin devamlı infüzyonunun, aralıklı bolus infüzyonlarına tercih edilmesi önerilir.⁸⁹

9.4.a.v. Tekrarlayan İndometazin Uygulamaları

İndometazin uygulaması ile prematürelere üçte birinde duktal kapanma görülmemektedir. Retrospektif bir çalışmada, duktal kapanma oranı ikinci kür indometazin ile %42, üçüncü kür ile %43'dir. Üç kür ile kümülatif kapanma oranının %90'a ulaştığı rapor edilmiştir. Aynı çalışmada üç kürü alan prematürelere PVL insidansında artış da dikkat çekmektedir.⁹⁰ Bu durum, indometazinin vazokonstriktif etkisine bağlı olabileceği gibi, hasta bebeklerin diğer komorbiditeleri ile de ilişkili olabilir.

Sonuç olarak, farmakoterapi uygulamasında, maksimum postnatal yaş ve tekrar dozlar açısından bir fikir birliği olmamasına rağmen genel yaklaşım, ikinci kür indometazin tedavisinden sonra duktal kapanma olmayan vakaların cerrahi ligasyonu düşünülmelidir.

9.4.b.i. İbuprofen

İndometazinin potansiyel yan etkileri nedeniyle, alternatif olabilecek daha güvenilir COX inhibitörleri üzerinde çalışmalar sürmektedir. İbuprofen, PDA tedavisinde en sık kullanılan ikinci COX inhibitörüdür. İbuprofen lizin ve ibuprofen THAM olmak üzere iki formülasyonu bulunmaktadır. Ancak, ibuprofen THAM (Na-ibuprofen) ile yapılan bir çalışma, NEK sıklığının, renal, respiratuar ve GI yan etkilerin fazla olması nedeniyle sonlandırılmıştır. Ticari preparatların çoğu Na-ibuprofen olmasına rağmen çalışmalarda sıklıkla lizin-ibuprofen kullanılmıştır. Sadece küçük bir çalışmada Na-ibuprofen ve lizin-ibuprofen karşılaştırılmış medikal kapanma %73'ten %50'ye azalma bildirilmiştir.⁹¹ Ancak ibuprofenin ticari preparatlarının etkisini karşılaştıran çalışmalar bulunmamaktadır.

Cochrane metaanalizinde, ibuprofenin PDA'yı kapatmada en az indometazin kadar etkin olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca ibuprofen kullanımı ile NEK gelişme riskinin, renal yan etkilerin daha az, MV süresinin daha kısa olduğu, PK insidansının indometazin ile benzer olduğu bildirilmiştir.^{70,92} Spontan intestinal perforasyon (SİP) hem indometazin hem de ibuprofen ile ilişkili olmasına rağmen GI sorunlar özellikle yaşamın ilk haftasında hipotansiyon olması veya kortikosteroid kullanımı ile birliktelik gösterir.⁹³

9.4.b.ii. Doz

Patent DA tedavisinde ibuprofenin başlangıç dozu 10 mg/kg/gün, ardından 5 mg/kg/gün, 24 saat ara ile 2 doz olarak verilir (Tablo 6). Gelişmiş ülkelerde ibuprofen iv

olarak uygulanır. Ancak iv ibuprofen preparatının pahalı olması nedeniyle gelişmekte olan ülkelerin çoğunda PDA kapatılmasında oral ibuprofen tercih edilmektedir.

9.4.b.iii. Oral ve IV İbuprofen

Ülkemizden iki önemli çalışmayı da kapsayan son metaanalizde, oral ve iv ibuprofenin etkinliği karşılaştırılmış ve oral ibuprofen ile duktal kapanma başarısının en az i.v. ibuprofen kadar olduğu (RR 0.42 [95% CI 0.26,0.67]; RD-0.22 [95% CI -0.35,-0.11]; NNT 5 [95% CI 3,9]) rapor edilmiştir.⁹³⁻⁹⁶ Bu sonuç, enteral ibuprofenin serum yarılama süresinin daha uzun olmasıyla açıklanabilir. Oral ibuprofen ve iv indometazini karşılaştıran diğer bir çalışmada, PDA kapanma ve yan etki açısından her iki ilacın benzer olduğu gösterilmiştir.⁹⁵ Ancak oral ibuprofen ile ilgili mevcut çalışmaların hemen hepsi 48-96 saat aralığında olduğu için rutin kullanımı 48 saatten küçük bebekler için genellemez.

9.4.b.iv. Yüksek Doz İbuprofen Tedavisi

Son yıllarda daha düşük gebelik haftalarında yüksek doz (20 mg/kg, 10 mg/kg, 10 mg/kg) ibuprofenin PDA kapatılmasında daha etkin olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur.^{97,98} Çalışmalarda gerek iv gerekse enteral yüksek doz ibuprofen tedavisinin yan etki riskini arttırmadığı gözlenmiştir.⁹⁶⁻⁹⁸

Hirt ve ark.nın farmakokinetik çalışmasında, PDA tedavisi için uygulanacak ibuprofen dozları <70 saat bebekler için 10 mg/kg, 5 mg/kg 5 mg/kg; 70-108 saatlik bebekler için 14 mg/kg, 7 mg/kg, 7 mg/kg; 108-180 saatlik bebeklerde 18 mg/kg, 9 mg/kg, 9 mg/kg olarak önerilmiştir.⁹⁹

Yüksek doz ibuprofen tedavisi, gestasyon yaşıyla ilişkili olarak ibuprofenin renal klirensi arttığından postnatal yaşı 70 saatin üstündeki infantlara önerilmektedir. Bu nedenle ilk kürü standart doz alıp PDA'sı kapanmayan infantlarda ikinci kür olarak tercih edilmektedir.⁹⁸ Ancak son bir çalışmada ilk kür için yüksek doz uygulamasının daha efektif ve yan etkiler açısından benzer olduğu da rapor edilmiştir.⁹⁸

Sonuç olarak, günümüzde PDA tedavisinde ibuprofen, alternatif bir siklooksijenaz inhibitörü olarak kullanılmaktadır. İbuprofenin, optimal uygulama yaşı, yaşa uygun doz şeması halen tartışılmaktadır. Ayrıca, ibuprofenin uzun dönem sonuçlarını, yüksek ve standart doz, devamlı ve aralıklı infüzyon uygulamalarını da değerlendirecek prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo 5 . Siklooksijenaz İnhibitörlerinin Kontrendikasyonları

Kanıtlanmış ya da şüpheli sepsis
Aktif kanama (özellikle intrakranial ya da gastrointestinal)
Trombositopeni (<50.000/mm ³) ve /veya koagülasyon bozukluğu
Şüpheli ya da kesin nekrotizan enterokolit
Renal yetmezlik
İdrar çıkışı <0.6 ml/kg/saat
Kreatinin >1.6 mg/dl
Gastrointestinal/renal anomali
Duktus bağımlı konjenital kalp hastalığı (pulmoner atrezi, Fallot tetralojisi, şiddetli aort koarktasyonu)

9.4.c. Farmakolojik Tedavinin Yan Etkileri

9.4.c.i. Hiperbilirubinemi

İbuprofen ve indometazin albümine bağlanmada bilirubin ile yarışır ve bu nedenle kernikterus riskini arttırmırlar. Bu etki özellikle ibuprofende daha belirgindir. Retrospektif bir çalışmada ortalama pik bilirubin düzeylerinin ve FT süresinin ibuprofen ile tedavi edilen hastalarda indometazin ile tedavi edilenlere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir.¹⁰⁰

9.4.d. Farmakolojik Tedavi Sırasında Beslenme

Patent DA'nın mezenterik perfüzyonu etkileyebilme potansiyeli, indometazin ve ibuprofenin GI sistem üzerine olan yan etkileri nedeniyle ilaç uygulaması esnasında enteral beslenmeye başlanması ve devam edilmesi tartışmalıdır. Çeşitli çalışmalarda COX inhibitör tedavisi esnasında beslenmenin güvenilir olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar özetlenecek olursa:

- Retrospektif, vaka kontrollü bir çalışmada, gebelik haftası <29 olan 64 bebek anne sütü ile beslenmiş, indometazin alan grup ile kontrol grubu arasında beslenme intoleransı açısından fark gözlenmemiştir.¹⁰¹
- Çok merkezli, <30 gestasyon haftasında COX inhibitörü tedavisi uygulanan bir çalışmada, bebekler başlangıçta trofik besleme verilen ve beslenme verilmeyenler olarak randomize edilmiş, tam enteral beslenmeye ulaşma zamanı trofik besleme grubunda daha kısa, NEK, infeksiyon, SİP insidansı her iki grupta benzer bulunmuştur.⁶⁶
- Bu bulgulara dayanarak COX inhibitör tedavisi esnasında beslenmeye devam edilmesi önerilmektedir.

