



Patent duktus arteriyozuslu erken doğan bir bebekte parasetamol tedavisi

Paracetamol therapy in a preterm newborn with patent ductus arteriosus

Sayın Editör,

Patent duktus arteriyozus (PDA), özellikle aşırı düşük doğum ağırlıklı erken doğan yenidoğanlarda sık görülen bir sorundur. Patent duktus arteriyozus kapatılmasında tıbbi tedavi olarak indometazin ve ibuprofen kullanılmaktadır. Bununla birlikte bu ilaçlar bazı yan etkilere neden olabilmektedir. Cerrahi kapatma tıbbi tedavinin uygulanmasına bir engel olduğu veya başarısız olduğu yenidoğanlarda uygulanmaktadır. Ancak, cerrahi kapatma sırasında veya daha sonra bazı komplikasyonlar görülebilmektedir (1,2). Bu yazıda, ağızdan üç kez ibuprofen verilmesine rağmen PDA'sı kapanmayan ve cerrahi kapatma öncesi parasetamol tedavisi ile hemodinamik olarak duktusu belirgin küçülen ve cerrahi işleminden kurtulan bir erken doğmuş erkek bebek olgusu sunuldu.

Yirmi altı yaşındaki annenin ilk gebeliğinden erken doğum ve oligohidramniyos nedeniyle, bir kez betametazon uygulandıktan 48 saat sonra, hastanemizde 24 hafta beş günlük olarak sezaryen ile 820 g doğan erkek olgunun birinci ve beşinci dakika Apgar skoru sırasıyla 5 ve 7 idi. Entübe halde mekanik ventilatörde izlenen olgunun doğum sonrası altıncı saatinde bakılan hemogramında beyaz küre 74 600/μL, hemoglobin 15,2 g/dL, trombosit 417 000/μL, periferik yaymada %44 polimorfonükleer lökosit, %18 lenfosit, %12 bant (olgunlaşmamış/olgun hücre oranı 0,27), %10 monosit, %16 promiyelosit, toksik granülasyon, %30 normoblast saptanırken blastik hücre yoktu. Lökomoid reaksiyon, toksik granülasyon, olgunlaşmamış/olgun hücre oranı polimorfonükleer lökosit oranı 0,27 saptanan olguda erken yenidoğan sepsis düşünülerek düzenli kültürleri alınıp ampisilin ve netilmisin damardan uygun dozda başlandı. Radyolojik ve klinik olarak sıkıntılı solunum sendromu

düşünülmüdü. Kan biyokimyasal değişkenleri normal değerlendirilen olgunun izleminde kültürlerde üreme olmaması ve enfeksiyon belirteçlerinin negatif saptanması nedeniyle antibiyoterapi kesildi. Doğum sonrası dördüncü günde üfürümü olmayan, ancak femoral arter nabızları sıçrayıcı ve $FiO_2 > \%40$ seyreden hastada yapılan ekokardiyografi'de (EKO) küçük sekundum atriyal septal defekt saptanırken, duktus kapalıydı ve izlem önerildi. Doğum sonrası sekizinci günde tüm odaklarda 1/6 sistolik üfürüm duyulan olgunun tekrarlanan EKO'sunda PDA 2 mm, sol atriyum (LA)/aort anulusu (Ao) oranı 1,5 saptandı ve ağızdan ibuprofen tedavisi başlandı. Tedavinin ikinci gününde trombositopeni (28 000/μL) gelişmesi nedeniyle ibuprofen verilemedi. Doğum sonrası 11. günde üfürümü devam eden, trombosit 119 000/μL, kreatinin 0,8 mg/dL olan hastaya ağızdan 10/5/5 mg/kg/gün dozda, 24 saatlik aralıklarla ilk ibuprofen tedavisi uygulandı. Birinci tedaviden sonra yapılan EKO'da duktus çapı 2 mm, LA/Ao oranı 1,4 saptanan ve hemodinamik açıdan anlamlı olan olguya aynı dozda iki tedavi daha ağızdan ibuprofen verildi. Buna rağmen hemodinamik olarak anlamlı PDA'sı devam eden hastaya aileden yazılı onam alınarak cerrahi girişimden önce doğum sonrası 20. gününde ağızdan parasetamol tedavisi (15 mg/kg/doz, altı sa aralıklarla, 72 sa) verildi. Parasetamol tedavisinden önce ve sonra hemogram, periferik yayma ve karaciğer işlev testleri normaldi. Tedaviden sonra yapılan EKO'da duktus çapının 1 mm'ye, LA/Ao oranının 1,1'e gerilediği görüldü ve izlem önerildi. Doğum sonrası 47. gününde üfürüm saptanmayan olguda, 75. günde duktus tamamiyle kapandı (Tablo 1). Kafa içi kanaması olmayan olgunun izleminde ağır bronko-pulmoner displazi ve evre-1 prematüre retinopatisi gelişti. Olgu doğum sonrası 108. günde oksijensiz olarak (oksijen doygunluğu $> \%90$) taburcu edilip yenidoğan poliklinik izlemine alındı.

