

Yenidoğan bebeklerde patent duktus arteriozusun tedavisinde oral ibuprofen ve intravenöz indometazin: bir retrospektif çalışma

Özlem Tekşam¹, Şule Yiğit², Tevfik Karagöz¹, Ayşe Korkmaz³
Murat Yurdakök⁴, Gülsevin Tekinalp⁴

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Doçenti, ³Pediyatri Öğretim Görevlisi,
⁴Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Tekşam Ö, Yiğit Ş, Karagöz T, Korkmaz A, Yurdakök M, Tekinalp G. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Oral ibuprofen and intravenous indomethacin for treatment of patent ductus arteriosus in newborn infants: retrospective study. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004; 47: 96-102.

Ibuprofen and indomethacin given intravenously to newborn infants are a proven treatment for patent ductus arteriosus (PDA). While the intravenous form of ibuprofen is not available in our country, the oral suspension form is widely used for antipyretic treatment in children. The aim of this study was to determine the effect of ibuprofen therapy given for PDA to newborn babies and to compare with the effect of indomethacin treatment, retrospectively. Fifty-seven newborn infants who were followed at Hacettepe University Neonatal Intensive Care Unit and who developed symptomatic PDA during their hospital stay were included in this study. Ibuprofen and indomethacin therapies were given as three doses (intravenous administration 0.2 mg/kg/dose for three doses given at 12-hour intervals or oral ibuprofen 10 mg/kg/dose for three doses given at 24-hour intervals). PDA was closed in 9 of 11 infants in the ibuprofen group (81%) and 36 of 46 infants given indomethacin (78%) group. As a result, oral ibuprofen therapy is as effective as indomethacin for the treatment of PDA in newborns.

Key words: patent ductus arteriosus, indomethacin, ibuprofen, newborn.

ÖZET: Yenidoğan bebeklere intravenöz olarak verilen ibuprofen ve indometazin, patent duktus arteriozusun kapatılmasında kullanılan kanıtlanmış bir tedavidir. Ülkemizde ibuprofenin intravenöz şekli bulunmazken, oral suspansiyon şekli çocuklarda antipiretik olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı; retrospektif olarak yenidoğan bebeklere duktusun kapatılması için verilen ibuprofen tedavisinin etkinliğini belirlemek ve bu etkinliği indometazin tedavisi ile karşılaştırmaktır. Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen ve semptomatik patent duktus arteriozus tanısı alan 57 bebek alındı. İbuprofen ve indometazin tedavisi üç dozdan oluşan bir kür tedavi şeklinde hastalara verildi. İndometazin, 0.2 mg/kg/doz şeklinde, 12 saat aralarla 30 dakikada intravenöz infüzyonla; oral ibuprofen ise 10 mg/kg/doz şeklinde 24 saat aralarla verildi. Patent duktus arteriozus ibuprofen verilen gruptaki 11 hastanın dokuzunda (%81), indometazin verilen 46 hastanın 36'sında (%78) kapandı. Sonuç olarak; yenidoğan bebeklerde patent duktus arteriozusun kapatılmasında oral ibuprofen tedavisinin intravenöz indometazin tedavisi kadar etkili olduğu saptandı.

Anahtar kelimeler: patent duktus arteriozus, ibuprofen, indometazin, yenidoğan.

Patent duktus arteriozus (PDA) çok küçük prematüre bebeklerde oldukça sık görülen bir sorundur¹. Respiratuar distres sendrom (RDS)'lu bebeklerin %80'inde yaşamın ilk dört

günü içinde PDA vardır; ancak bunların yalnızca üçte birinde semptom verecek kadar yeterli büyüklükte PDA gelişmektedir^{2,3}. Patent duktus arteriozus, soldan sağa şanta neden olarak

intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit (NEK), kronik akciğer hastalığı (KAH) ve ölüm sıklığını arttırabilir¹.