9.4.e. Diğer Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar

9.4.e.i. Parasetamol

Parasetamol, non-selektif COX inhibitörüdür. Prostaglandin sentezinin peroksidaz (POX) komponentini inhibe eder. İlk olarak, tedaviye rağmen kapanmayan veya COX inhibitörlerinin kontrendike olduğu bebeklerde kullanılmış, %90'nın üzerinde duktal kapanma gözlenmiştir.^{102,103} Ardından iki gözlemsel çalışmada 60 mg/kg/gün, 2-7 gün IV parasetamol ile %100 duktal kapanma oranı bildirilmiştir.^{104,105} Oral parasetamol ve oral ibuprofenin karşılaştırıldığı ülkemizden yapılan bir çalışmada duktal kapanma, yeniden açılma (reopening), cerrahi ligasyon oranlarının her iki ajan için benzer olduğu, yan etkileri açısından fark olmadığı rapor edilmiştir.¹⁰⁶

Kullanılan doz, ağrı ve ateş için önerilen dozdan daha yüksek olduğu için hepatotoksiste ve uzun dönem nörolojik sonuçları açısından endişeler devam etmektedir. Hayvan çalışmalarında parasetamolun gelişen beyin üzerinde olumsuz etkileri olduğu, prenatal parasetamol maruziyeti ile çocukluk çağı otizm spektrum hastalıkları arasında ilişki olduğunun bildirilmesi nedeniyle, PDA tedavisinde parasetamol standart tedavi değildir, rutin kullanım önerilmeden önce etkinlik ve güvenilirliğini gösterecek çalışmalara ihtiyaç vardır. Tablo 6'da yenidoğanlarda önerilen doz görülmektedir.

Tablo 6. Patent Duktus Arteriozus Tedavisinde Kullanılan Farmakolojik Tedaviler

İlaç	Doz (mg/kg)	Veriliş yolu	PDA kapanma oranı	Yan etkiler	Yeniden açılma (%)
İndometazin	<48 saat	IV, en az 30 dakika	%70-80	Renal: Oligüri, kreatinin klirensinde azalma GI: Kanama, NEK perforasyon, elektrolit bozukluğu	%20-35
	1. doz: 0.2 mg/kg				
	2. doz: 0.1 mg/kg, 12 saat sonra 3. doz: 24 saat sonra 0.1 mg/kg				
	≥48 saat				
0.2 mg/kg 12-24 saat ara ile					
Ibuprofen	Yükleme: 10 mg/kg 5 mg/kg 24 saat ara ile 2 ardışık doz	IV veya oral	%70-80	Oligüri, kreatinin klirensinde azalma yüksek serum bilirubin düzeyleri, kanama	
Parasetamol	Oral doz: 15 mg/kg, 6 saatte bir Süre: 2-7 gün	Oral veya IV	Standart tedavi değil Etkinlik ve güvenilirlik için çalışmalara ihtiyaç var	Karaciğer enzimlerinde yükselme	%30

9.5. CERRAHİ YAKLAŞIM

Cerrahi ligasyon bir veya iki kür COX inhibitör tedavisine rağmen PDA semptomatikse veya COX inhibitör tedavisinin kontrendike olması halinde tercih edilebilir. Prematüre bebeklerde HAPDA'nın cerrahi olarak kapatılma başarısı %98-100'dür.¹⁰⁷ Cerrahi ligasyon genellikle iyi tolere edilir ve bazı merkezlerde özellikle geniş sol-sağ şanti olan <800 gr bebeklerde ilk tedavi seçeneği olarak uygulanır.^{106,107} Semptomatik PDA'nın cerrahi olarak düzeltilmesi, akciğer kompliansını ve hemodinamiğini düzeltir, MV süresini kısaltır. Profilaktik olarak uygulandığında cerrahi ligasyon, NEK'i önlemede etkilidir [(relative risk [RR]0.25, 95% CI 0.08, 0.83; p=0.02, number need to treated [NNT] 5] ancak mortalite, ağır İKK, BPD ve ROP sıklığını azaltmaz.¹⁰⁸ Cerrahi ligasyonun komplikasyonları ciddi hipotansiyon (%25), tek taraflı vokal kord paralizisi ve skolyozdur.¹⁰⁹⁻¹¹² Cerrahi uygulanan hastalarda postoperatif dönemde düşük sol ventrikül debisi ve hipoperfüzyon görülebilir. Ayrıca intraoperatif serebral O₂ satürasyonundaki değişiklikler ve postoperatif hemodinamik instabilite olası beyin hasarını arttırabilir. Bu nedenle, cerrahi ligasyon uygulanan hastaların acil postoperatif bakımı, sürekli kardiyovasküler monitörizasyonu ve perfüzyonu içermeli, kan basıncına dikkat edilmeli gerekirse inotrop ve volüm yüklemesinden kaçınılmamalıdır. Patent DA ligasyonu önceden posterolateral torakotomi ile yapılırken günümüzde pek çok merkezde video-assisted torakoskopik cerrahi (VATS) ile uygulanmaktadır. Her iki yöntemin sonuçları benzer olmasına rağmen VATS daha az invazif bir tekniktir.

Hemodinamik anlamlı PDA'nın uygun ligasyon zamanı için fikir birliği yoktur. Erken cerrahi ligasyonun, kan basıncında dalgalanmalar, solunum problemleri, infeksiyon, İVK, şilotoraks, tekrarlayan laringeal sinir paralizisi, BPD ve ölüm ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹¹³ Son yıllarda cerrahi ligasyon gereken HAPDA'lı hastaların klinik ve ekokardiyografik bulgularına göre oluşturulacak evreleme sisteminin ligasyon gereken hastalara ışık tutacağı düşünülmektedir.⁸

9.6. HAPDA Kapatılmasında Medikal ve Cerrahi Tedavinin Karşılaştırılması

COX inhibitörleri ve cerrahi ligasyon duktusun kapatılmasında etkili iki seçenektir. Gersony ve ark.¹¹⁴ cerrahi ligasyon ve medikal tedavi uygulanan semptomatik PDA'lı hastaların klinik sonuçlarını karşılaştırmışlar, her iki tedavi arasında mortalite, BPD, kanama, NEK, sepsis, renal

yetmezlik ve İKK açısından fark olmadığını bildirmişlerdir. Cerrahi ligasyon uygulanan grupta pnömotoraks [RR 2.68, 95% CI 1.45, 4.93; risk difference [RD] 0.25, 95% CI 0.11, 0.38; number needed to harm [NNH] 4, 95% CI 3, 9] ve ağır ROP oranını [(RR 3.80, 95% CI 1.12,12.93; RD 0.11, 95% CI 0.02, 0.20; NNH 9, 95%CI 5, 50)] indometazin grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır. Son yıllarda yapılan gözlemsel çalışmalarda da benzer verilere ulaşılmış ve cerrahi ligasyon yapılan hastalarda BPD, ROP ve nörosensöriyel bozukluk riskinin arttığı rapor edilmiştir.^{115,116} Bu sonuçlar neticesinde cerrahi ligasyon genellikle, COX inhibitörlerinin kontrendike olduğu veya medikal tedaviye yanıtız infantlarda "kurtarıcı" tedavi olarak önerilir.

