

Prematürelerde patent duktus arteriyozus Doppler akım paternlerinin değerlendirilmesi

Evaluation of the Doppler flow patterns of patent ductus arteriosus in preterm infants

Şevket BALLI¹, İbrahim ECE², Mehmet Burhan OFLAZ³, Ayşe Esin KİBAR⁴, Gonca BULUT¹

¹Balikesir Atatürk Devlet Hastanesi, Çocuk Kliniği, Balikesir

²Yüzüncü Yıl Üniversitesi Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Van

³Cumhuriyet Üniversitesi Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Sivas

⁴Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Mersin

ÖZET

Amaç: Prematürelerde patent duktus arteriyozus (PDA) boyutunu, pulsed wave Doppler (PWD) akım paternlerini, tedavi gerektiren akım paternlerini tespit etmek.

Yöntemler: Bu retrospektif çalışmada 34. gebelik haftasından önce doğan 139 prematüre olgunun PDA'ları PWD ve renkli Doppler ile değerlendirilerek akım paternleri sınıflandırıldı. Olguların sol atriyum aort kök oranı değerlendirildi. PWD paternleri, duktal çap ve sol atriyum/aort kök oranları ile karşılaştırıldı. PDA ibuprofen ile tedavi edildi. Paternlerin tedavi gereksinimleri ve trombosit sayısı değerlendirildi.

Bulgular: 139 preterm %85,5'i 1500 g altında idi. Ortanca gebelik haftası 28,5 (23-34), doğum ağırlığı 1050 (750-1850) g tespit edildi. 39 (%17,3) pulmoner hipertansiyon, 43 (%19,1) büyüyen, 68 (%30,2) pulsatil patern, 75 (%33,3) kapanma paterni, tespit edildi. Pulmoner hipertansiyon paterni ilk üç günde sık gözlemlendi (p<0,001). Duktus çaplarıyla akım paternleri arasında önemli farklılık saptandı (p<0,001). En büyük çap pulmoner hipertansiyon paterninde, en küçük ise kapanmakta olan paternde gözlemlendi. Tedavi gereksinimi pulsatil paternde en yüksekti (hastaların %52,9'unda). Pulmoner hipertansiyon dışı paternlerle sol atriyum/aort kök oranı ve duktus çapı arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Trombosit sayısı ve duktal akım paternleri arasında ilişki saptanmadı (p>0,05).

Sonuç: Duktal çap ve akım paterni arasında önemli ilişki tespit ettik. Duktal patern ve trombosit sayısı arasında ilişki saptanmadı. Pulsatil paternde hemodinamik önem oranı yüksekti. Pulmoner hipertansiyon paterninde duktus çapı büyük olmasına rağmen duktal şant azdı. Hemodinamik açıdan önemli duktusların tespit edilmesinde hem akım paterni hem de duktal çapın önemli olduğuna inanıyoruz.

Anahtar kelimeler: Patent duktus arteriyozus, prematüre bebek, Doppler akım paterni, trombosit sayısı

ABSTRACT

Objective: Aim of study was to evaluate both ductal diameter (Dd) and pulsed wave Doppler (PWD) patterns of patent ductus arteriosus (PDA), the treatment requirement of different patterns.

Methods: In this retrospective study evaluation and classification of PDA of 139 preterms born before 34 weeks gestation was performed by color Doppler and PWD. Ratio of left atrium/aortic root were evaluated in parasternal long axis. Ductal patterns were compared with both Dd and left atrium/aortic root ratio. PDA was treated by ibuprofen. The treatment requirement and thrombocyte count of patterns was evaluated.

Results: 85,5% of preterms were very low birth weight (<1500 g). Median gestational age was 28,5 (23-34) weeks. Median birth weight was 1050 (750-1850) g. 39 (17,3%) pulmonary hypertension (PH), 43 (19,1%) growing, 68 (30,3%) pulsatile, 75 (33,3%) closing pattern were observed. PH pattern was more often in first three days (p<0,001). There was significantly difference among patterns in term of Dd (p<0,001). The largest Dd was observed in PH pattern the smallest Dd was observed in closing pattern. The need for treatment was higher in pulsatile pattern (52,4% of patients). There was a positive correlation between left atrium/aortic root and ductal diameter in pulsatile, growing and closing pattern except PH pattern. There was no relation between platelet count and flow patterns (p>0,05).

Conclusion: We determined significant relationship between Dd and flow pattern. There was no relationship between ductal pattern and thrombocyte count. Pulsatile pattern were hemodynamically significant. Despite greater Dd, treatment requirement in PH pattern was less due to low left-right shunt. Both ductal diameter and pattern together is important to identify hemodynamically of hemodynamically significant PDA.

Key words: Patent ductus arteriosus, premature infant, Doppler flow pattern, thrombocyte count

Alındığı tarih: 27.02.2013

Kabul tarihi: 05.03.2013

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Şevket Ballı, Balikesir Atatürk Devlet Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Bölümü, Yıldız Caddesi, Soma-10100-Balikesir
e-mail: drsevketballi@hotmail.com

GİRİŞ

Patent duktus arteriyozus (PDA) preterm bebeklerde major morbidite ve mortalite nedenidir. 1000 gram altında erken doğan bebeklerin %40'ında 1000-1500 g arasında doğanların %20'sinde hemodinamik açıdan önemli duktal şant gözlenmektedir ⁽¹⁾. Erken doğan bebeklerde prostaglandinlere aşırı hassasiyet, hipoksi, asidoz, defektif düz kas migrasyonu duktusun açık kalmasındaki temel nedenlerdir ^(2,3). Son yıllarda yapılan bir hayvan deneyinde platelet adezyon defektinin duktus açıklığıyla ilgisi bulunmuştur ⁽⁴⁾. Diğer bir çalışmada trombositopeni durumunda indometazinin etkinliğinin azaldığı tespit edilmiştir ⁽⁵⁾. Yaşamın ilk üç gününde düşük trombosit sayısının preterm PDA ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir ⁽⁶⁾.