İndometazinin PDA kapatılmasında kullanılabileceği ilk kez 1976 yılında bildirilmiş; bundan sonra yapılan çalışmalarda hemodinamik olarak PDA ortaya çıktıktan sonra indometazin verilmesinin, PDA'un kapanmasına neden olarak solunum bulgularını düzelttiği ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir⁴⁻⁷. Erken dönemde indometazin verilmesi ile ligasyon uygulanan vaka sayısının, kronik akciğer hastalığı görülme sıklığının, ventilatörde kalış süresinin ve oksijen ihtiyacının azaldığı bildirilmiştir^{7,8}. Ayrıca perinatal bakımdaki düzelmelerin, antenatal dönemde kortikosteroid uygulamasının ve surfaktan tedavisinin de PDA insidansını azalttığı saptanmıştır^{9,10}.

İndometazin, farmakolojik etkisini esas olarak duktal akımı sağlayan PGE₂'nin sentezini inhibe ederek gösterir⁵. Ancak önemli yan etkileri vardır. Serebral, gastrointestinal ve renal perfüzyonu bozar¹⁰. Nekrotizan enterokolit, izole barsak perforasyonu, oligüri ve geçici renal yetmezlik gibi yan etkilerle de karşılaşılabilir⁹. Bu nedenle daha güvenli farmakolojik ajanların kullanılması gündeme gelmiştir.

Bir başka siklooksijenaz inhibitörü olan ibuprofen yeni kullanılmaya başlanan ilaçlardan biridir ve daha az serebral, renal ve mezenterik yan etkisi vardır¹¹. Serebral kan akımının otoregülasyonunu artırır ve hayvan deneylerinde oksidatif stresi takiben nörolojik fonksiyonları koruduğu gösterilmiştir¹².

Bu çalışmanın amacı intravenöz şeklinin bulunmadığı ülkemizde oral yolla verilen ibuprofen tedavisinin PDA'yı kapatmada, intravenöz yolla verilen indometazin tedavisine bir üstünlüğü olup olmadığını belirlemek ve indometazin tedavisi ile karşılaştırıldığında bu tedaviye bağlı olarak gelişen komplikasyonların sıklığını değerlendirmektir.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Ocak 1997 - Aralık 2002 tarihleri arasında izlenen, klinik ve ekokardiografik olarak PDA tanısı almış olan 63 bebeğin sonuçları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya letal konjenital malformasyon ya da

kompleks konjenital kalp hastalığına eşlik eden PDA vakaları alınmadı.

Hastaların tamamında PDA olduğu ekokardiografi ve renkli Doppler incelemesi ile belirlendikten sonra duktusu kapatmak için intravenöz indometazin ya da oral ibuprofen tedavisi verildi. İndometazin ve ibuprofen tedavisi tamamlandıktan sonra en geç üç gün içinde duktusun kapanıp kapanmadığı ekokardiografi ile kontrol edildi. Duktusun tedaviye verdiği cevap değerlendirilirken: Doppler yöntemi ile gösterilebilen akımın ve klinik bulgunun olmadığı vakalar ile duktusun klinik olarak kapanmış olduğu, ancak Doppler incelemesinde az miktarda lümen içinde akım görülen vakalarda tedavi başarılı; duktusun hem klinik olarak hem de doppler ile kapanmamış olduğu vakalarda tedavi başarısız olarak kabul edildi¹³.

İndometazin PDA tanısı konan hastalarda ilk seçenek tedavi oldu. Ancak genel durumu iyi olmayan ya da trombositopeni, böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk, intrakranial kanama gibi bulguları olan hastalara ibuprofen tedavisi verildi. Böylece 46 hasta indometazin, 11 hasta ibuprofen tedavisi aldı. Her iki tedavide üç dozdan oluşan bir kür tedavi şeklinde hastalara verildi. İndometazin, 0.2 mg/kg/doz şeklinde, 12 saat aralarla 30 dakikada intravenöz infüzyonla¹⁴; oral ibuprofen ise 10 mg/kg/doz şeklinde 24 saat aralarla verildi¹⁵. Bu tedaviler sonrasında PDA halen kapanmamışsa, her iki grupta da indometazin tedavisi ikinci kür olarak tekrarlandı, bu da duktusu kapatmada yetersiz kaldıysa veya farmakolojik tedavinin kontrendike olduğu durumlarda cerrahi ligasyon yapıldı.