9.7. Transkateter Yolla PDA'nın Kapatılması

Cerrahi kapatma, 1939 yılından beri tüm dünyada yapılmakta olup basit ve güvenli bir tedavi yöntemidir. Cerrahi tedavinin genel anestezi ve torakotomi gerektirmesi, hastanede uzun kalış süresi, skar dokusu oluşumu, nervus rekürrens paralizisi, psikolojik travma gibi bir çok dezavantajı bulunmaktadır. Bundan dolayı PDA'ların transkateter yolla kapatılması, yaygın olarak kullanılan bir yöntem olmuştur. Transkateter yolla PDA kapatılmasının genel anestezi veya hastanede uzun süreli yatış gerektirmemesi, torakotomi skarının olmaması, yüksek başarı ve düşük komplikasyon oranlarına sahip olması gibi avantajları vardır.¹¹⁷ Transkateter PDA kapatılması işleminde hasta seçimi yanında uygun cihaza karar vermekte çok önemlidir. Cihazın seçiminde duktusun morfolojisi ve çapları kullanılır. Anjiyografi işlemi ile duktus görüntülenir. Duktusun kapatılması için en sık kullanılan cihazlardan olan Amplatzer duct occluder (ADO) cihazı ile tam oklüzyon oranı, yapılan birçok çalışmada %96-99 arasında değişmektedir. Bu işleme bağlı olarak transfüzyon gerektirecek kanama, enfektif endokardit, pulmoner stenoz, cihazın kitle etkisine bağlı PA'ya veya aortaya protrüzyon, hemoliz ve embolizasyon gibi majör komplikasyonlar oluşabilir. Transkateter yolla duktusu kapatılan hastalarda sol akciğerde perfüzyon bozukluğunun gelişebildiği, uzun dönem takiplerde, hastaların büyük çoğunluğunda gerilediği bilinmektedir.

Transkateter yol ile PDA'nın kapatılması term bebeklerde önerilir. Daha küçük bebeklerde ekstremite iskemisi ve kateterin malpozisyonu gibi komplikasyonlar görülebilir. Ortalama 2 kg civarında uygulanmasına rağmen, ADO II AS cihazı ile daha küçük bebeklerde kullanımına cesaret veren çalışmalar bulunmaktadır.¹¹⁸

9.8. Preterm PDA'yı Nasıl Tedavi Edelim?

Çoğu çalışmada PDA yoluyla kalıcı sol sağ şantın insanlarda ve hayvanlarda ömrü kısalttığı gösterilmiştir. PDA uzun dönem morbiditeleri (subakut bakteriyel endokardit, pulmoner hipertansiyon) nedeniyle ilk iki yaş içinde kapatılmalıdır. Yenidoğan döneminde ise persiste PDA'nın kapatılma ihtiyacı olup olmadığı konusunda belirsizlik bulunmaktadır ve giderek tedaviye daha toleranslı yaklaşma eğilimi vardır.

Yenidoğan döneminde persiste PDA pulmoner hiperemi ve ödemi artırır, renal, mezenterik, serebral perfüzyonu bozar. Bu hemodinamik dalgalanmalar farmakolojik veya cerrahi tedaviler ile elimine edilebilir. Ancak yenidoğan döneminde duktusun herhangi bir tedaviye gereksinimi olmaksızın kapanabildiği de bir gerçektir. Term bebeklerin çoğunda DA'nın ilk 24 saatte %50'si, 48 saatte %90'ı, 72 saatte tümü fonksiyonel olarak kapanır. Preterm bebeklerde bu kapanma terme göre gecikir. Respiratuar distresi olan ≥ 30 gestasyon haftası bebeklerde ilk 4 gün içinde %90, <30 gebelik haftasındaki pretermelerde ise %35 kapanma oranı görülür (Tablo 1).¹¹⁹

Günümüzde duktusun kapatılması için kullanılan etkin farmakolojik ajanlar bulunmasına rağmen, hiçbirinin uzun dönem etkileri hakkında net bilgiler bulunmamaktadır. Mevcut çalışmaların çoğu, semptomatik PDA'nın yenidoğan döneminde tedavisinin gerekli olup olmamasının cevabını bulmaya yönelik olmayıp; etkinliğin, uygun tedavi zamanının (erken/geç) ve kısa dönem etkilerin değerlendirilmesine odaklanmıştır. Erken ve geç semptomatik PDA'nın karşılaştırıldığı çalışmalarda BPD, NEK, ROP gibi neonatal morbiditeler açısından fark olmadığı gözlenmiştir. Profilaktik tedavi yaklaşımının bazı kısa dönem yararları olsa da, önemli bir sorunu duktusu spontan olarak kapanabilecek ve hiç tedavi gerekmeyecek çoğu infantın ilaca maruz bırakılmasıdır. Doğum ağırlığı >1000 g bebeklerin %67'sinde DA 7 gün içinde, %94'ünde ise taburculuğa kadar kendiliğinden kapanacaktır. Bu gruptaki infantların çoğu kendiliğinden kapanma boyunca duktusu tolere edebilir. Ancak ≤ 1000 gr bebeklerin %60'ında PDA'ya bağlı pulmoner ödem ve kanama, hipotansiyon, renal disfonksiyon, solunum destek ihtiyacı görülür.

Ne yazık ki, ≤ 1000 gr olup kalıcı, semptomatik, sol-sağ şantı ve orta-geniş duktusu olan bebeklerin uzun dönem sonuçlarına ilişkin bilgiler yok denecek kadar azdır. Sadece 30 yıl önceki bir çalışmada, bu bebeklerde konjestif kalp

yetmezliği geliştiğinde cerrahi ligasyon uygulanması halinde ventilasyon süresinin azaldığı bildirilmiştir.¹¹⁹ Persiste PDA'nın NEK gelişimindeki rolü ise klinik çalışma olmadığından halen tartışmalıdır.

Son yıllardaki bir kohort çalışmada "konservatif" yaklaşım ile önce indometazin ardından tedavisi başarısız olanlara erken dönemde (2 gün içinde) cerrahi uygulanan "agresif" yaklaşım karşılaştırılmıştır. "Konservatif" yaklaşım grubunda sadece bir hastaya kardiyopulmoner yetmezlik (persiste-inotrop bağımlı hipotansiyon ve solunum destek ihtiyacı) nedeniyle ligasyon uygulanmıştır. Ayrıca "konservatif" grupta bebeklerin beslenmelerine devam edilmiş olmasına rağmen NEK sıklığı daha az gözlenmiştir. Her iki grup arasında BPD, sepsis, ROP, nörolojik hasar veya mortalite açısından fark bulunmamıştır.¹²⁰

Gestasyon haftası <28 olan infantlarda duktus tedavisinde "konservatif" yaklaşım arzu edilse de çoğuna yenidoğan döneminde ligasyon uygulanmaktadır. 24-25 haftalık bebeklerin %80'i, 26-27 haftalık bebeklerin %56'sı, 28-29 haftalık bebeklerin ise %14'ünde cerrahi ligasyon gerekmektedir. İmmatür infantların çoğunda ligasyon ihtiyacı "agresif" yaklaşıma göre oldukça geç bir zamanda ortaya çıkmaktadır. Ligasyon ihtiyacının gecikmesi, cerrahi ligasyon ilişkili morbiditelerin de (hipotansiyon, inotrop destek ihtiyacı, vokal kord paralizisi, BPD) görülme sıklığını azaltır.