PDA'nın erken tanı ve tedavisi çok önemlidir ⁽⁷⁾. Uygun tedavi yapılmadığı takdirde organ ve dokularda ciddi hasarlara neden olabilmektedir ⁽⁸⁾. Tedavisinde medikal ya da cerrahi ligasyon uygulanmaktadır ⁽⁹⁾. Sadece klinik izleme PDA hemodinamisini değerlendirmek oldukça zordur. Bundan dolayı ekokardiyografik olarak duktusun boyutunun, Doppler akım paterninin ve sol atriyum aort kök oranının değerlendirilmesi klinik takipte çok önemlidir. Su ve arkadaşları yenidoğan döneminde pulmoner hipertansiyon (PH), growing (büyüyen), pulsatil ve closing (kapanmakta olan) patern olmak üzere 4 farklı akım paterni tespit etmişlerdir ⁽¹⁰⁾. Doppler akım paternleri duktal çaptan bağımsız olarak Doppler akım özelliklerine göre tespit edilmiştir. Tedavi ve takibe karar vermede duktusun genişliği kadar Doppler akım paterninin de değerlendirilmesi önemlidir. Klinik ve ekokardiyografik değişik algoritmaların kullanımı PDA'nın tedavisinde farklı kararların alınmasına neden olabilmektedir ⁽¹¹⁾.

Pretermelerde duktusun ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi ve duktus akım paternlerinin tedaviye verdiği cevaplarla ilgili yeterince çalışma yapılmamıştır. Biz bu retrospektif çalışmayla ekokardiyografik olarak duktus çapını, Doppler akım paternlerini, trombosit sayısının akım paternleriyle ilişkisini

ve farklı paternlerdeki tedaviye gereksinim oranlarını araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Eylül 2011-Mayıs 2012 tarihleri arasında 34. gebelik haftasından önce doğan ve yenidoğan ünitesinden konsültasyon istenen 139 prematürenin PDA'sı değerlendirilmiştir. Çalışma retrospektif olarak yapılmıştır. İbuprofen tedavisinin bitiminden 1 gün sonra kontrol ekokardiyografi yapılmıştır. Ayrıca tedavi almayıp üfürümü devam edenlere de kontrol ekokardiyografi yapılmıştır. Major konjenital kalp anomalili, genetik ve metabolik hastalıklı, sağ-sol kardiyak şantlı, hayatı tehdit edici enfeksiyonu olan pretermiler çalışmaya dahil edilmedi. Grade 3-4 intrakranyal kanama, son 8 saatte idrar çıkışının 1 ml/kg/saat altında olması, serum kreatinin seviyesinin 1,6 mg/dL üzerinde olması, trombosit sayısının 60.000 altında olması, kan değişimi gerektirecek kadar hiperbilirubinemi olması durumunda persistan pulmoner hipertansiyonu olan hastalara ibuprofen tedavisi verilmedi. İbuprofen tedavisinden önce ve 24 saat sonra bütün hastalara tam kan sayımı, renal fonksiyon testleri, sodyum, idrar çıkışı, bilirubin düzeyi, kranyal ultrasonografi değerlendirmeleri yapıldı. Oral ibuprofen başlangıçta 10 mg/kg verildikten sonra 24 saat sonra 5 mg/kg ardından 24 saat sonra 5 mg/kg olacak şekilde tek kür olarak kullanıldı ⁽¹²⁾. İbuprofen tedavisi hemodinamik olarak önemli duktusun tespit edildiği gün başlandı. Oral ibuprofen orogastrik tüp yardımıyla verilmiştir. Bütün infantlarda tedavi esnasında enteral beslenmeye devam edildi. Sıvı kısıtlaması yapıldı ve idame sıvısının %60'ı verildi. Hipoksi ve asidozdan kaçınmaya çalışıldı.

Günlük sıvı alımı yenidoğan protokolüne uygun olarak 70-80 mL/kg olarak başlandı, ilerleyen günlerde kilo alımına göre maksimum 150 mL/kg'a kadar çıkarıldı ⁽⁶⁾. Sıvı tedavisinin yetersiz geldiği hemodinamik olarak önemli hipotansiyonu olanlara dopamin verildi. Doğum ağırlığı ve doğum sonrası yaşa göre 10 persentil altı hipotansiyon olarak değerlendirildi.

(13) Dopamin 10 µg/kg/dk'dan başlandı ve gerektiğinde 20 µg/kg/dk.'ya kadar çıkıldı, bazı hastalara dobutamin ilavesi 10 µg/kg/dk.'dan başlanarak yapıldı. Solunum sıkıntısı olan yenidoğanlara durumlarına göre klinik hood, nazal devamlı hava yolu basıncı (CPAP) ve mekanik ventilasyona (aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon) geçildi. CPAP'ta iken FiO₂ %80-100 olmasına rağmen PO₂<50 mmHg, PCO₂>60 mmHg, ısrarlı cevap vermeyen metabolik asidoz, CPAP'da iken belirgin retraksiyonlar ve apne-bradikardi olması durumunda mekanik ventilasyona geçildi.

Tam Kan Sayımı

Hastalardan umbilikal venden EDTA (etilen diammin tetra asetik asit)'lı tüplere alınarak tam kan sayımı çalışıldı. İlk kez ekokardiyografi yapılanlarda ilk 3 gün alınan, ikinci kez ekokardiyografi yapılanlarda akım paterninin tespit edildiği günde alınan tam kan sayımındaki trombosit sayıları karşılaştırmada kullanıldı.

Patent duktus arteriyozus tedavisi

Ekokardiyografide parasternal uzun ekseninde sol atriyum aort kök oranı $\geq 1,4$, duktal çap $\geq 1,4$ cm, sol ventrikülde genişleme, desendan aortada holodiyastolik ters akım, pulse waved Doppler ile duktus üzerinde türbülant sistolik ve diyastolik akım ve anormal yüksek antegrad diyastolik akım varlığında hemodinamik olarak önemli duktus kararı verildi ve ibuprofen ile tedavi edildi⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Taşikardi (160/dk. ve üzeri) ve hipotansiyon (doğum kilosu ve yaşına göre 10 persentil altı) hemodinamik önemli duktusun destekleyici klinik bulguları olarak değerlendirildi. Hemodinamik önemi olmayan ya da kapanma paterni tespit edilen hastalara tedavi başlanmadı.