Klinik ve laboratuvar bilgileri hastaların dosyalarından toplandı. Gebelik haftası, doğum ağırlığı, doğum şekli, cinsiyeti, beşinci dakika Apgar skoru, doğumdan en az 24 saat kadar önce almış olduğu betametazon dozu ve sayısı, erken membran rüptürü (24 saatten uzun)¹⁶; annede diyabet, hipertansiyon, preeklampsi varlığı; bebekteki RDS, NEK, KAH, 24 saatten daha uzun olan mekanik ventilasyon ihtiyacı, prematürel retinopatisi (ROP), intrakranial kanama ve idrar çıkışı kaydedildi. Serum BUN, kreatin ve sodyum düzeyleri, tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirildi. Serum kreatin düzeyinin 1 mg/dl üzerinde olması hiperkreatinemi, idrar çıkışının saatte 1 ml/kg veya daha az olması oligüri, serum sodyum düzeyinin

125 mEq/L'nin altında olması hipo-natremi, trombosit sayısının $100.000/mm^3$ ve altında olması trombositopeni olarak kabul edildi. Respiratuar distres sendromu geliştiren bebeklere mekanik ventilasyon ve intratrakeal surfaktan tedavisi uygulandı.

Kranial ultrasonografi tüm bebeklere tedavi öncesinde uygulandı, tedaviyi tamamladıktan sonra ve haftalık olarak tekrarlandı ve klinik olarak gerektikçe yeniden yapıldı. Bebeklerin intrakranial kanaması Papile ve arkadaşlarının¹⁷ yöntemine göre derecelendirildi. Buna göre; evre 1, subependimal kanama; evre 2, intraventriküler kanama (ventriküler dilatasyon olmaksızın); evre 3, ventriküler dilatasyonla birlikte intrakranial kanama; evre 4, intraparakranial yayılım gösteren intraventriküler kanamadır. Postkonsepsiyonel 36 haftalıkken halen oksijen bağımlılığı olan ve akciğer grafisinde radyolojik olarak kronik değişiklikler gösteren bebeklerde kronik akciğer hastalığı olduğu kabul edildi¹⁸. Radyolojik ve klinik olarak nekrotizan enterokolit bulguları ve komplikasyonları olan bebekler¹⁹ ve retinopati tanısı alan bebekler²⁰ kaydedildi.

Gruplar arasındaki farklılıklar için khi-kare ve Mann-Whitney-U testi kullanıldı ve p değerinin 0.05 altında bulunduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Klinik ve ekokardiyografik olarak PDA tanısı almış olan 63 hastadan altısı tedaviyi tamamlayamadan kaybedilmesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Kalan 57 hastanın sonuçları retrospektif olarak incelendi. Gebelik yaşları ortalama 30.6 ± 4.7 hafta ve doğum ağırlıkları 1696 ± 1063 gr olan hastaların 29'u erkek (%51) ve 28'i (%49) kızdı. Çalışmaya alınan 26 bebeğin (%45.6) annesi doğumdan 24 saat önceki dönemde steroid tedavisi almıştı. Üç bebeğin (%5.2) annesinde preeklampsi, altı bebeğin (%10.5) annesinde diyabet (dördü gestasyonel, ikisi tip I diyabet) ve 11 bebekte (%19.2) EMR vardı. Yoğun bakım ünitesindeki izlemleri sırasında 36 bebek (%63) 24 saatten fazla ventilatör tedavisi aldı ve bunların da 26'sına (%45.6) RDS tanısıyla surfaktan tedavisi verildi. 13 bebekte (%22.8) KAH ve sekiz bebekte (%14) de ROP tanısı kondu. Retinopati tanısı alan bebeklerin birinde evre I, dördünde tek taraflı evre II, ikisinde bilateral evre II ve birinde bilateral evre III ROP bulundu.

Patent duktus arteriozus tanısı alan hastalarda klinik olarak en sık görülen bulgu üfürümdü (48 hasta, %84.2). İkinci sırada takipne (dört hasta, %7) geliyordu. Diğer bulgular ise sırasıyla apne (üç hasta, %5.2) ve kalp yetmezliği (iki hasta, %3.5) idi.