Amerikan Pediatri Akademisinin PDA ile ilgili 2016 önerisinde İKK oranları yüksek veya ciddi pulmoner hemorajinin yaygın olduğu merkezlerde profilaktik indometazin uygulanabileceği, fakat bu yaklaşımın uzun süreli sonuçları iyileştirmediği vurgulanmaktadır.¹²⁵

9.9. Hedeflenmiş Bireysel Yaklaşım

Ekokardiyografi ile HAPDA'nın belirlenmesi için çok sayıda ölçüm denenmiştir (Tablo 3). Buna rağmen, HAPDA'nın ekokardiyografik belirteçleri ile ilgili yaygın bir fikir birliği oluşmamıştır. Ekokardiyografi, duktusun dolaşım sistemindeki fizyolojik etkilerini gösterir ancak temel sorun bu etkileri oluşturan duktal şantın ne olduğuna dair altın standartın belirlenememesidir.⁴²⁻⁴⁹ Bu nedenle çoğu merkezde PDA, fonksiyonel ekokardiyografi ile neonatolog/kardiyolog tarafından takip ve tedavi edilmeye başlanmıştır.

Erken ve profilaktik tedavinin PVK/İVK ve PK oranını, ardışık medikal veya cerrahi müdahale gereksinimini

azalttığı bilinmektedir. Kısa dönem faydaları aşikar olmasına rağmen, yaşayan bebeklerde prognoz üzerinde olumlu etkileri gösterilemediğinden klinisyenler arasında yaygın kabul görmemiştir. Çok küçük pretermelerde duktal konstrikasyon erken postnatal saatlerde ortaya çıkar ve yetersiz konstrikasyon PVK/İVK ve PK riskini artırır, DA tedavisi de gerektirir. Erken profilaktik tedavi sadece yetersiz duktal konstrikasyonu olan pretermelere hedeflenirse maksimum fayda, minimum risk sağlanabilir. Son yıllarda, 29 gebelik haftasından küçük prematürelde, HAPDA tedavisinde ekokardiyografi yapılarak hedeflenmiş bireysel yaklaşım uygulanmaya başlamıştır. Kluckow ve ark. çalışmasında, 29 haftadan küçük 164 bebek yaşamın ilk 12 saatinde PDA açısından taranmış, bu hastaların 92'sinde geniş PDA tanımlanarak indometazin ve plasebo grubu olarak randomize edilmişlerdir. Erken indometazin alan grupta PK (%2 vs %21), PVK/İVK (%4.5 vs %12.5) ve ardışık tedavi ihtiyacı (%20 vs %40) istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur.⁵⁶ Erken hedeflenmiş bireysel yaklaşım uygulanabilir ve güvenilir bir metot gibi görünmektedir. Bu yaklaşımın rutin olarak uygulanabilmesi için mortalite ve serebral hasarı da kapsayan, kısa ve uzun dönem prognozu ve nörogelişimsel sonuçları değerlendiren randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

9.10. PDA - Gelecekteki Tedavi Yaklaşımları

9.10.a. EP reseptör antagonistleri

Fetal ve preterm PDA'sı yüksek PGE₂ düzeyleri ile idame eder. PGE₂, prostanooid reseptörlerine bağlanır. EP4 reseptörleri vasküler düz kas hücrelerinde eksprese olur ve prostaglandin aracılı vazodilatasyonda rol oynar. PDA tedavisinde selektif bir EP4 reseptör antagonisti geliştirilmesine yönelik hayvan çalışmaları bulunmaktadır.¹²¹

9.10.b. VEGF Agonistleri

VEGF preterm ve term bebeklerin DA'sında bulunur. Hayvan çalışmalarında VEGF bağımlı olarak duktusun kalıcı kapanmasında rol oynayan neointimal kalınlaşma, vasovazomların artması tanımlanmıştır. Ayrıca gebeliğin sonlarına doğru VEGF ekspresyonu artmakta, term bebekte duktusun spontan kapanması gerçekleşmektedir.¹²² Bu nedenle gelecekte VEGF agonistleri PDA'nın potansiyel teröpatik yaklaşımlarından biri olabilir.

9.10.c. Kombine tedaviler

Nonselektif NO sentaz inhibitörü (L-NMMA) ve indometazin birlikte kullanımının duktal konstrüksiyonu arttırdığı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir.¹²³ Dirençli PDA'sı olan bebeklerde indometazin ve steroid kombinasyonlarının kullanımı da deneysel çalışmalar olarak devam etmektedir.

10. PRETERM BEBEKLERDE PDA TANI VE TEDAVİ ÖNERİLERİ

PDA taraması önerilen risk grupları
<ul style="list-style-type: none">• 28 hafta altı ve/veya 1000 gramın altında bebeklerde PDA taraması için genel olarak ilk 72 saatte ekokardiyografik inceleme önerilir.
<ul style="list-style-type: none">• 28 hafta altı ve/veya 1000 gramın altında, RDS nedeniyle ventilatörde olan yüksek riske sahip bebeklerde PDA'nın erken tanı ve tedavisinin özellikle pulmoner kanama ve mortalite üzerinde olumlu etkisi olabilir. Bu nedenle, RDS nedeniyle ventilatörde olan yüksek riske sahip bebeklerde ilk 24-72 saatte ekokardiyografik inceleme yapılması hemodinamik anlamlı PDA'nın erken tedavi açısından bir seçenektir.
<ul style="list-style-type: none">• 28 hafta ve/veya 1000 gr üstünde olan ventilatördeki bebeklerde klinik ve respiratuvar bulgular duktal şanti düşündürdüğünde ekokardiyografik inceleme önerilir.
PDA tedavisi önerileri
<ul style="list-style-type: none">• 28 hafta ve/veya 1000 gramın altında olan bebeklerde herhangi bir endikasyon ile daha erken gerekmediği takdirde ilk 72 saatte yapılan ekokardiyografi ile saptanmış hemodinamik anlamlı PDA var ise tedavi başlanır.
<ul style="list-style-type: none">• 28 hafta ve/veya 1000 gr üstünde olan ventilatördeki bebeklerde klinik ve respiratuvar bulgular duktal şanti düşündürdüğünde ekokardiyografik inceleme önerilir. Klinik ve EKO bulguları hemodinamik anlamlı PDA'yi destekler ise tedavi başlanır.

PRETERM BEBEKLERDE PDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

TND konsensus önerileri

- Ülkemizde ilk tedavi seçeneği ibuprofendir.
- İbuprofen 10mg/kg/5/5 olarak kullanılır. İbuprofen ilk 48 saatte İV kullanılır.
- Semptomatik PDA'yı 48 saatten sonra tedavi etmek gerekirse ve bebek beslenmeyi tolere ediyorsa oral tedavi kullanılmalıdır.
- İdeal koşul, ikinci doz medikal tedaviden önce ekokardiyografinin tekrarlanmasıdır. Duktus çapı <1.5 ise ardışık dozların verilmesine gerek olmadığını gösteren kanıtlar mevcuttur.

Hemodinamik anlamlı PDA tanımı da tartışmalı olmakla birlikte,

- Bebek PDA kliniğine sahipse (Respiratuvar instabilite, Ventilatörden ayrılamama, persistan oksijen gereksinimi, pulmoner konjesyon, hemodinamik etkilenme vs)
- EKO'daki bulgular anlamlı şant varlığına işaret ediyorsa HAPDA varlığından söz edilir .