Patent duktus arteriyozus, sol atriyum aort kök oranı ve sistolik pulmoner arter basıncının değerlendirilmesi

Ekokardiyografi PDA'nın tanısında ve prognozunun değerlendirilmesinde altın standarttır. Hemodina-

mik önemi olan ibuprofen başlanan duktuslara tedavi bitiminden bir gün sonra kontrol ekokardiyografi yapıldı. Ayrıca hemodinamik önemi olmayan fakat üfürüm duyulmaya devam eden olgularda da kontrol ekokardiyografi yapıldı. Çalışmaya alınan olgularda PDA ekokardiyografik olarak kısa eksen ve yüksek parasternal ekseninde değerlendirildi. Hastaların klinik seyrine göre ekokardiyografi bir ya da iki kez yapıldı. Biz Vivid S6 10s sektör problu renkli Doppler ekokardiyografi sistemini kullandık (GE Healthcare, GE Medical Systems, Horten, Norway). PWD akım paternleri ve duktus çapları ve sol atriyum-aort kökü oranıyla ilgili görüntüler Echopac (GE Healthcare) programı kullanılarak kaydedilmiş olup sonradan izleme yapılarak sınıflama yapılmıştır. Bu analizler klinik gidiş ve verilerden bağımsız olarak tek operatör tarafından yapıldı. Duktusun Doppler görüntüsüne göre akım paternleri belirlendi ve 4 gruba ayrıldı. Renkli Doppler ile duktusun pulmoner uçtaki en dar yerinin iç çapı ölçüldü.

Sol atriyum aort kök oranı ise parasternal uzun ekseninde aortik kapak hizasında M-mode ile elde edilen görüntülerden hesaplandı.

Sistolik pulmoner arter basıncını hesaplarken Doppler kürsörünün yetersizlik akımına paralel olmasına dikkat edildi. Sistolik pulmoner arter basıncı hesaplanırken Bernoulli denklemi kullanılarak, apikal 4 boşluk ve sağ ventrikül giriş yolu pencerelerinden elde edilen trikuspit yetersizlik akımının tepe hızının karesinin 4 katına sağ atriyum basıncının eklenmesi ile bulunur. Çalışmamızda sağ atriyum basıncı 5 mmHg olarak kabul edildi⁽¹⁷⁾.

Sistolik PAB = [4 x (trikuspit yetersizlik akımı hızı)²] + sağ atriyal basıncı

Pulsed Wave Doppler İle Duktus Akım Paternleri

Doppler akım paternleri Su ve ark.'nın yaptığı sınıflamaya göre aşağıdaki şekilde belirlendi⁽¹⁰⁾.

1. Pulmoner hipertansiyon paterninde iki yönlü şant gözlenir. Bu patern yüksek pulmoner vasküler rezistans varlığında erken postnatal dönemde gözlenir.

2. Büyüme paterninde iki yönlü şant farkedilmeyebilir fakat sağ-sol şant azalmıştır. Bu profilde artan düzeyde sol-sağ şant gözlenir. Bu profil pulmoner vasküler rezistansın düştüğü geniş duktuslu hastalarda görülür.
3. Pulsatil paternde sağ-sol şant yoktur. Yoğun sol-sağ şant vardır. Pik velosite 1.5 m/sn'den fazladır.
4. Kapanmakta olan patern pulsatil paternden ritmik olarak pulsatil değişikliklerin olmamasıyla ayrılır. Akım hızı 2 m/sn fazladır fakat bunun sebebi konstrükte olmuş duktustan geçen akım hızının fazla olmasıdır.

İstatistiksel Analiz

Bütün analizler SPSS 15.0 (SPSS, Inc. Chicago IL) programı kullanılarak yapıldı. Nicel veriler belirtilici istatistik olarak ortalama (standart sapma) ya da medyan (minumum-maksimum) değerleriyle ifade edilmiştir. Kategorik değişkenleri değerlendirmek için kıkare analizi kullanıldı. Duktus çapıyla gestasyon yaşı ve sol atriyum aort kökü oranları ilişkisini değerlendirmede Pearson Korelasyon katsayısı kullanıldı. Duktus çapı ve trombosit sayıları bakımından akım paternleri arasında farklılık bulunup bulunmadığı ANOVA testi kullanılarak araştırıldı. ANOVA testi sonucunda gruplar arasında farklılık bulunması durumunda çoklu karşılaştırma testlerinden Tukey HSD testi kullanılarak gruplar arasında ikili karşılaştırmalar yapıldı. İbufen tedavisi alan ve almayan hastaların tedavilerinin süre ve komplikasyon açısından değerlendirilmesinde dağılıma göre bağımsız örneklem t-testi, Mann-Whitney U testi, ki-kare testi kullanıldı. Cut-off değerlerini belirlemek için receiver operating charecteristic (ROC) eğrisi kullanıldı.

BULGULAR

Demografik veriler

Yüz otuz dokuz infanta 268 ekokardiyografik inceleme yapıldı. Cinsiyetleri 71 (%51) kız, 68 (%49) erkek idi. Preterm infantların %85,5'i 1500 g altında

idi. Ortanca gebelik haftası 28,5 (23-34), doğum ağırlığı ise 1050 (750-1850) g olarak tespit edildi. 129 preterm infanta iki kez 10'una ise bir kez ekokardiyografik inceleme yapıldı. İbuprofen tedavisi alan 51 hastaya ve üfürümü devam eden 78 hastaya kontrol ekokardiyografi yapıldı. Ortanca kontrol ekokardiyografi zamanı 9 (5-45) gün idi. On hastanın genel durumunun iyi olması ve üfürümlerinin duyulmaması nedeniyle kontrol ekokardiyografi yapılmadı.

