

## Preterm Bebeklerde Patent Duktus Arteriozus Tedavisinde Oral İbuprofenin

### Etkinliğinin ve Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi

Mehmet Kervancıoğlu\*, Celal Devecioğlu\*, Orhan Köksal\*

#### ÖZET

*Preterm yenidoğanlarda patent duktus arteriozusun (PDA) ilaçla kapatılmasında etkinliği kanıtlanmış olan indometasinin yan etkilerinin fazla olması nedeniyle, son yıllarda ibuprofen ile ilgili çalışmalar yapılmakta, sonuçlarının iyi, yan etkilerinin daha az olduğu bildirilmektedir. Dicle Üniversitesi Yenidoğan Servisi'ne Nisan-Aralık 2004 tarihleri arasında yatırılan 164 preterm yenidoğanda ekokardiyografik inceleme ile prospektif olarak PDA sıklığı ve önemli şanti olanlarda oral ibuprofenin kapanma üzerine etkinliği ve yan etkileri araştırıldı. Doğum sonrası üçüncü gününde duktusundan hala önemli sol-sağ şanti olan hastalardan kontrendikasyonu olmayanlara 10 mg/kg/gün dozda oral ibuprofen verildi. Günlük ekokardiyografi kontrollerinde ilk doz ile kapanma sağlanamayan hastalarda, 24 saat sonra 5 mg/kg/gün ikinci doz ve bununla da kapanmayanlarda 5 mg/kg/gün üçüncü doz verildi. İbuprofen verilen 27 hastanın 24'ünde (%88.8) duktus ortalama 1.7±0.9 (1-4) günde kapandı. İlaça bağlı, hiponatremi, hiperkreatininemi, trombositopeni, nekrotizan enterokolit gibi komplikasyonlar görülmezken bir hastada tedaviden iki gün sonra intrakraniyal kanama saptandı. Sonuç olarak, oral ibuprofen tedavisinin preterm yenidoğanlardaki PDA'ların ilaçla kapatılmasında güvenle kullanılacak etkili bir uygulama olduğu söylenebilir.*

*Anahtar Kelimeler: Patent Duktus Arteriozus, Preterm, İbuprofen*

### *Evaluation of the Efficacy and Safety of Oral İbuprofen in the Treatment of Patent Ductus Arteriosus*

#### SUMMARY

*Since indomethacin has many side effects, ibuprofen has been started to be used with beneficial results and less side effects for the closure of patent ductus arteriosus (PDA) in recent years. The frequency of PDA, and the effects and side effects of oral ibuprofen were investigated by echocardiographic evaluation, in 164 preterm neonates in Neonatology Unit of Dicle University, between April and December 2004. Oral ibuprofen was given at 10 mg/kg/day dose to infants who had significant left-right shunt on the third day of birth but those who had contraindication for ibuprofen were excluded. By daily echocardiographic evaluations in those without closure after the first dose, a second and third dose of 5 mg/kg/day were given if necessary. Ductus closure has ocured in 24 of 27 (88.8%) patients, at a mean period of 1.7±0.9 (1-4) days. Complications like hyponatremia, hypercreatininemia, thrombocytopenia, and necrotizing enterocolitis were not seen. Only in one patient intracranial hemorrhage was ocured two days after the treatment. In conclusion, treatment with oral ibuprofen is an effective and safe treatment method for the closure of the PDA in preterm infants.*

*Key Words: Patent Ductus Arteriosus, Preterm, Ibuprofen*

\* Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.



## GİRİŞ

Patent duktus arteriozus (PDA), preterm yenidoğanlarda sıklıkla karşılaşılan, morbidite ve mortalite üzerine olumsuz katkıları olan bir kardiyak patolojidir. Bu hastalarda duktusun farmakolojik yada cerrahi yolla kapatılmasının morbiditeyi önemli ölçüde azalttığı bilinmektedir (1-3). Özellikle semptomatik PDA'ların ilaçla kapatılmasında indometazin 1976'dan beri kullanılmakta olup bu konudaki etkinliği kanıtlanmıştır (4,5). İndometazinin renal, gastrointestinal, serebral perfüzyonda yaptığı değişikliklerden kaynaklanan yan etkilerinin fazla olması nedeniyle, son yıllarda aynı amaçla bazı merkezlerde ibuprofen ile çalışmalar yapılmakta, sonuçlarının iyi, yan etkilerinin daha az olduğu bildirilmektedir (3,4,6-9). İndometazin ve ibuprofen, bu farmakolojik etkilerini siklooksijenazı inhibe etmek yoluyla duktusun açık kalmasını sağlayan PGE2'nin sentezini engelleyerek göstermektedir (4,9,10).