İndometazin ve ibuprofen tedavisi verilen hastaların antenatal ve postnatal özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan 57 hastadan 46'sına (%80.7) indometazin, 11'ine (%19.3) ibuprofen tedavisi verilmişti. İndometazin verilen 46 hastanın 36'sında (%63), ibuprofen tedavisi verilen 11 hastanın dokuzunda (%82) PDA tamamen kapandı ($p>0.05$).

Doğum ağırlığı 1500 gr'dan daha az olan bebeklerde PDA kapanma oranı indometazin grubunda %75 (28 hastanın 21'inde), ibuprofen grubunda ise %77.7 (dokuz hastanın yedisinde) bulundu ($p>0.05$). Hastaların gebelik yaşlarına ve doğum ağırlıklarına göre indometazin ve ibuprofen tedavilerine verdikleri cevaplar Tablo II'de gösterilmiştir.

İndometazin verilen grupta PDA'nın tanı konma zamanı ortalama 4.4 ± 3.1 gün iken, ibuprofen verilen grupta 5.8 ± 4.6 gündü ve gruplar arasında PDA'nın tespit edilme zamanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Her iki grupta da indometazin ya da ibuprofen verilme zamanı ile tedaviye alınan cevap arasında da anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

İndometazin ve ibuprofen verilen gruplar arasında gebelik yaşı, doğum ağırlığı, ventilatör ve surfaktan tedavisi verilen ve antenatal steroid hikayesi olan bebek sıklığı açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Ancak kronik akciğer hastalığı ve ölüm sıklığı ibuprofen verilen grupta belirgin olarak yüksek bulundu ($p<0.05$).

İndometazin verilen grupta toplam dokuz hastaya (%19.5) cerrahi ligasyon uygulanırken, ibuprofen alan grupta iki hastaya (%18.2) ligasyon yapıldı ve ligasyona giden vakaların sıklığı açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Ortalama ligasyon yaşı 44.9 ± 33 gündü.

İbuprofen verilen gruptaki tedaviye cevapsız iki hastaya ikinci kür indometazin verildi. Ancak iki hastada da bu tedaviye cevap alınmadığı için cerrahi ligasyon yapıldı. İndometazin grubunda

Tablo I. İndometazin ve ibuprofen grubunun antenatal ve postnatal özellikleri

	İndometazin		İbuprofen		p
	n: 46	%	n: 11	%	
Neonatal faktörler					
Gebelik yaşı (hf)*	30.5 ± 3.6 (25-41)		29 ± 3.5 (24-34)		>0.05
Doğum ağırlığı (gr)*	1601 ± 880 (690-4100)		1120 ± 427 (670-1850)		>0.05
Cinsiyet (Erkek)	22	48	7	64	>0.05
Doğum şekli (Sezaryen)	34	74	7	64	>0.05
Ventilatör tedavisi yapılan	28	61	8	72	>0.05
Antenatal steroid	20	43	6	54.5	>0.05
Respiratuar distres sendromu	21	46	5	45.5	>0.05
Kronik akciğer hastalığı	9	19.5	4	36.5	<0.05
Retinopati	6	13	2	18.5	>0.05
Ölüm	8	17	5	45.5	<0.05
Maternal faktörler					
Preeklampsi	3	6.5	-	-	
Hipertansiyon	1	2	-	-	
Diyabet	5	11	1	9	
Erken membran rüptürü	10	22	1	9	
Yan etkiler					
Nekrotizan enterokolit	8	17.3	2	18.1	>0.05
İntrakranial kanama	6	13	5	45.5	<0.05
Renal etki	6	13	1	9	>0.05
Hiponatremi	6	13	-	-	
Trombositopeni	2	4.3	-	-	
PDA sonuçları					
Tanı zamanı (gün)	4.4 ± 3.1 (2-14)		5.8 ± 4.6 (2-14)		>0.05
Kapanan	36	78	9	82	>0.05
Açık	10	22	2	18	
Yeniden açılma	3	6.5	-	-	
Ligasyona giden	9	19.5	2	18.1	>0.05

* Ortalama ± SD (sınırlar)