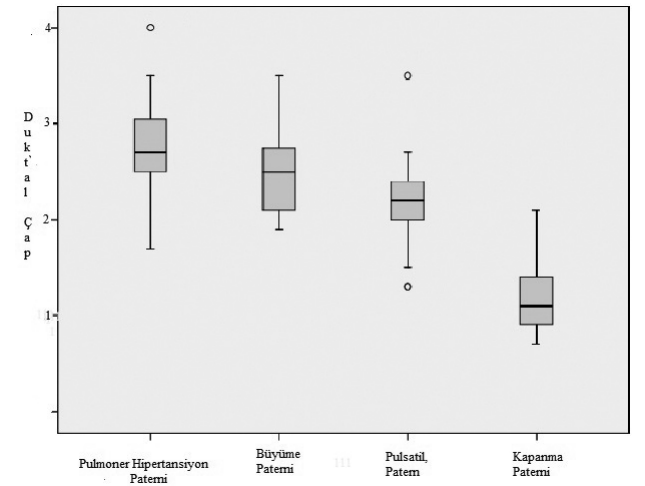
PDA değerlendirilmesi

Duktal çap ortalama $1,98 \pm 0,70$ mm, en küçük duktal çap 0,7 mm ve en büyük duktal çap 4 mm olarak tespit edildi. Gebelik haftasıyla duktus çapı arasında korelasyon tespit edilmedi ($p=0,552$) (Tablo 1). Toplam 268 ekokardiyografik çalışma yapılmıştır. 225 bakıda duktal patern tespit edilmiştir. İlk bakıda tüm olguların PDA'sı açıktı ve olguların tamamında duktal akım paternleri belirlendi. Doppler paterni tespit edilen ekokardiyografiler değerlendirildiğinde

Tablo 1. Gebelik haftasına göre duktal çaplar.

	23-26 GH	26-29 GH	29-32 GH	32-34GH	P
Duktus çapı, mm	1.98±0.72	2.01±0.69	1.99±0.75	2.02±0.72	0.552

GH: gebelik haftası



Şekil 1. Farklı paternlerde duktal çapların dağılımı. Duktus çapları ordinat ekseninde mm olarak ifade edilmiştir.

Tablo 2. Prematüre infantların Doppler ekokardiyografi paternleri, günlere göre görülme frekansları ve sistolik pulmoner arter basıncı

	PH Paterni (n=43)	Büyüme Paterni (n=39)	Pulsatil Patern (n=68)	Kapanmakta Olan Patern (n=75)	Toplam (n=225)	SPAB mmHg±SD
1. gün	22	15	14	20	71	64,5±11,6
2. gün	12	10	18	24	64	55,4±10,8
3. gün	5	6	7	5	23	44,5±9,7
4. gün	1	1	8	6	16	42,3±8,3
5. gün	2	2	2	4	10	39,2±7,8
6. gün	0	3	3	5	11	35,3±6,9
7. gün	0	1	3	6	10	33,8±6,7
7-14. gün	1	1	8	2	12	32,7±5,8
15-60. gün	0	0	5	3	8	25,6±5,6

SPAB, Sistolik pulmoner arter basıncı; n= Tespit edilen patern sayısı, SPAB değerleri ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 3. Doppler akım paternleri grupları içerisinde duktus çapları-sol atriyum/aort kök oranları ve arasındaki ilişkinin incelenmesi.

	Duktus çapı (mm) ±SD	SA/ Ao±SD	Pearson Korelasyonu
PH Patern	2,76 ±0,45	1,38±0,2	p>0,05, r=-0,1
Büyüme Paterni	2,42±0,35	1,59±0,32	p<0,001, r=0,62
Pulsatil Patern	2,16±0,34	1,62±0,33	p<0,001, r=0,41
Kapanma Paterni	1,17±0,24	1,20±0,25	p<0,001, r=0,42

Duktus çapı, SA/Ao oranları ortalama±standart sapma şeklinde verilmiştir.

r, Pearson Korelasyon Katsayısı; SA, sol atriyum; Ao, aort

39 olguda (%17,3) pulmoner hipertansiyon, 43 olguda (%19,1) büyüyen patern, 68 olguda (%30,3) pulsatil patern ve 8'i ibuprofen tedavisi sonrası olmak üzere 75 olguda (%33,3) kapanmakta olan patern

tespit edildi. Hayatın ilk 3 gününde PH paterni sık gözlenirken 3. günden sonra pulsatil ve kapanma paterni daha sık gözlemlendi (p<0,001). Duktal çaplar PH paterninde ortalama 2,76±0,45 mm, büyüyen paternde ortalama 2,42±0,35 mm, pulsatil paternde ortalama 2,16±0,34 mm, kapanmakta olan paternde ortalama 1,17±0,24 mm olarak tespit edildi (Şekil 1). Doppler akım paternlerinin gözlemlendiği günler ve sistolik pulmoner arter basınçları Tablo 2'de gösterilmiştir. Sol atriyum aort kök oranları ise PH paterninde 1,38±0,27, büyüme paterninde 1,59±0,32, pulsatil paternde 1,62±0,33, kapanma paterninde 1,20±0,25 olarak tespit edildi (Tablo 3). PH paterninde sol atriyum/aort kökü oranı arasında ilişki bulunmamıştır (p=0,071); bununla birlikte büyüme paterni, pulsatil

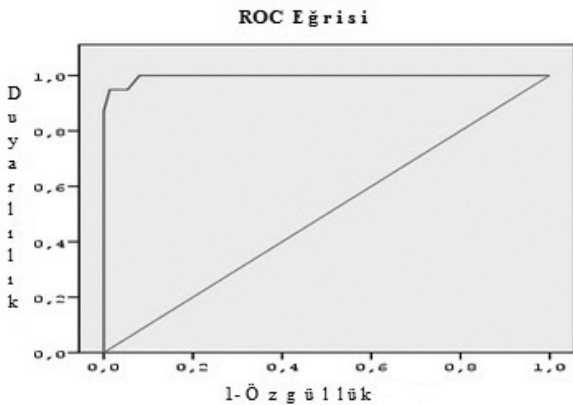
Tablo 4. Doppler akım paternlerinin duktal çap ve trombosit sayısı ile ilişkisinin ANOVA analiziyle değerlendirilmesi.