Düşük gestasyon yaşındaki bebeklerde literatürde önerilen diğer seçenekler

- I. İKK oranları yüksek veya ciddi pulmoner hemorajinin yaygın olduğu merkezlerde, yüksek risk grubu olan bebeklerde, AAP 2016 PDA önerilerinde, profilaktik indometazin/ibuprofen tedavisi bir seçenek olarak belirtilmektedir.

II. İKK oranları yüksek veya ciddi pulmoner hemorajinin yaygın olduğu merkezlerde, <29 hafta yüksek risk grubu bebeklerde, ilk 24 saatte ekokardiyografi yapılarak;

- Kalp yapısal olarak normal (aortik ark anomalisi saptanmamış)
- En dar duktus çapı ≥ 2 mm (genellikle pulmoner arterin son kısmı)
- Pulmoner Hipertansiyon olmaması durumlarında IV indometazin/ibuprofen uygulanmasının İKK ve pulmoner kanamayı anlamlı olarak düşürdüğü gösterilmiştir.

Bu yaklaşımın rutin olarak uygulanabilmesi için mortalite ve serebral hasarı da kapsayan, kısa ve uzun dönem prognozu ve nörogelişimsel sonuçları değerlendiren randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Duktus kapanmazsa veya tekrar açılırsa nasıl tedavi edelim?

İlk kür medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalar genellikle ardışık kürlere de yanıt vermezler. Ancak ilk kürden sonra klinik aşikar duktus varsa, ikinci ibuprofen kürü normal veya yüksek doz olarak denenmelidir. Buna yanıt alınamayan bebeklerde cerrahi seçenektan önce parasetamol tedavisi denenebilir. Ancak çalışmalarda, parasetamolün PDA kapatılmasında etkin olduğu gösterilse de klinikte rutin bir öneri haline gelmeden önce etkinlik ve uzun dönemde güvenilirliğini gösteren RKC'lara gerek vardır.

Ligasyon

Solunum desteği devam eden ve ekokardiyografide HAPDA'sı olan, medikal tedavinin yetersiz kaldığı (genellikle 2. kürden sonra) veya medikal tedavinin kontrendike olduğu durumlarda düşünülmalıdır.

KANITA DAYALI YAKLAŞIMLAR- ÖZET

HEMODİNAMİK ANLAMLI PDA- TANI	
1.Ekokardiyografi	Hedefe yönelik neonatal ekokardiyografi ve klinik bulgu varlığı
	<ul style="list-style-type: none"> Duktus çapı ≥ 1.4mm/kg Duktal şantın yönü ve akım hızı Pulse Doppler akım paterni Duktal şant akımının diğer bulguları (inen aorta, sol pulmoner arter vs)
2. Belirteçler	<p>a. NtP-pBNP >1000 ilk 48 saatten sonra indikatör olabilir.</p> <p>b. Tedaviye başlama kararında klinik ve EKO bulguları ile kombine edilmelidir.</p> <p>c. Tedavinin takibinde tekrarlayan ölçümlerin değerlendirilmesi önerilir.</p>
Tedavi yaklaşımları	
	<ul style="list-style-type: none"> Sıvı kısıtlaması
Aşırı sıvı kısıtlamasının PDA için faydası yoktur, sistemik kan akımını bozabilir.	
İlk 72 saatte >110-130 ml/kg sıvı verilmemelidir.	
	<ul style="list-style-type: none"> Uygun nötral çevre PEEP ve diüretik (gerekli ise verilmeli, furasemid'den kaçınmalı) Medikal tedavi
İbuprofen	<ul style="list-style-type: none"> İlk tercih olarak kullanılır. İlk 48 saatte IV tedavi tercih edilir. Oral tedavi, en az IV kadar etkilidir (ilk 48 saatten sonra). ÇDDA bebeklerde serum bilirubin düzeyleri yakından takip edilmelidir.
İndometazin	<ul style="list-style-type: none"> Tedaviye başlamadan önce klinik olarak anlamlı PDA tanısı, ekokardiyografi ile doğrulanmalıdır. Profilaktik tedavi önerilmez. Devamlı infüzyon, bolus infüzyona tercih edilir. Klinik ve ekokardiyografik olarak gerekirse doz tekrarlanır. Maksimum 2 doz önerilir. Fazla dozlar PVL ile ilgili olabilir.
Parasetamol	<ul style="list-style-type: none"> Rutin kullanımı önerilmez. Uzun dönemde etkinliğini ve güvenilirliğini gösteren RKÇ ihtiyacı vardır. IV formülasyon (60 mg/kg, 4 dozda), ibuprofen veya indometazin tedavisine kontrendikasyon varsa kullanılabilir.
Cerrahi yaklaşım	<ul style="list-style-type: none"> İki kür farmakoterapi sonrası klinik bulguların persiste ettiği PDA'da düşünülmeli. Profilaktik cerrahi önerilmez.
Girişimsel yaklaşım	<ul style="list-style-type: none"> VATS cerrahi ligasyona göre daha güvenilir bir yöntemdir. Transkateter uygulamanın, preterm ve küçük çocuklarda ümit verici sonuçları mevcuttur. Rutin kullanımı önerilmez.

YENİDOĞANDA PATENT DUKTUS ARTERİÖZUSUN YÖNETİMİ (KANADA KILAVUZU)

	A PDA'NIN ÇAPI	B PULMONER ARTMIŞ DOLAŞIM	C SİSTEMİK HİPOPERFÜZYON
Orta Büyüklük Orta şant hacmi	1.5- 3.0 mm veya Restriktif olmayan pulsatil akım (Vmax<2 m/saniye) ile birlikte PDA:SPA oranı: 0.5-1	En az ikisi: - LA:Ao oranı: 1.5-2.0 - IVRZ: 45-55 ms - E:A oranı 1.0 - SVD: 300-400 ml/kg/dak	En az ikisinde diastolik akım kaybı: - Abdominal aorta - Çölyak turunkus - Superior mezenterik arter - Orta serebral arter
Büyük PDA Büyük şant hacmi	3 mm veya Restriktif olmayan pulsatil akım (Vmax <2 m/saniye) ile birlikte PDA: SPA oranı >1	Aşağıdakilerden en az ikisi: - LA:Ao oranı >2.0 - IVRZ <45ms - E:A oranı >1.0 - SVD >400 ml/kg/dak	En az ikisinde revers diastolik akım - Abdominal aorta - Çölyak turunkus - Superior mezenterik arter - Orta serebral arter

SPA: Sol pulmoner arter IVRZ: İzovolemik relaksasyon zamanı SVD: Sol ventrikül debisi