Bu çalışmanın amacı, preterm yenidoğanlarda ekokardiyografik inceleme ile PDA sıklığını, PDA'sı olanlarda spontan kapanma oranını ve süresini, spontan kapanmayan ve önemli şanti olanlarda oral ibuprofenin kapanma üzerine etkinliğini ve yan etkilerini araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Servisi'ne Nisan-Aralık 2004 tarihleri arasında yatırılan gebelik yaşı 34 hafta ve altında olan yüzaltmışdört preterm yenidoğan çalışmaya dahil edildi. Bu hastalarda yatırıldıktan sonraki ilk iki gün içerisinde ekokardiyografik inceleme ile PDA araştırıldı. Patent duktus arteriozus saptanan hastalarda günlük ekokardiyografik incelemelerle, duktusun durumu, soldan sağa şant oranı ve spontan kapananlarda kapanma süreleri izlendi. Doğum sonrası üçüncü gününde hala PDA'sından önemli sol-sağ şanti olan hastalardan, trombositopeni, intrakraniyal kanama, nekrotizan enterokolit (NEK), sepsis, böbrek yetmezliği, elektrolit dengesizliği ve kompleks kardiyak anomalisi olmayanlara 10 mg/kg/gün dozda oral ibuprofen verildi. Günlük ekokardiyografi kontrollerinde ilk doz ile kapanma sağlanmayan hastalarda, ilk dozdan 24 saat sonra 5 mg/kg/gün ikinci doz ve bununla da kapanma-

yanlarda 5 mg/kg/gün üçüncü doz verilerek bir gün sonra ekokardiyografi ile incelendi. İbuprofen verilen hastalar, renal, gastrointestinal ve serebral yan etkiler yönünden takip edildi. Duktusu kapananlarda iki gün ve bir hafta sonra ekokardiyografik inceleme ile PDA'nın yeniden açılıp açılmadığı kontrol edildi. Ekokardiyografik incelemeler Hawlett-Packard Sonos 1000 cihazı ile yapıldı. İstatistik değerlendirmelerde Ki-kare, Student-t ve Wilcoxon testleri kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Hastaların 65'i (%39.6) kız, 99'u (%60.4) erkek olup, gebelik yaşları ortalaması 31.1±2.3 (24-34) hafta, vücut ağırlıkları 1783±430 (700-3200) gr idi. PDA, hastaların 67'sinde (%40.9) saptanmış olup, bunların 27'si (%40.3) kız, 40'ı (%59.7) erkek idi. Gebelik yaşları ortalaması 30.9±2.7 (24-34) hafta, vücut ağırlıkları ise 1756±471 (700-3000) gr bulundu. PDA saptanan ve saptanmayan preterm bebekler arasında istatistiksel olarak cinsiyet (p>0.05), gebelik yaşları (p>0.05) ve vücut ağırlıkları (p>0.05) açısından anlamlı fark yoktu. PDA saptanan 67 hastadan 26'sında ortalama 4.2±2.5 (1-10) günde spontan kapanma görüldü. Spontan kapanma görülmeyen hastalardan 10'unda duktus hemodinamik önemi olmayacak ölçüde küçük olduğundan, ikisinde cerrahi işlem gerektirecek ek kardiyak anomalilerin bulunması nedeniyle ibuprofen tedavisi verilmemiştir. İki hasta ise ilk iki gün içerisinde henüz ilaç başlanmadan prematüreliliğin diğer komplikasyonları nedeniyle kaybedilmiştir.

İbuprofen verilen 27 hastanın 24'ünde (%88.8) duktus ortalama 1.7±0.9 (1-4) günde başarıyla kapandı. Kapanma 17 (%63.0) hastada 10 mg/kg'lık tek dozla, dört (%14.8) hastada 10 ve 5 mg/kg'lık iki dozla, üç (%11.1) hastada, 10, 5 ve 5 mg/kg'lık üç dozla, bir (%3.7) hastada ise 10, 5, 5, 10 mg/kg'lık dört dozla sağlandı. İbuprofen başlanan üç (%11.1) hasta ise, tedavinin ilk gününde henüz ibuprofene yanıt değerlendirilemeden RDS'ye

bağlı solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Duktusu kapanan hastaların bir hafta sonraki kontrollerinde yeniden açılma görülmedi. 10mg/kg'lık tek dozla duktusu kapan hastalardan birinde (%3.7) ibuprofen verildikten iki gün sonra intrakraniyal kanama saptandı. Tedavi sonrasında NEK gelişen hasta olmadı. Hastaların tedavi öncesi ortalama trombosit sayısı  $314.000 \pm 93.000$  ( $224.000-486.000$ ) /mm<sup>3</sup> idi. Tedavi sonrası periferik yaymayla yapılan incelemelerde tüm hastalarda trombositler yeterli kümeli saptandı. Hastaların sodyum düzeyleri ortalaması tedavi öncesinde  $134.6 \pm 3.9$  (130-142) mEq/L, sonrasında  $136.9 \pm 4.4$  (130-146) mEq/L bulunurken tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Hastaların kreatinin düzeyleri ortalaması tedavi öncesinde  $0.8 \pm 0.3$  (0.4-1.2) mg/dl, sonrasında  $0.8 \pm 0.3$  (0.4-1.3) mg/dl bulunurken tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