Değişken	PH	BP	Pul P	KP	Anlamlılık, p
Duktal Çap, mm (Ort±SD)	2,76±0,45	2,42±0,35	2,16±0,34	1,17±0,24	<0,001
					PH-BP 0,014
					PH-Pul P <0,001
					PH-KP <0,001
					BP-Pul P <0,001
					BP-KP <0,001
					Pul-KP <0,001
Trombosit Sayısı, /mm ³ (Ort±SD)	355782±35855	346655±31776	364486±31936	368754±29835	0,081
					PH-BP 0,092
					PH-Pul P 0,081
					PH-KP 0,072
					BP-Pul 0,071
					BP-KP 0,074
					Pul-KP 0,093

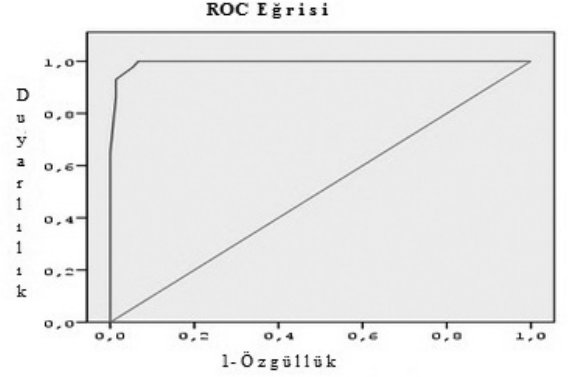
Duktal çap ve trombosit sayıları ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

PH, pulmoner hipertansiyon paterni; Pul P, pulsatil patern; BP, büyüme paterni; KP, Kapanma paterni; Ort±SD, ortalama±standart sapma

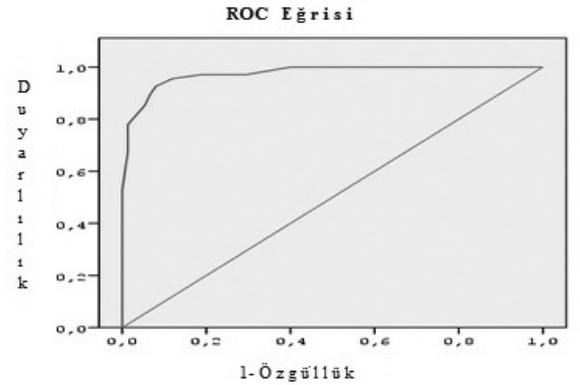
patern ve kapanma paterni gruplarında duktus çapları ve sol atriyum aort/ kök oranları arasında ilişki bulunmuştur (sırasıyla $r=0,62$; $p<0,001$, $r=0,041$; $p<0,001$ ve $r=0,042$; $p<0,001$) (Tablo 2). Duktus çapı ve akım paternleri arasında yapılan ANOVA analizinde önemli farklılık bulunmuştur ($p<0,001$, Tablo 4). En büyük duktal çaplar PH paterninde en küçük duktal çap ise kapanmakta olan paternde izlendi. Duktal çaplar arasındaki en önemli farklar PH ve kapanmakta olan grup arasında gözlemlendi ($p<0,001$). Duktus çapı ve trombosit sayıları bakımından akım paternleri arasında farklılık bulunup bulunmadığı ANOVA testi ile araştırıldı ve önemli farklılık saptanmadı ($p=0,081$) (Tablo 4). İki mm'yi sınır (cut-off) değer olarak kabul ettiğimizde hemodinamik açıdan önemli duktusu göstermesi açısından pulmoner hipertansiyon grubunda %94,91 duyarlılık ve %98,7 özgüllük saptandı. Pulmoner hipertansiyon paterninde ölçülen duktal çapın ROC eğrisi altında kalan alanı 0.996 ve $p<0,001$ idi. Büyüyen paternde %86 duyarlılık ve %98,72 özgüllük saptandı. Büyüyen paternde ölçülen duktal çapın ROC eğrisinde eğri altında kalan alanı 0.987 ve $p<0,001$ idi. Pulsatil paternde ise %77,91 duyarlılık, %98,72 spesiflik saptanmıştır. Pulsatil paternde ölçülen duktal çapın ROC eğrisinde eğri altında kalan alanı 0.975 ve $p<0,001$. Bunlara ait ROC eğrileri Şekil 2, 3 ve 4'te belirtilmiştir.



Şekil 2. Pulmoner hipertansiyon paterninde ölçülen duktal çapın ROC eğrisi altında kalan alan 0.996, standart hata:0,003, %95 güvenlik aralığı 0,997-0,999, $p<0,001$.



Şekil 3. Büyüyen paternde ölçülen duktal çapın ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0.987, standart hata:0,04, %95 güvenlik aralığı 0,987-0,998, $p<0,001$.



Şekil 4. Pulsatil paternde ölçülen duktal çapın ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0.975, standart hata:0,01, %95 güvenlik aralığı 0,954-0,996, $p<0,001$.

İbuprofen tedavisi

PH paterninde 3 (%7,69), büyümekte olan paternde 12 (%27,90), pulsatil paternde 36 (%52,94) hastaya ibuprofen tedavisi başlandı (Tablo 5). Ortanca ibuprofen başlama zamanı 3,5 (2-8) gün idi. 51 hastaya tek kür ibuprofen tedavisi verildi. Tedavi gereksinimi en fazla olan hastalar pulsatil grupta bulunuyordu bunu sırasıyla büyümekte olan patern ve PH patern izledi. Tedavi sonrası PDA'ların 43'ü tamamen kapandı ve 8 hasta kapanma paternine döndü. İbuprofen tedavisi alanların hastane yatış süresi daha uzun bulundu ($p<0,001$).

Nekrotizan enterokolit, gastrointestinal kanama, sepsis, medyan CPAP ve İPPV süresi, intraventriküler hemorajide ilerleme, bronkopulmoner displazi,

Tablo 5. Farklı paternlerdeki hastaların ibuprofen başlanma oranları.

	Pulmoner Hipertansiyon Paterni	Büyüme paterni	Pulsatil Patern
İbuprofen başlanan hasta sayısı (yüzdesi)	3 (%7,7)	12 (%27,9)	36 (%52,9)

Tablo 6. İbuprofen tedavisi alan ve almayan hastaların klinik sonuçları.