11. KAYNAKLAR

- Evans N. Preterm patent ductus arteriosus: A continuing conundrum for the neonatologist. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015;20:272-7.
- Philips JB, Garcia-Pratz JA, Fulton DR, Kim MS. <http://www.uptodate.com/contents/management-of-patent-ductus-arteriosus-in-preterm-infants>.
- Stoller JZ, Epstein JA. Cardiac neural crest. *Semin Cell & Developmental Biol.* 2005;16:704-715.
- Kuganathan M, Sadeesh T, D'Silva H, Anbalagan J, Rao S. Histological study on the obliteration process of ductus arteriosus in still born fetuses. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)* 2014;13:28-31.
- Stoller JZ, DeMauro SB, Dagle JM, Reese J. Current perspectives on pathobiology of the ductus arteriosus. *J Clin Exp Cardiol.* 2012;8:1-27.
- Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics* 2010;125:1020-30.
- Coceani F and Baragatti B. Mechanisms for ductus arteriosus closure. *Semin Perinatol.* 2012;36:92-97.
- Weiss H, Cooper B, Brook M, et al. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. *J Pediatr.* 1995; 127:466- 471.
- Moore P, Brook MM. Patent Ductus Arteriosus and aorticopulmonary window. İc: Moss and Adams' Heart Disease. Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF (eds). Wolters Kluwer- Lipincott Williams& Wilkins, Philadelphia, ABD, 8. baskı, 2013, pp. 722-745.
- Weinberg JG, Evans FJ, Burns KM, Pearson GD, Kaltman JR. Surgical ligation of patent ductus arteriosus in premature infants: trends and practice variation. *Cardiol Young* 2015 23:1-8.
- Rolland A, Shankar-Aguilera S, Diomandé D, Zupan-Simunek V, Boileau P. Natural evolution of patent ductus arteriosus in the extremely preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100:F55-F58.
- Narayanan M, Cooper B, Weiss H, et al. Prophylactic indomethacin: factors determining permanent ductus arteriosus closure. *J Pediatr.* 2000;136:330-337.
- Clyman RI, Ballard PL, Sniderman S. Prenatal administration of betamethasone for prevention of patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 1981;98:123-126.
- Park HW, Choi YS, Kim KS, Kim SN. Chorioamnionitis and patent ductus arteriosus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;16;10:e0138114.
- Kim ES, Kim EK, Choi CW, Kim HS, Kim BI, Choi JH. Intrauterine inflammation as a risk factor for persistent ductus arteriosus patency after cyclooxygenase inhibition in extremely low birth weight infants. *J Pediatr.* 2010; 157: 745-750 e741.
- Barefield ES1, Dwyer MD, Cassidy G. Association of patent ductus arteriosus and phototherapy in infants weighing less than 1000 grams. *J Perinatol.* 1993;13:376-380.
- Rosenfeld W, Sadhev S, Brunot V, Jhaveri R, Zabaleta I, Evans HE. Phototherapy effect on the incidence of patent ductus arteriosus in premature infants: prevention with chest shielding. *Pediatrics* 1986;78:10-14.
- Travadi J, Simmer K, Ramsay J, Doherty D, Hagan R. Patent ductus arteriosus in extremely preterm infants receiving phototherapy: does shielding the chest make a difference? A randomized, controlled trial. *Acta Paediatr.* 2006;95:1418-1423.
- Surmeli-Onay O, Yurdakok M, Karagoz T, Erkekoglu P, Ertugrul I, Takci S, Giray BK, Aykan HH, Korkmaz A, Yigit S. A new approach to an old hypothesis; phototherapy does not affect ductal patency via PGE2 and PGI2. *Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28:16-22.
- 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. *NEJM.* 1980;302:598-604.
- Stonestreet BS, Bell EF, Warburton D, Oh W. Renal response in low-birth-weight neonates. Results of prolonged intake of two different amounts of fluid and sodium. *Am J Dis Child.* 1983;137:215-219.
- Verma R, Shibly S, Fang H, Pollack S. Do early postnatal body weight changes contribute to neonatal morbidities in the extremely low birth weight infants. *J Neonatal Perinatal Med.* 2015 31;8:113-118.
- Rakza T, Magnenant E, Klosowski S, Tourneux P, Bachiri A, Storme L. Early hemodynamic consequences of patent ductus arteriosus in preterm infants with intrauterine growth restriction. *J Pediatr.* 2007;151:424-428.
- Shelton EL, Ector G, Galindo CL, Hooper CW, Brown N, Wilkerson I. Transcriptional profiling reveals ductus arteriosus specific genes that regulate vascular tone. *Physiol Genomics* 2014;46:457-466.
- Bhandari V, Zhou G, Bizzarro MJ, Buhimschi C, Hussain N, Gruen JR, Zhang H. Genetic contribution to patent ductus arteriosus in the premature newborn. *Pediatrics* 2009;123:669-673.
- Reese J, Veldman A, Shah L, Vucovich M, Cotton RB. Inadvertent relaxation of the ductus arteriosus by pharmacologic agents that are commonly used in the neonatal period. *Semin Perinatol.* 2010;34:222-230.
- Capozzi G, Santoro G. Patent ductus arteriosus: pathophysiology, hemodynamic effects and clinical complications. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24 Suppl 1:15-16
- Vick GW 3rd, Satterwhite C, Cassidy G, et al. Radionuclide angiography in the evaluation of ductal shunts in preterm infants. *J Pediatr.* 1982;101:264.
- Abdel-Hady H, Nasef N, Shabaan AE, Nour I. Patent ductus arteriosus in preterm infants: do we have the right answers? *Biomed Res Int.* 2013; 676192. doi: 10.1155/2013/676192.
- Jain A, Shah PS. Diagnosis, evaluation, and management of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *JAMA Pediatr.* 2015;169:863-872.
- Souvik M, Ronnestad A, Holstrom H. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants- Where do we stand? *Congenit Heart Dis.* 2013;8:500-511.
- Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr* 2000;137:68.
- 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;104:1345-1350.
- Terek D, Yazal M, Ulger Z, Koroglu OA, Kultursay N. Medical closure of patent ductus arteriosus does not reduce mortality and development of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *J Res Med Sci.* 2014;19:1074-1079.
- Rozé JC, Cambonie G, Marchand-Martin L, Gournay V, Durrmeyer X, Durox M, Storme L, Porcher R, Ancel PY, Hemodynamic EPIPAGE 2 Study Group. Association between early screening for Patent Ductus Arteriosus and in-hospital mortality among extremely preterm infants. *JAMA.* 2015;313:2441-2448.
- Chock VY, Punn R, Oza A, Benitz WE, Van Meurs KP, Whittemore AS, Behzadian F, Silverman NH. Predictors of bronchopulmonary dysplasia or death in premature infants with a patent ductus arteriosus. *Pediatr Res.* 2014;75:570-575.
- Clyman RI. The role of patent ductus arteriosus and its treatments in the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2013;37:102-107.
- Clyman RI, Chorne N. Patent ductus arteriosus: Evidence for and against treatment. *J Pediatr.* 2007;150:216-219.
- Clyman R, Cassidy G, Kirklın JK. The role of patent ductus arteriosus ligation in bronchopulmonary dysplasia: reexamining a randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2009; 154:873-876.
- Evans N, Moorcraft J. Effect of patency of the ductus arteriosus on blood pressure in very preterm infants. *Arch Dis Child.* 1992;67(10, spec no):1169-1173.
- Writing group of the American Society of Echocardiography (ASE) in collaboration with the European Association of Echocardiography (EAE) and the Association for European Pediatric Cardiologists (AEPIC). Targeted neonatal echocardiography in the neonatal intensive care unit: practice guidelines and recommendations for training. *Eur J Echocardiography* 2011;12:715-736.
- Su BH, Watanabe T, Shimizu M, Yanagisawa M. Echocardiographic assessment of patent ductus arteriosus shunt flow pattern in premature infants. *Arch Dis Child* 1997;77:F36-F40.
- Groves AM, Kuschel CA, Knight DB, Skinner JR. Does retrograde diastolic flow in the descending aorta signify impaired systemic perfusion in preterm infants? *Pediatr Res.* 2008;63:89-94.
- Broadhouse KM, Price AN, Druigel H, Cox AJ, Finnemore AE. Assessment of PDA shunt and systemic blood flow in newborns using cardiac MRI. *NMR Biomed.* 2013;26:1135-1141.
- Weiss DM, Kaiser JR, Swearingen C, Malik S, Sachdeva R. Association of antegrade pulmonary artery diastolic velocity with spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in extremely low-birth-weight infants. *Am J Perinatol* 2015 Jun 9. [Epub ahead of print].
- Zonnenberg I, de Waal K. The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials: a systematic literature review. *Acta Paediatr.* 2012;101:247-251.
- Evans N. Diagnosis of the Preterm Patent Ductus arteriosus: Clinical signs, biomarkers, or ultrasound? *Semin Perinatol.* 2012;36:114-122.
- Chen S, Tacy T, Clyman R. How useful are B-type natriuretic peptide measurements for monitoring changes in patent ductus arteriosus shunt magnitude. *J Perinatol* 2010;30:780-785.
- Kulkarni M, Gokulakrishnan G, Price J, Fenandes JC, Leeflang M, Pammi M. Diagnosing significant PDA using natriuretic peptides in preterm neonates: a systematic review. *Pediatrics* 2015;135:e510-e525.
- Tosse V, Pillekamp F, Verde P, Hadzik B, Sabir H, Mayatepek E, Hoehn T. Urinary NT-proBNP, NGAL, and H-FABP may predict hemodynamic relevance of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Neonatology* 2012;101(4):260-266.
- Alderliesten T, Lemmers PM, Baerts W, Groenendaal F, van Bel F. Perfusion index in preterm infants during the first 3 days of life: Reference values and relation with clinical variables. *Neonatology* 2015;107:258-265.
- Simon SR, van Zogchel L, Bas-Suárez MP, Cavallara G, Clyman RI, Villamor E. Platelet counts and patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2015;108:143-151.
- de Waal K, Phad N, Lakkundi A, Tan P. Cardiac function after the immediate transitional period in very preterm infants using speckle tracking analysis. *Pediatr Cardiol* 2015, DOI 10.1007/s00246-015-1277-1273.
- Kluckow M, Jeffery M, Gill A, Evans N. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99:F99.
- Rajadura VS. Current controversies in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Indian Pediatr.* 2014;51:289-294.
- Hammerman C, Bin-Nun A, Kaplan M. Managing the patent ductus arteriosus in the premature neonate: A new look at what we thought we knew. *Semin Perinatol* 2012; 36:130-138.
- Ibrahim TK, Abdulhaum AA, Chandran Souvik M, Ronnestad A, Holstrom H. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants- Where do we stand? *Congenit Heart Dis* 2013;8:500-512.
- Sehgal A. Global shortage and rationing of indomethacin: need to refine approach. *J Perinatol* 2010;30:384-387.
- Olsson KW, Sindelar R. Future benefits of sequential echocardiography: unmasking the indications for treatment of patent ductus arteriosus in extremely preterm infants. *Neonatology* 2015;108:99.
- Sellmer A, Bjerre JV, Schmidt MR, et al. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98:F505-F510.
- Bhat R, Das UG. Management of patent ductus arteriosus in premature infants. *Indian J Pediatr.* 2015;82(1):53-60. doi: 10.1007/s12098-014-1646-6.
- Lister G, Hellenbrand WE, Kleinman CS, Talner NS. Physiologic effects of increasing hemoglobin concentration in left-to-right shunting in infants with ventricular septal defects. *N Engl J Med.* 1982; 306:502.
- Bell EF, Acaregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;1:CD000503
- Stephens BE, Gargus RA, Walden RV, et al. Fluid regimens in the first week of life may increase risk of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 2008;28:123-128
- Clyman R, Wickremasinghe A, Jhaveri N, Hassinger DC, Attridge JT, Sanocka U, et al; Ductus Arteriosus Feed or Fast with Indomethacin or Ibuprofen (DAFFII) Investigators. Enteral feeding during indomethacin and ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 2013;163:406-11.
- Patel J, Roberts I, Azzopardi D, et al. Randomized double blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen within do indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res.* 2000;47(1):36-42,45.
- Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol.*