Tablo II. Grupların gebelik yaşına ve doğum ağırlığına göre tedavilere verdikleri cevaplar

	İndometazin (n= 46)	İbuprofen (n= 11)
Doğum ağırlığı (gr)*		
<1000	11 / 14 (78.5)	4 / 6 (66.6)
1000-1499	10 / 14 (71.4)	3 / 3 (100)
1500-2500	9 / 10 (90)	2 / 2 (100)
>2500	6 / 8 (75)	- / -
Gebelik yaşı (hafta)*		
<28	8 / 13 (61.5)	4 / 4 (100)
28-31	13 / 16 (81)	2 / 3 (66.6)
32-36	10 / 10 (100)	3 / 4 (75)
>=37	5 / 7 (6.6)	- / -

* Kapanan / toplam sayı (%)

ise PDA'sı kapanmayan iki hastaya ikinci kür indometazin tedavisi verildi. Ancak bu tedavi sonrası biri kapanırken diğeri cerrahi ligasyona gitti. PDA'sı kapanmayan bir bebek ise ilk kür indometazin tedavisi sonrasında intestinal perforasyon gelişerek kaybedildi. Diğer yedi bebeğe çeşitli nedenlerle ikinci doz tedavi verilemedi ve ligasyon yapıldı.

Yeniden açılma ibuprofen grubunda görülmezken, indometazin grubunda üç hasta ilk kür tedavi sonrasında kapandı ancak yeniden açıldı. Bu üç hastaya da ikinci kür indometazin tedavisi verildi. İki hastada tedaviye cevap alındı, birine cerrahi ligasyon yapıldı.

İndometazin ya da ibuprofen tedavileri sonucunda gelişen yan etkiler değerlendirildiğinde; indometazin verilen grupta hiponatremi altı hastada (%13), trombositopeni iki hastada (%4.3), oligüri iki hastada (%4.3) ve hiperkreatininemi dört hastada (%8.7) gelişti. Fakat bu bulguların hepsi tedavi sonunda en geç üç gün içinde düzeldi. Nekrotizan enterokolit sekiz hastada (%17.3) ve intrakranial kanama altı hastada (%13) gelişti. İntrakranial kanama gelişen hastaların üçünde evre I, ikisinde evre II ve birinde evre IV intrakranial kanama gelişti. İbuprofen verilen grupta trombositopeni ve hiponatremiye rastlanmazken, intrakranial kanama beş hastada (%45.5), NEK iki hastada (%18) ve oligüri bir hastada (%9) görüldü. İbuprofen verilen grupta üç hastada evre I, iki hastada evre III intrakranial kanama tesbit edildi. Renal etkiler ve NEK görülme sıklığı açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$), ancak intrakranial kanama ibuprofen verilen grupta daha sık görüldü ($p<0.05$).

Tartışma

Çalışmamızın bulguları, oral yolla verilen ibuprofen tedavisinin PDA'yı kapatmada, intravenöz yoldan verilen indometazin tedavisi kadar etkili olduğunu göstermektedir. Literatürde intravenöz ibuprofen ve indometazin tedavilerinin karşılaştırıldığı birkaç büyük çalışma vardır. Ancak ülkemizde ibufenin intravenöz formu bulunmamaktadır, buna karşılık oral formu antipiretik olarak kullanılmaktadır. Bizim bilgilerimize göre literatürde oral ibuprofen tedavisini, intravenöz indometazin tedavisi ile karşılaştıran tek bir çalışmaya rastlanmıştır¹⁵. Bu çalışmada üç gün süreyle 10

mg/kg/doz şeklinde verilen ibuprofen tedavisinin prematüre bebeklerde (<34 hafta) semptomatik PDA'ı tedavi etmede indometazin kadar etkili olup olmadığı araştırılmış ve ibuprofen verilen grupta PDA kapanma oranı %78, indometazin verilen grupta ise %89 bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda bizim çalışmamıza benzer şekilde oral ibuprofen tedavisinin intravenöz indometazin kadar etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca bu çalışmada renal yan etkiler açısından her iki tedavi arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. İbuprofen grubunda idrar çıkışının biraz daha iyi olduğu dikkati çekmiştir. Benzer şekilde KAH, NEK, intrakranial kanama ve ölüm açısından da farklılık bulunamamıştır¹⁵.