	İbuprofen Tedavisi Alanlar n=51	İbuprofen Tedavisi Almayanlar n=88	p değeri
Hastanede yatış süresi, gün	48 (23,9)	41 (19,3)	<0,001
Nekrotizan enterokolit, n (%)	1 (%1,96)	1 (%1,23)	1,00
Gastrointestinal kanama, n (%)	3 (%5,88)	1 (%1,23)	0,140
Sepsis, n (%)	3 (%5,88)	3 (%3,7)	0,669
Medyan CPAP süresi, gün	1 (0-4)	1 (0-5)	1,00
Medyan IPPV süresi, gün	2 (0-4)	2 (0-4)	1,00
İntraventriküler hemorajide ilerleme, n (%)	0	1 (%1,23)	1,00
BPD'li hasta, n (%)	2 (%3,92)	2 (%2,46)	0,624
Lazer gerektiren ROP, n (%)	1 (%1,96)	0	0,367
Ölüm sayısı, n (%)	0	1 (%1,23)	1,00

CPAP: devamlı havayolu basıncı; IPPV: aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon; ROP: prematürite retinopatisi, BPD: bronkopulmoner displazi (postmenstrual 36. haftadan sonra yada taburcu olduktan sonra oksijen ihtiyacı gerektirmesi), n: olgu sayısı

lazer gerektiren prematürite retinopatisi ve ölüm açısından ibuprofen alan ve almayan grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı (Tablo 6).

TARTIŞMA

Ekokardiyografi PDA'nın hem tanısında hem de hemodinamik önemini tespit etmede önemli rol oynamaktadır. Duktal çap ve akım paterni klinik izlem ve tedaviye karar vermede oldukça önemlidir. Çalışmamızda kapanma paterni saptadığımız hastaların duktus çapı ne olursa olsun hemodinamik önemi yoktu ve medikal tedavi verilmedi. Literatürde ibuprofen tedavisinin ilk kürü sonrası tedavi oranı yaklaşık %70'tir (18). Fakat bizim çalışmamızda ilk doz sonrası hastaların %84,3'ünde tam kapanma ve %15,7'sinde ise kapanma paterni tespit ettik. Kapanma

paterni tespit ettiğimiz hastalara ikinci doz ibuprofen vermedik. Bu nedenle ikinci doz ibuprofen verdiğimiz hasta olmadı. Pulsatil ve büyüme paterni ise özellikle fizyolojik pulmoner hipertansiyonun düşmesine rağmen göreceli olarak büyük duktuslarda gözlenmiştir. Çalışmamızda PH paterni özellikle ilk 3 günde izlenmiş olup duktus çapı büyük olmasına rağmen yüksek pulmoner basınç nedeniyle nadiren önemli sol-sağ şant gözlenmiştir. Pulsatil ve büyüme paternde hemodinamik önem oranı daha fazlaydı. Pulmoner basıncın düşmesiyle birlikte duktusta önemli konstriksiyon geliştiğinde kapanma paterni gelişmektedir. Pulsatil ve büyüyen paternde ise pulmoner vasküler rezistans düştüğünde duktus tam olarak konstrikte olamadığından hemodinamik olarak önemli şant meydana geldiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda Doppler paternleri ile duktal çaplar arasında önemli ilişki saptandı. En geniş çap PH paterninde olup en dar çap ise kapanmakta olan paternde izlendi. Duktal çaplar kapanmakta olan patern haricinde geniş bir aralık içinde bulundu. PH paterninde duktal çaplar çoğunlukla 2 mm değerinin üzerindeyken kapanmakta olan paternde çoğunlukla 2 mm altında tespit edildi. Kapanmakta olan grubu 2 mm'den küçük olarak değerlendirdiğimizde PH paterninde %94,9 duyarlılık ve %98,7 özgüllük, büyüyen paternde %86 duyarlılık ve %98,7 özgüllük, pulsatil paternde ise % 77,9 duyarlılık ve %98,7 özgüllük saptanmıştır. Cut-off değerine göre en önemli duyarlılık ve özgüllük PH paterninde tespit edilmiştir. Kwinta ve ark.'nın yaptığı çalışmada cut-off değeri 1,5 mm olarak belirlendiğinde semptomatik PDA'yı tespit etmede %94 duyarlılık ve %73 özgüllük, bunun pozitif prediktif değeri %57 negatif prediktif değeri ise %97 olarak bulunmuştur (19). Su ve ark. hemodinamik olarak önemli PDA'yı göstermede büyüyen paternde %64,5 duyarlılık-%81,1 özgüllük, pulsatil paternde ise %93,5 duyarlılık ve %100 özgüllük saptamışlardır (10).

Doğum sonrası ilk 3 günde tespit edilen paternlerin sıklığı oldukça farklıydı. PH paterni ilk saatlerde yüksek pulmoner basınçla uyumlu idi. Biz çalışma-

mızda 43 PH paterninin 39'unu (%90,6) ilk üç gün tespit ettik. Pulmoner hipertansiyon paterninin fizyolojik pulmoner hipertansiyonun devam ettiği ilk üç günde görülmesi ve duktus çapının geniş olmasına rağmen yüksek pulmoner basınç nedeniyle önemli sol-sağ şant gelişmemesi fizyolojik bir durum olarak değerlendirilebilir. Bu yüzden en büyük duktus çapının saptandığı PH paterninde hemodinamik olarak önemli duktus nadiren meydana gelmektedir.

Su ve ark. 1500 gramın altında ventilatör desteği gerektiren hemodinamik olarak önemli duktuslara indometazin tedavisi başladılar ve kapanma paterni tespit ettikleri hastaları iki gruba ayırdılar. 46 hastadan oluşan birinci grupta ekokardiyografik olarak duktus kapanmadığı sürece indometazine devam ettiler, 47 hastadan oluşan diğer grupta ise başlangıç indometazin dozundan sonra kapanmakta olan patern saptadıkları hastalara indometazine devam etmediler. Kapanma hızları açısından iki grup arasında önemli fark görmediler ⁽²⁰⁾. Carmo ve ark. 30 gebelik haftasından önce doğan 34 yenidoğanı içeren çalışmasında ilk 12 saatte 2 mm üzerindeki duktusları indometazin ile tedavi etmişler ve bunların arasında sadece birinde kapanmakta olan patern tespit etmişlerdir ⁽²¹⁾. Duktusun çap ve PWD paternini değerlendirmek gereksiz tedavilerinin önüne geçilmesi yanında izlemde olumsuz sonuçlar doğuracak PDA'ların erken tedavisi sağlanarak ilerde oluşabilecek komplikasyonları önlemek açısından da önemlidir. Çalışmamızda kapanma paterni tespit ettiğimiz hastalara duktus çapına bakmaksızın tedavi başlanmazken, hemodinamik olarak önemli olan pulsatil paternde hastaların büyük çoğunluğuna tedavi başlandı.