- 2001;6(1):63-73,46.
68. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (7): CD004213
 69. Bagnoli F, Rossetti A, Messina G, et al. Treatment of patent ductus arteriosus (PDA) using ibuprofen: renal side-effects in VLBW and ELBW newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:423.
 70. Katakam LI, Cotton MC, Goldberg RN, et al. Safety and effectiveness of indomethacin versus ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus. *Am J Perinatol* 2010;27(5):425-429.
 71. Linder N, BelloR, Hernandez A, et al. Treatment of patent ductus arteriosus: indomethacin or ibuprofen? *Am J Perinatol* 2010;27(5): 399-404.
 72. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *EvidBasedChild Health*. 2010;5:416-471.
 73. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, SaigalS, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely low birth weight infants. *N Engl J Med*. 2001;344:1966-1972.
 74. Cordero L, Nankervis CA, Delooze D, Giannone PJ. Indomethacin prophylaxis or expectant treatment of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants? *J Perinatol* 2007;27:158.
 75. Kanmaz G, Erdeve O, Canpolat FE, Oğuz SS, Uras N, Altug N, Greijdanus B, Dilmen U. Serum ibuprofen levels of extremely preterm infants treated prophylactically with oral ibuprofen to prevent patent ductus arteriosus. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(5):1075-81. doi: 10.1007/s00228-012-1438-8.
 76. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;7:CD004213. *Cochrane* systematic review showed that ibuprofen, was equally effective in reducing PDA on day three, and the need for surgical PDA ligation, but no advantages were seen with regard to BPD, mortality and IVH
 77. Kluckow M, Jeffery M, Gill A, Evans N. Ductal Echocardiographic Targeting & Early Closure Trial (DETECT): A randomised placebo controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Journal of Pediatrics*.
 78. Rajadurai VS, Yu VY. Intravenous indomethacin therapy in preterm neonates with patent ductus arteriosus. *J Paediatr Child Health*. 1991;27:370-375.
 79. El-Khuffash AF, McNamara PJ. Neonatologist performed functional echocardiography in the neonatal intensive care unit. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011;16:50-60.
 80. Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, et al: Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: A multicenter trial. *Pediatrics* 2004;114:1649-1657.
 81. Peltoniemi O, Kari MA, Heinonen K, et al. Pretreatment cortisol values may predict responses to hydrocortisone administration for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in high-risk infants. *J Pediatr* 2005;146:632-637.
 82. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W: Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD000174.
 83. Vohr BR, Allan WC, WesterveldM, et al. School-age outcomes of very low birth weight infants in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *Pediatrics* 2003;111:e340-e346.
 84. Ment LR, Vohr B, Allan W, et al. Outcome of children in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *Pediatrics* 2000;105:485-491.
 85. Ment LR, Vohr BR, Makuch RW, et al. Prevention of intraventricular hemorrhage by indomethacin in male preterm infants. *J Pediatr* 2004;145:832-834.
 86. Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Sys Rev*. 2007;2:CD003480.
 87. Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, et al. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 2001;138:205-211.
 88. Christmann V, Liem KD, Semmekrot BA, van de Bor M. Changes in cerebral, renal and mesenteric blood flow velocity during continuous and bolus infusion of indomethacin. *Acta Paediatr*. 2002;91:440-446.
 89. Görk AS, Ehrenkranz RA, Bracken MB. Continuous infusion versus intermittent bolus doses of indomethacin for patent ductus arteriosus closure in symptomatic preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD006071. doi: 10.1002/14651858.CD006071.pub2.
 90. De Carolis MP, Bersani I, De Rosa G, Cota F, Romagnoli C. Ibuprofen lysinate and sodium ibuprofen for prophylaxis of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Indian Pediatrics* 2012;49(1):47-49.
 91. Sangem M, Asthana S, Amin S. Multiple courses of indomethacin and neonatal outcomes in premature infants. *Pediatr Cardiol*. 2008;29:878-884.
 92. Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, et al. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study. *J Pediatr* 1983; 102:895.
 93. Heuchan AM, Clyman RI. Managing the patent ductus arteriosus: current treatment options. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(5):F431-6. doi: 10.1136/archdischild-2014-306176.
 94. Cherif A, Khrouf N, Jabnoun S, et al. Random-ized pilot study comparing oral ibuprofen with intravenous ibuprofen in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 2008;122:1256-1261.
 95. GokmenT, ErdeveO, AltugN, Oguz SS, Uras N, Dilmen U. Efficacy and safety of oral versus intravenous ibuprofen in very low birth weight preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 2011;158:549-554.
 96. Erdeve O, Yurttutan S, Altug N, et al. Oral versus intravenous ibuprofen for patent ductus arteriosus closure: a randomised controlled trial in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neo-natal Ed*. 2012;97:279-283.
 97. Dani C, Vangi V, Bertini G, et al. High-dose ibuprofen for patent ductus arteriosus in extremely preterm infants: a randomized controlled study. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91(4):590-596.
 98. Hirt D, Van Overmeire B, Treluyer J-M, et al. An optimized ibuprofen dosing scheme for preterm neonates with patent ductus arteriosus, based on a population pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(5):629-636.
 99. Zecca E, Romagnoli C, De Carolis MP, et al. Does Ibuprofen increase neonatal hyperbilirubinemia? *Pediatrics* 2009;124:480.
 100. Bellander M, Ley D, Polberger S, Hellström-Westas L. Tolerance to early human milk feeding is not compromised by indomethacin in preterm infants with persistent ductus arteriosus. *Acta Paediatr* 2003;92:1074.
 101. Oncel MY, Yurttutan S, Uras N, Altug N, Ozdemir R, Ekmen S, Erdeve O, Dilmen U. An alternative drug (paracetamol) in the management of patent ductus arteriosus in ibuprofen-resistant or contraindicated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(1):F94. doi: 10.1136/archdischild-2012-302044.
 102. Allegaert K, Anderson B, Simons S, Overmeire BV. Paracetamol to induce ductus arteriosus closure: is it valid? *Arch Dis Child*. 2013;98:462-466.
 103. Oncel MY, Yurttutan S, Degirmencioglu H, et al. Intravenous paracetamol treatment in the management of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Neonatology* 2013;103:166-169.
 104. Hammerman C, Bin-Nun A, Markowitz E, Schimmel MS, Kaplan M, Fink D. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics* 2011;128:1618-1621.
 105. Oncel MY, Yurttutan S, Erdeve O, Uras N, Altug N, Oguz SS, Canpolat FE, Dilmen U. Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2014;164(3):510-4.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.11.008.
 106. Koehne PS, Bein G, Alexi-Mekhishvili V, et al. Patent ductus arteriosus in very low birth weight infants: complications of pharmacological and surgical treatment. *J Perinat Med* 2001;29(4):327-3454.
 107. Satur CR, Walker DR, Dickinson DF. Day case ligation of patent ductus arteriosus in preterm infants: a 10 year review. *ArchDis Child* 1991;66(4): 477-8057.
 108. Mosalli R, Alfaleh K. Prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus for prevention of mortality and morbidity in extremely low birth weight infants. *Cochrane Database SystRev* 2008;(1):CD00618160.
 109. Moin F, Kennedy KA, Moya FR. Risk factors predicting vasopressor use after patent ductus arteriosus ligation. *Am J Perinatol*. 2003;20:313-320.
 110. Smith ME, King JD, Elsharif A, Muntz HR, Park AH, Kouretas PC. Should all newborns who undergo patent ductus arteriosus ligation be examined for vocal fold mobility? *Laryngoscope* 2009;119:1606-1609.
 111. Shelton JE, Julian R, Walburgh E, Schneider E. Functional scoliosis as a long term complication of surgical ligation of patent ductus arteriosus in premature infants. *J Pediatr Surg*. 1986;21:855-857.
 112. Clyman R, Cassady G, Kirklin JK, et al. The role of patent ductus arteriosus ligation in bronchopulmonary dysplasia: reexamining a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2009; 154:873.
 113. 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;102:895-906.
 114. Chorne N, Leonard C, Piecuch R, et al. Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. *Pediatrics* 2007;119 (6):1165-7465.
 115. Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS, et al. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. *J Pediatr*. 2007;150(3):229-234.
 116. Faella HJ, Hijazi ZM. Closure of the patent ductus arteriosus with the amplatzer PDA device: immediate results of the international clinical trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;51(1):50-4, Sheridan BJ, Ward CJ, Anderson BW, Justo RN. Transcatheter closure of the patent ductus arteriosus: an intention to treat analysis. *Heart Lung Circ*. 2013;22(6):428-32.
 117. Kenny D, Morgan GJ, Bentham JR, et al. Early clinical experience with a modified amplatzer ductal occluder for transcatheter arterial duct occlusion in infants and small children. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012 Jun 21. doi: 10.1002/ccd.24522.
 118. Cotton RB, Stahlman MT, Berder HW, et al: Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. *J Pediatr*. 1978;93:647-651.
 119. Jhaveri N, Moon-Grady A, Clyman RI: Early surgical ligation versus a conservative approach for management of patent ductus arteriosus that fails to close after indomethacin treatment. *J Pediatr*. 2010;157:381-387.
 120. Kluckow M, et al. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99:F99-F104. doi:10.1136/archdischild-2013-304695
 121. Momma K, Toyoshima K, Takeuchi D, et al: In vivo constriction of the fetal and neonatal ductus arteriosus by a prostanoid EP4-receptor antagonist in rats. *Pediatr Res*. 2005;58:971-975.
 122. Clyman RI, Seidner SR, Kajino H, et al: VEGF regulates remodeling during permanent anatomic closure of the ductus arteriosus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;282:R199-R206.
 123. Keller RL, Tacy TA, Fields S, et al: Combined treatment with a nonselective nitric oxide synthase inhibitor (L-NMMA) and indomethacin increases ductus constriction in extremely premature newborns. *Pediatr Res*. 20;58:1216-1221.
 124. Benitz WE, Committee on Fetus and Newborn. Patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics* 2016; ;137:1-6.