Tablo 1. Olgunun PDA kapatma tedavisinin izlemi

Doğum sonrası yaş (gün)	Üfürüm	Duktus çapı	LA/Ao (mm)	Tedavi	Tedavi (mg/kg/doz)
4	-	Kapalı	1	İzlem	-
8	+	2	1.5	Ağızdan	10/-/-
11	+	2	1.5	Ağızdan	10/5/5
13	+	2	1.4	Ağızdan	10/5/5
17	+	Ekokardiyografi yapılmadı		Ağızdan	10/5/5
20	+	2	1.5	Parasetamol	15 (Altı saatte bir) Toplam 12 doz
22	+	1.5	1.1	İzlem	-
25	+	1	1.1	İzlem	-
28	+	1	1.1	İzlem	-
34	+	1	1.1	İzlem	-
47	-	1	1	İzlem	-
75	-	Kapalı	-	-	-

LA: Sol atriyum, Ao: Aort anulusu

Hemodinamik açıdan anlamlı EKO bulgusu (LA/Ao >1,4, duktus çapı >1,4 mm) saptanan, bulgu veren PDA hastalarına tıbbi tedavi başlanmaktadır (1). İndometazin geçici veya kalıcı böbrek işlev bozukluğu, nekrotizan enterokolit, beyin oksijenlenmesinde azalma gibi komplikasyonlara yol açabildiği için araştırmacılar daha güvenilir bir farmakolojik ajana yönelmişlerdir (3,4). Diğer bir siklooksijenaz inhibitörü olan ibuprofenin daha az beyin, böbrek ve mezenterik yan etkilerinin olduğu; beyin kan akımının otoregülasyonunu arttırdığı; hayvan deneylerinde oksidatif stresi takiben nörolojik işlevleri koruduğu gösterilmiştir (5-7). Ülkemizden yapılan bir çalışmada PDA'nın kapatılmasında ağızdan ibuprofen tedavisinin damardan indometazin tedavisi kadar, hatta daha etkili olduğu bildirilmiştir (8).

Patent duktus arteriyozus kapatılmasında tıbbi tedavinin kontrendike olduğu veya tedavinin başarısız olduğu durumlarda cerrahi yolla kapatma uygulanmaktadır. Cerrahi kapatmaya bağlı yineleyen laringeal sinir hasarı, şilotoraks, pnömotoraks, sol ventrikül işlev bozukluğu ve skolyoz gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (1).

Tıbbi ve cerrahi kapatma tedavilerinin olası komplikasyonları nedeniyle araştırmacılar PDA tedavisinde yeni arayışlara yönelmişlerdir. Bu maksatla PDA tedavisinde yeni bir ajan olan parasetamol kullanılmaya başlanmıştır (9,10). Parasetamol, prostaglandin sentetazın peroksidaz bileşenini engelleyerek etkili olur. İlk kez Hammerman ve ark. (9), iki kez ibuprofen ile PDA'sı kapanmayan veya ibuprofenin verilmesine engel olduğu beş olguya altı saat aralıklarla 15 mg/kg/doz'dan verilen ağızdan parasetamol tedavisiyle ilk üç günde olguların tamamında

duktusun kapandığını veya küçüldüğünü, hiçbir yan etkinin görülmediğini bildirmişlerdir. İkinci çalışma ülkemizden yapılmış olup, aynı gerekçelerle sekiz olguya uygulanan parasetamol tedavisiyle %87,5 oranında başarı sağlandığı belirtilmiştir (10). Biz de bu iki çalışmadan yola çıkarak, üç kez ağızdan ibuprofen tedavisiyle PDA'sı kapanmayan olgumuza cerrahi girişimden önce parasetamol tedavisini aynı dozda 72 saat süreyle uyguladık. Tedaviden sonra yapılan EKO'da duktusun hemodinamik olarak belirgin gerilediği ve küçüldüğü görüldü. Tedavi sırasında herhangi bir yan etki saptanmadı. İzlemede EKO kontrollerinde duktus açıklığı küçülen ve hemodinamik açıdan anlamlı olmayan olguda duktusun doğum sonrası 75. günde tam olarak kapandığı saptandı.

Bu olgu sunumuyla, tekrarlayan ibuprofen teavilerine rağmen PDA'sı kapanmayan çok düşük doğum ağırlıklı erken doğan yenidoğan olgularına cerrahi girişimden önce parasetamol tedavi şansının verilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Özmerit Muhammet Ali Özdemir, Kazım Küçüktaşçı, Mustafa Doğan*, Özlem Şahin, Hacer Ergin

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Neonatoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye

*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye

Kaynaklar

- Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. Pediatrics 2010; 125(5): 1020-30.
- Chiruvolu A, Jaleel MA. Therapeutic management of patent ductus arteriosus. Early Hum Dev 2009; 85(3): 151-5.

3. Betkerur MV, Yeh TF, Miller K, Glasser RJ, Pildes RS. Indomethacin and its effect on renal function and urinary kallikrein excretion in premature infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 1981; 68(1): 99-102.
4. Edwards AD, Wyatt JS, Richardson C, et al. Effects of indomethacin on cerebral haemodynamics in very preterm infants. *Lancet* 1990; 335(8704): 1491-5.
5. Kushnir A, Pinheiro JM. Comparison of renal effects of ibuprofen versus indomethacin during treatment of patent ductus arteriosus in contiguous historical cohorts. *BMC Clin Pharmacol* 2011; 11: 8.
6. Patel J, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P, Edwards AD. Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2000; 47(1): 36-42.
7. Su PH, Chen JY, Su CM, Huang TC, Lee HS. Comparison of ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatr Intern* 2003; 45(6): 665-70.
8. Tekşam Ö, Yiğit Ş, Karagöz T, Korkmaz A, Yurdakök M, Tekinalp G. Yenidoğan bebeklerde patent duktus arteriyozusun tedavisinde oral ibuprofen ve intravenöz indometazin: bir retrospektif çalışma. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004; 47: 96-102.
9. Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, Schimmel MS, Kaplan M, Fink D. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics* 2011; 128(6): e1618-21.
10. Onel MY, Yurttutan S, Degirmencioglu H, et al. Intravenous paracetamol treatment in the management of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Neonatology* 2012; 103(3): 165-8.