Ülkemizden yapılan ve oral ibuprofen ile oral indometazin tedavilerini karşılaştıran bir çalışmada ise, PDA kapanma oranı indometazin grubunda %72, ibuprofen grubunda %82 bulunmuş ve ibufen verilen gruptaki hastaların idrar çıkışının daha iyi olduğu saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda da prematüre bebeklerde PDA'un kapatılmasında enteral ibuprofenin indometazin kadar etkili olduğu ve böbreğe olan yan etkisinin çok daha az olduğu gözlenmiştir²¹.

Bizim çalışmamızda da muhtemelen ibuprofen grubundaki vaka sayısının azlığı nedeniyle her iki grup arasında renal yan etkiler ve NEK görülme sıklığı açısından anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Ayrıca her iki grup arasında ventilatör tedavisi alan, surfaktan tedavisi verilen ve antenatal steroid hikayesi bulunan bebeklerin sıklığı açısından fark olmamakla birlikte, KAH, intrakranial kanama ve mortalite oranı ibuprofen verilen grupta fazla görülmüştür. İbuprofen grubunda mortalite ve morbidite oranının fazla görülmesinin nedeni, ibuprofen tedavisinin genel olarak genel durumu bozuk olan ve indometazinin yan etkilerinden korkulan bebeklerde tercih edilmesi olabilir. Benzer şekilde NEK ve renal yan etkiler açısından fark olmayışının nedeni de, ibuprofen tedavisinin daha çok genel durumu kötü olan hastalara verilmesi olabilir. Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle bu grupların randomizasyonu yapılamamıştır.

Çok düşük doğum ağırlıklı bebekler (<1500 gr) arasında, intravenöz ibuprofen tedavisinin etkinliğini belirlemek amacıyla yapılmış bir çalışmada PDA kapanma oranı %63 bulunmuştur. Aynı çalışmada renal fonksiyonlar açısından

özellikle de serum kreatinini, kreatin klerensi ve idrar çıkışı açısından da ibuprofenin olumsuz etkisi görülmemiştir²². Bizim çalışmamızda ise çok düşük doğum ağırlıklı bebekler arasında oral ibuprofen tedavisinin PDA'ı kapatmadaki etkinliği %78 bulunmuştur.

Ülkemizden yapılan bir başka çalışmada, oral ya da intravenöz yolla indometazin tedavisi verilen 26 bebek arasında PDA kapanma oranı %80.8 (21 vaka) olarak bulunmuştur ve indometazin tedavisine ait hiçbir yan etki görülmemiştir. Ancak bu çalışmada vakaların sadece ikisi intravenöz yolla indometazin tedavisi almış olduğu için, sonuçların daha çok oral indometazin tedavisinin etkinliğini yansıttığı, fakat bu sonuçların da geniş vaka serileri ile desteklenmesi gerektiği vurgulanmıştır²³.

İntravenöz yoldan verilen indometazin ve ibuprofen tedavisinin PDA kapatmadaki başarısını karşılaştıran başka çalışmada gebelik yaşı 34 hafta altında olan bebekler arasında indometazin ile ligasyona gitme %15, ibuprofen ile %12 olarak saptanmıştır. Ortalama ligasyon yaşı da 13.4 gün olarak tesbit edilmiştir. Bu çalışmada 28 hafta altında ilaca yanıt daha az iken, 28-34 hafta arasında yanıt daha iyi bulunmuştur. Ayrıca indometazin ve ibuprofen verilen bebekler arasında intrakranial kanama, periventriküler lökomalazi, NEK ve barsak perforasyonu açısından fark bulunamamıştır²⁴.

Bizim çalışmamızda indometazin alan grupta ligasyon oranı %19.5 iken, ibuprofen alan grupta %18.5'dur. Ortalama ligasyon yaşı da 44.9 gündür. Ligasyona giden vakalarımız yukarıda belirtilen çalışmaya göre biraz yüksek gibi görünse de iki grup arasında fark yoktur. Çalışmamızda gebelik yaşı arttıkça tedaviye olan cevapta da bir değişiklik olmamıştır.