ANAHTAR NOKTALAR

Anahtar nokta	Kanıt düzeyi
PDA riski düşük gestasyon haftası, antenatal steroid yokluğu ve RDS varlığında artar.	A
Erken tanı için ekokardiyografi gerekir.	A
Geniş duktus çapı, doğumdan sonraki ilk 12 saatte düşük sistemik kan akımına neden olur.	B
İndometazin veya ibuprofen ilk seçenek tedavi yaklaşımıdır. Cerrahi yaklaşım, medikal tedavinin yetersiz veya kontrendike olduğu durumlarda ve bereaberinde duktal şanta bağlı kardiyopulmoner semptomlar varsa tercih edilmelidir.	A
İndometazinin hızlı injeksiyonu önerilmez.	C
Profilaktik indometazin tedavisinin uzun dönem nörogelişimsel prognozu düzelttiğine ilişkin kanıt yeterli değildir.	B
Erken profilaktik veya hedeflenmiş tedavi duktusa bağlı erken pulmoner hemoraji riskini azaltabilir.	B
İlk dozdan 24 saat sonra duktus konstrükte oldu ise, diğer dozların verilip verilmemesi düşünülmelidir.	B
Oral ibuprofen ilk 48 saatten sonra intravenöz ibuprofen kadar etkilidir.	B
COX inhibitör tedavisi esnasında dehidratasyon bulguları oluşturacak kadar aşırı sıvı kısıtlamasından kaçınılmalı, sıvı yüklemesi yapılmamalıdır.	B
COX inhibitörleri ile PDA'yı tedavi ederken rutin olarak enteral beslemenin kesilmesi önerilmez.	C
İndometazin tedavisinde renal yan etkilerden korunmak amacıyla rutin dopamin ve dobutamin kullanımı önerilmez.	C
PDA'nın tedavisinde kan transfüzyonu rutin olarak önerilmez.	C
PDA'nın tedavisinde furosemid kullanımı rutin olarak önerilmez.	B