### TARTIŞMA

Duktus arteriozus miyadında doğan sağlıklı bebeklerin büyük çoğunluğunda hayatın ilk dört günü içerisinde spontan kapanır. Preterm yenidoğanlarda ise duktusun kapanması gecikebilir (6,12). PDA aracılığı ile oluşan sol-sağ şantın pulmoner, serebral, renal ve gastrointestinal sorunlara yol açabileceği bilinmekte ve PDA'lı hastaların henüz önemli miktarda sol-sağ şant gelişmeden tedavi edilmesi gerektiği bazı araştırmacılar tarafından bildirilmektedir (6,13,14).

İndometazin ile yapılmış çalışmalar, preterm yenidoğanlarda PDA'nın medikal tedavi ile başarıyla kapatılabileceğini ve cerrahi gerekliliğini önemli ölçüde azaltacağını göstermiş olmakla birlikte, bu çalışmalarda indometazinin oligüri, anüri ve geçici akut böbrek yetmezliği gibi renal ve önemli serebral vazokonstriksiyon, serebral perfüzyon değişiklikleri gibi ciddi serebral yan etkileri olabileceği gösterilmiştir (6, 15-18).

İndometazinin preterm yenidoğanlardaki PDA'ların kapatılmasındaki başarısı görüldükten sonra ibuprofen ile de benzer çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. İntravenöz ibuprofenin de preterm yenidoğanlarda PDA'nın kütatif

tedavisinde ve profilaksisinde indometazin kadar etkili olduğu, ayrıca renal yan etkilerinin önemli derecede az olduğu, hatta bu hastalarda görülme eğilimi fazla olan serebral intraventricüler kanama insidansını da azalttığı bildirilmektedir (3,9, 19-22).

2003'de yapılan bir çalışmada gebelik yaşı otuzbeş haftanın altında olan ve doğum sonrası ilk 10 gün içinde, semptomatik PDA'sı bulunan yenidoğanlarda intravenöz indometazin ve oral ibuprofenin etkinlikleri ve yan etkileri karşılaştırılmış, PDA'nın kapanması üzerindeki etkinliklerinin benzer olduğu, indometazin alan grupta görülen nekrotizan enterokolit ve renal toksisite riskinin ibuprofen ile çok azaldığı saptanmıştır (7). Yine 2003'de yayınlanan başka bir çalışmada preterm yenidoğanlardaki semptomatik PDA'ların kapatılmasında ibuprofenin %84.4, indometazinin %80.6 oranında başarılı olduğu, ibuprofen kullanılan hastalarda indometazin kullanılanlara göre kreatinin klirensinin ve idrar çıkışının daha fazla, serum kreatinin ve BUN değerlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (4).

Fransa'da çok merkezli yapılan ve 2004'de yayınlanan bir çalışmada, gebelik yaşı 24 haftanın altında olan preterm yenidoğanlarda doğumdan sonraki ilk 6 saat içerisinde profilaktik amaçlı 10 mg/kg dozda intravenöz ibuprofen başlanmış, ilk dozdan 24 ve 48 saat sonra da ikinci ve üçüncü dozlar 5 mg/kg'dan uygulanmış. Aynı çalışmada profilaktik tedavi sonrası duktusu hala açık kalan olgularda, doğum sonrası 3. ve 8. günler arasında, aynı dozlarda yine üç günlük kütatif tedavi uygulanmış ve sonuçlarının başarılı olduğu belirtilmiştir (6).