Sonuç olarak bu çalışmada PDA'yı kapatmak için verilen oral ibuprofen tedavisinin, intravenöz indometazin tedavisi kadar etkili olduğu saptanmıştır. Fakat çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması ve vaka sayısının azlığı sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Bununla birlikte ibuprofenin intravenöz şeklinin bulunmadığı ülkemizde, özellikle de genel durumu kötü ve indometazin verilme kontrendikasyonunun olduğu hastalarda PDA'yı kapatmak için oral ibuprofen tedavisi tercih edilecek bir seçim olabilir.

KAYNAKLAR

1. Hammeram C. Patent ductus arteriosus. Clin Perinatol 1995; 22: 457-477.
2. Evans NJ, Archer LNJ. Doppler assessment of pulmonary artery pressure and extrapulmonary shunting in the acute phase of hyaline membrane disease. Arch Dis Child 1991; 66: 6-11.
3. Evans N. Diagnosis of patent ductus arteriosus in the preterm newborn. Arch Dis Child 1993; 68: 58-61.
4. Nelson RJ, Thibeault DW, Emmanouilides GC, Lippman M. Improving the results of ligation of patent ductus arteriosus in small preterm infants. J Thorac Cardiovasc Surg 1976; 71: 169-178.
5. 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.
6. Cotton RB, Stahlman MT, Bender HW, Graham TP, Catterton WZ, Kovar I. Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. J Pediatr 1978; 93: 647-651.
7. Merritt AT, Harris P, Roghmann K, et al. Early closure of the patent ductus arteriosus in very low-birth-weight infants: a controlled trial. J Pediatr 1981; 99: 281-286.
8. Mahony L, Carnero V, Brett C, Heymann MA, Clyman RI. Prophylactic indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in very low-birth-weight infants. N Engl J Med 1982; 306: 506-510.
9. 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.
10. Mahony L, Caldwell RL, Girod DA, et al. Indomethacin therapy on the first day of life in infants with very low birth weight. J Pediatr 1985; 106: 801-806.
11. Patel J, Marks KA, Roberts I, Azzopardi D, Edwards AD. Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. Lancet 1995; 346: 255.
12. Patel J, Marks KA, 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: 36-42.
13. Quinn D, Cooper B, Clyman RI. Factors associated with permanent closure of the ductus arteriosus: a role for prolonged indomethacin therapy. Pediatrics 2002; 110: 1-6 (e).
14. Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. J Pediatr 2001; 138: 205-211.
15. Supapannachart S, Limrungsikul A, Khowsathit P. Oral ibuprofen and indomethacin for treatment of patent ductus arteriosus in premature infants: a randomized trial at Ramathibodi Hospital (Abstract). J Med Assoc Thai 2002; 85 (Suppl) 4: 1252.

16. Oran O, Erdem G, Tekinalp G, Yurdakök M, Yiğit Ş. Yenidoğan Bakımında Hacettepe Uygulamaları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001: 46-61.
17. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1500 gm. *J Pediatr* 1978; 92: 529-534.
18. Hansen T, Corbet A. Chronic lung disease. In: Taeusch HW, Ballard RA (ed). *Avery's Diseases of the Newborn* (7th ed). Philadelphia: WB Saunders, 1998: 634-647.
19. Walsch MC, Klegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Ped Clin North Am* 1986; 33: 179-201.
20. Multicenter Trial of Cryotherapy: An international classification of retinopathy of prematurity. The Committee for the classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1130-1134.
21. Akısı M, Özyürek AR, Dorak C, Parlar A, Kültürsay N. Prematüre bebeklerde patent duktus arteriozusun tedavisinde enteral ibuprofen ve indometazin. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2001; 44: 56-60.
22. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000; 343: 674-681.
23. Satar M, Narlı N, Özbarlas N, Atıcı A, Küçükosmanoğlu O. Yenidoğan bebeklerde patent duktus arteriozus ve indometazin tedavisinin değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1998; 41: 327-333.
24. Lago B, Bettiol T, Salvadori S, et al. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomised controlled trial. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 202-207.