PDA'nın kliniği ve tedaviye verdiği cevabın değerlendirilmesinde birçok parametre kullanılmıştır. Preterm yenidoğanlarda hemodinamik olarak önemli duktuslar inen aortada duktal çalma sendromuna bağlı retrograd diyastolik akıma neden olmaktadır. Bu duruma istinaden yapılmış bir çalışmada inen aortadaki akım değişikliğine ikincil değişimler superior mezenterik arterde tespit edilmiş ve sistemik damarların Doppler çalışmalarının hemodinamik ola-

rak önemli duktusları anlamamıza yardımcı olacağı belirtilmiştir ⁽²²⁾. Harling ve ark. tedaviye karar vermede duktus çapı, duktus akım paterni, sol atriyum/aort kök oranı, duktal şanti gösteren Doppler piksellerini değerlendirmiş ve tedaviye karar vermede duktus çapının daha önemli olduğunu tespit etmişlerdir ⁽¹⁶⁾. Bizim çalışmamızda PH paterni dışında Doppler akım paternleriyle ve sol atriyum aort kök oranı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Çünkü hemodinamik önemli PDA'larda sol kalp boşluklarında genişleme olduğundan sol atriyum aort kök oranı artmaktadır. En büyük duktus çapı PH paterninde saptanmasına rağmen önemli sol-sağ şant gözlenmediği için sol kalp boşluklarında belirgin genişleme olmamaktadır. Özellikle pulsatil ve büyümekte olan paternde önemli sol-sağ şant geliştiği için yüksek sol atriyum aort kök oranı tespit edilmiştir.

Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada trombosit adezyonunda genetik defekt PDA ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca aspirin dışı nonsteroid antiinflamatuar olan indometazin ve ibuprofen trombosit agregasyonunu artırıcı etkileri nedeniyle duktus kapanmasında etkili oldukları ile ilgili çalışmalarda vardır ⁽⁴⁾. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ilk 3 günde düşük trombosit sayısı PDA'nın varlığı ile uyumlu bulunmuş. Fakat trombosit sayısı duktus açıklığının devamı ya da medikal tedavi sonrası kapanma oranıyla ilişkili bulunmamıştır ⁽⁶⁾. Boo ve ark.'nın çalışmasında 1750 gr altında doğan hastalara ortalama yedinci günden itibaren indometazin tedavisi 0,1 mgr/kg'dan 6 gün boyunca verilmiş; tedavi sonrası duktusun kapanmamasıyla trombositopeni arasında ilişki saptanmıştır ⁽⁵⁾. Bizim çalışmamızda ise farklı duktal akım paternleri ile trombosit sayısı açısından farklılık bulunmamıştır.

PDA tedavisi medikal ya da cerrahi olarak yapılmaktadır. Günümüzde PDA tedavisinde ibuprofen ve indometazin gibi nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar kullanılmaktadır ⁽²⁴⁾.

İbufen tedavisi alanlarda daha çok kronik akciğer hastalığının geliştiği bildirilirken, indometazin kullananlarda nekrotizan enterokolitin daha çok geliştiği

bildirilmektedir⁽²⁵⁾. Ayrıca uzamış seyirli indometazin kullanımının nekrotizan enterokolit gelişimini artırdığı da bildirilmiştir⁽²⁵⁾. Gökmen ve ark. çok küçük doğum tartılı prematürelerde oral yolla kullanılan ibuprofenin intravenöz formundan daha etkili olduğunu belirtmişlerdir^(26,27). Öncel ve ark. ibuprofen tedavisinin kontrendike olduğu ya da ibuprofene dirençli olgularda parasetamolu başarıyla kullanmışlardır⁽²⁸⁾. Medikal tedavi hipotansiyon ve konjestif kalp yetersizliğine neden olan büyük duktuslarda gereklidir. Biz hastalarımızın tamamında oral ibuprofen kullandık ve ikinci küre gerek kalmadan duktusların tamamında kapanma paternine dönüşüm tespit ettik.

Çalışmamızda nekrotizan enterokolit, gastrointestinal kanama, sepsis, medyan CPAP ve İPPV süresi, intraventriküler hemorajide ilerleme, bronkopulmoner displazi, lazer gerektiren prematürite retinopatisi ve ölüm açısından ibuprofen alan ve almayan grup arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır. İbuprofen tedavisi alan grubun hastanede yatış süresinin uzun olmasının nedeni tedavi başlanan hastaların klinik durumlarının iyi olmaması nedeniyledir, aldıkları ibuprofen tedavisiyle ilgili değildir. Yapılan bir çalışmada Doppler akım paternine göre tedavi düzenlendiğinde indometazin kür sayısının azalmasına bağlı olarak hipoglisemi, oligüri ve gastrointestinal sistem belirtilerinin daha az sayıda geliştiği tespit edilmiştir⁽²⁰⁾. Bu durum bize duktal paternlerin saptanmasının gereksiz tedavinin ve tedaviye ikincil komplikasyonların önüne geçmek açısından önemli olduğunu göstermektedir.