İsrail'de 2003'de yapılan bir çalışmada respiratuar distres sendromu olan PDA'lı preterm bebeklerde oral ibuprofen verilmiş, bir olgu dışında tüm hastalarda duktusun kapandığı (%95.5) görülmüştür. Duktusu kapanmayan olguda ise şant klinik önemi olmayacak miktarda kalmış, hiçbir hastada cerrahi ligasyon gerekliliği olmadığı bildirilmiştir. Bizim serimizde de henüz tedavi ve değerlendirmeleri tamamlanmadan kaybedilen üç hasta değerlendirme dışı bırakılırsa, oral ibuprofen ile hastaların tümünde duktusun kapandığı söylenebilir. Değerlendirmesi tamamlanamayan üç hastada



da duktus kapanmamış gibi kabul edilse dahi başarı oranı %88.8 gibi yüksek bir değer çıkmaktadır. Aynı çalışmada hastaların %64'ünde 10 mg/kg'lık tek doz, %23'ünde 10 ve 5 mg/kg'lık iki doz, %9'unda 10, 5 ve 5 mg/kg'lık üç doz ibuprofen ile kapanma sağlanmış olup, bu oranlar da bizim çalışmamızdaki oranlarla benzerlik göstermektedir. Yine aynı çalışmada bizim çalışmamızda da olduğu gibi, ibuprofen tedavisi öncesi ve sonrası hastaların serum kreatinin düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır (8).

Sonuç olarak, henüz olgu sayımız az olmakla birlikte, son dönemlerdeki literatür verileri de göz önüne alındığında oral ibuprofen tedavisinin preterm yenidoğanlardaki PDA'ların ilaçla kapatılmasında güvenle kullanılabilir, yan etkileri az, etkili bir uygulama olduğu düşünülmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Cotton RB, Stahlman MT, Bender HW, Graham et al. Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. *J Pediatr*, 1978; 93: 647-651.

2. 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.

3. Akısü 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.

4. Su PH, Chen JY, Su CM, et al. Comparison of ibuprofen and indometacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatr Intern*, 2003; 45: 665-670.

5. 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.

6. Gregoire N, Gualano V, Geneteau A, et al. Population pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers in very premature neonates. *J Clin Pharmacol*, 2004; 44: 1114-1124.

7. Chotigeat U, Jirapapa K, Layangkool T. A comparison of oral ibuprofen and intravenous indometacin for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Med Assoc Thai*, 2003; 86 Suppl 3: 563-569.

8. Heyman E, Morag I, Batash D, et al. Closure of patent ductus arteriosus with oral ibuprofen suspension in premature newborns: a plot study. *Pediatrics*, 2003; 112: 354-358.

9. Tekşam Ö, Yiğit Ş, Karagöz T, ve ark. Yenidoğan bebeklerde patent duktus arteriozusun tedavisinde oral ibuprofen ve intravenöz indometazin: bir retrospektif çalışma. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2004; 47: 96-102.

10. Barst RJ, Gersony WM. The pharmacological treatment of patent ductus arteriosus: a review of the evidence. *Drugs*, 1989; 38: 249-266.

11. 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.

12. Reller MD, Lorenz JM, Kotagal UR, Meyer RA, Kaplan S. Hemodynamically significant PDA: an echocardiographic and clinical assessment of incidence, natural history and outcome in very low birth weight infants maintained in negative fluid balance. *Pediatr Cardiol*, 1985; 6: 17-23.

13. Gersony WM, Peckham GJ, Ellison CR, 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.

14. 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: 801-805.

15. Speziale MV, Allen RG, Henderson CR, Barrington KJ, Finer NN. Effects of ibuprofen and indomethacin on the regional circulation in newborn piglets. *Biol Neonate*, 1999; 76: 242-252.

16. Fowlie P. Prophylactic intravenous indomethacin in very low birth weight infants systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Childhood*, 1996; 74: F81-F87.



17. Chemtob S, Beharry K, Barna T, Varma DR, Aranda JV. Differences in the effects in newborn piglet of various nonsteroidal antiinflammatory drugs on cerebral blood flow but not on cerebrovascular prostaglandins. *Pediatr Res*, 1991; 30:106-111.

18. Ment LR, Duncan CC, Ehrenkranz RA, et al. Randomised low dose indomethacin trial for prevention of intraventricular haemorrhage in very low birth weight neonates. *J Pediatr*, 1988; 112: 948-955.

19. De Carolis MP, Romagnoli C, Polimeni V, et al. Prophylactic ibuprofen therapy of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Eur J Pediatr*, 2000; 159: 364-368.

20. Varvarigou N, Bardin C, Beharry K, et al. Early ibuprofen administration to prevent patent ductus arteriosus in premature newborn infants. *JAMA*, 1996; 275(N7): 539-544.

21. Lago P, 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.

22. VanOvermeire B, Follens I, Hartmann S, Creten WL, Van Acker KJ. Treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen. *Arch Dis Child*, 1997; 76: 179-184.

#### **Yazışma Adresi**

Mehmet KERVANCIOĞLU  
Dicle Üniv. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. A.D.  
E-mail: mkervanc@dicle.edu.tr