SONUÇ

Ekokardiyografik olarak Doppler akım paterninin ve duktus çapının değerlendirilmesiyle prematüre infantlarda hemodinamik olarak önemli duktuslar tespit edilebilir. Çalışmamızda duktal çap ve akım paterni arasında ilişki bulunmuştur. Duktal patern ve trombosit sayısı arasında ilişki saptanmamıştır. Hemodinamik olarak önemli duktuslarda sol atriyum

aort kök oranı yüksek olarak tespit edilmiştir. Sol atriyum aort kök oranı ve duktus çapıyla birlikte PWD akım paterninin değerlendirilmesi gereksiz tedavilerinin önüne geçilmesi yanında izlemde olumsuz sonuçlar doğuracak PDA'ların erken tedavisi sağlanarak ilerde oluşabilecek komplikasyonları önlemek açısından da önemli olabilir. Bu konuda klinik, ekokardiyografik ve biyokimyasal ölçümlerin kullanıldığı algoritmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Clyman RI. Patent ductus arteriosus in preterm neonates. In: Taeush HW, Ballard RA eds. Avery's diseases of the new born. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998: p. 699-710.
2. Keck M, Resnik E, Linden B, et al. Oxygen increases ductus arteriosus smooth muscle cytosolic calcium via release of calcium from inositol triphosphate-sensitive stores. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;288:917-923. <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00403.2004> PMID:15695541
3. Weir EK, Obreztchikova M, Vargese A, Cabrera JA, Peterson DA, Hong Z. Mechanisms of oxygen sensing: a key to therapy of pulmonary hypertension and patent ductus arteriosus. *Br J Pharmacol* 2008;155:300-307. <http://dx.doi.org/10.1038/bjp.2008.291> PMID:18641675 PMCID:PMC2567893
4. Echtler K, Stark K, Lorenz M, et al. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. *Nat Med* 2010;16:75-82. <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2060> PMID:19966813
5. Boo NY, Mohd-Amin I, Bilkis AA, Yong-Junina F. Predictors of failed closure of patent ductus arteriosus with indomethacin. *Singapore Med J* 2006;47:763-768. PMID:16924357
6. Alyamac Dizdar E, Ozdemir R, Nur Sari F, et al. Low platelet count is associated with ductus arteriosus patency in preterm newborns. *Early Hum Dev* 2012;88:813-816. <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2012.05.007> PMID:22717423
7. Samancı N, Ovalı F, Akdoğan Z, Dağoğlu T. Diagnosis and treatment of patent ductus arteriosus in preterm. *Turkiye Klinikleri J Pediatr* 1996;5:14-19.
8. Shimada S, Kasai T, Konishi M, Fujiwara T. Effects of patent ductus arteriosus on left ventricular output and organ blood flows in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with surfactant. *J Pediatr* 1994;125:270-277. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(94\)70210-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(94)70210-1)
9. Yılmaz M, Güvener M, Ateş Ş, Farsak B, Doğan R. Surgical treatment of patent ductus arteriosus with pulmonary hypertension in preterm infants; in respect of three cases. *Turkiye Klinikleri J Cardiol* 1998;11:35-8.
10. Su BH, Watanabe T, Shimizu M, Yanagisawa M. Echocardiographic assessment of patent ductus arteriosus shunt flow pattern in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;77:36-40. <http://dx.doi.org/10.1136/fn.77.1.F36>

11. Condo M, Evans N, Bellu R, Kluckow M. Echocardiographic assessment of ductal significance: retrospective comparison of two methods. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:35-8. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2010.207233> PMID:21546401
12. Heyman E, Morag I, Batash D, Keidar R, Baram S, Berkovitch M. Closure of patent ductus arteriosus with oral ibuprofen suspension in premature newborns: a pilot study. *Pediatrics* 2003;112:354-358. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.112.5.e354>
13. Cunningham S, Symon AG, Elton RA, Zhu C, McIntosh N. Intra-arterial blood pressure reference ranges, death and morbidity in very low birthweight infants during the first seven days of life. *Early Hum Dev* 1999;56:151-165. [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-3782\(99\)00038-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-3782(99)00038-9)
14. Tacy TA. Abnormalities of the ductus arteriosus and pulmonary arteries. In: Lai WL, Mertens LL, Cohen MS, Geva T, eds. *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease*. West Sussex: Wiley-Blackwell; 2009, p.283-296. <http://dx.doi.org/10.1002/9781444306309.ch18>
15. Sehgal A, McNamara PJ. Does echocardiography facilitate determination of hemodynamic significance attributable to the ductus arteriosus? *Eur J Pediatr* 2009;168:907-914. <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-009-0983-3> PMID:19387684
16. El Hajjar M, Vaksmann G, Rakza T, Kongolo G, Storme L. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:419-422. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2003.027698> PMID:16113155 PMID:PMC1721944
17. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984;70:657-62. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.70.4.657> PMID:6478568
18. Ment LR, Stewart WB, Ardito TA, Huang E, Madri JA. Indomethacin promotes germinal matrix microvessel maturation in the newborn beagle pup. *Stroke* 1992;23:1132-7. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.23.8.1132> PMID:1636188
19. Kwinta P, Rudziński A, Kruczek P, Kordon Z, Pietrzyk JJ. Can early echocardiographic findings predict patent ductus arteriosus? *Neonatology* 2009;95:141-148. <http://dx.doi.org/10.1159/000153098> PMID:18776728
20. Su BH, Peng CT, Tsai CH. Echocardiographic flow pattern of patent ductus arteriosus: a guide to indomethacin treatment in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81:197-200. <http://dx.doi.org/10.1136/fn.81.3.F197>
21. Carmo KB, Evans N, Paradisis M. Duration of indomethacin treatment of the preterm patent ductus arteriosus as directed by echocardiography. *J Pediatr* 2009;155:819-822. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.06.013> PMID:19643435
22. Sehgal A, Tran H, Carse E. Doppler manifestations of ductal steal: role in decision making. *Eur J Pediatr* 2011;170:795-798. <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-010-1350-0> PMID:21127905
23. Harling S, Hansen-Pupp I, Baigi A, Pesonen E. Echocardiographic prediction of patent ductus arteriosus in need of therapeutic intervention. *Acta Paediatr* 2011;100:231-235. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.02027.x> PMID:20874741
24. Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, Pitlick PT, Kirkpatrick SE. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. *N Engl J Med* 1976;295:526-529. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197609022951003> PMID:820994
25. Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics* 2010;125:1020-1030. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-3506> PMID:20421261
26. Gökmen T, Erdeve O, Altug N, Oğuz 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.
27. Erdeve O, Yurttutan S, Altuğ N, Özdemir R, et al. Oral versus intravenous ibuprofen for patent ductus arteriosus closure: a randomised controlled trial in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:279-283. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2011-300532> PMID:22147286
28. Oncel MY, Yurttutan S, Uras N, et al. An alternative drug (paracetamol) in the management of patent ductus arteriosus in ibuprofen-resistant or contraindicated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012, 18. [Epub ahead of print].