



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.
2026; 40 (3): 206 - 214
http://www.fusabil.org

Prematüre Bebeklerde Patent Duktus Arteriyozusun Kapatma Tedavisi İçin Kullanılan Parasetamol ve İbuprofenin Etkinliğinin Karşılaştırılması

Necati YÜKSEL ^{1, a}
Meki BİLİCİ ^{1, b}
Sabahattin ERTUĞRUL ^{3, c}
Alper AKIN ^{4, d}
Mehmet TÜRE ^{4, e}
Hasan BALIK ^{5, f}

¹Fethi Sekin Şehir Hastanesi,
Pediatri Kliniği,
Elazığ, TÜRKİYE

²İstinye Üniversitesi Hastanesi,
Pediatrik Kardiyoloji Kliniği,
İstanbul, TÜRKİYE

³Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Yenidoğan Anabilim Dalı,
Diyarbakır, TÜRKİYE

⁴Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Pediatrik Kardiyoloji Anabilim Dalı,
Diyarbakır, TÜRKİYE

⁵Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Pediatrik Kardiyoloji Kliniği,
Diyarbakır, TÜRKİYE

^a ORCID: 0009-0007-3991-8467

^b ORCID: 0000-0001-8316-7102

^c ORCID: 0000-0003-0903-6520

^d ORCID: 0000-0003-1587-9559

^e ORCID: 0000-0001-8780-8122

^f ORCID: 0000-0002-3373-1585

Geliş Tarihi : 08.07.2025
Kabul Tarihi : 06.05.2026

Yazışma Adresi

Necati YÜKSEL
Fethi Sekin Şehir Hastanesi,
Pediatri Kliniği,
Elazığ - TÜRKİYE

dr-necati@hotmail.com

Prematüre bebeklerde doğumsal kalp hastalıkları içinde de en fazla Patent Duktus Arteriozus (PDA) görülmektedir. Biz bu çalışmada PDA'nın medikal kapatılması için kullanılan parasetamol ve ibuprofenin etkinliğini ve güvenliğini karşılaştırmayı amaçladık.

Bu çalışmada 1 Ocak 2014 ile 30 Haziran 2017 tarihleri arasında yenidoğan servisinde yatan ve PDA'nın medikal olarak kapatılması amacıyla parasetamol veya ibuprofen tedavisi alan prematüre bebeklerin, tedaviye verdikleri yanıtlar, tedavinin yan etkileri, PDA'nın kapanması ile biyokimya ve tam kan parametrelerinin olası ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmaya tedaviden önce ekokardiografide geniş PDA saptanmış olan 31'i kız, 32'si erkek olmak üzere toplam 63 prematüre bebek alındı. Parasetamol uygulanan hastaların %81.2'sinde klinik yanıt alınmıştır. İbuprofen uygulanan hastaların ise %77.4'ünde klinik yanıt alınmıştır. Hastaların prematür retinopatisi, bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterekolit, intraventriküler kanama, sepsis, hiperbilirubinemi, renal patoloji tanısı almasında uygulanan tedaviye göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Oligüri, kan üre ve kreatinin değerlerinde yükselme, karaciğer enzimlerinde yükselme, trombositopeni gibi yan etkiler açısından iki tedavi protokolü arasında anlamlı farklılık görülmedi.

Çalışmamızda PDA'nın medikal kapatma tedavisinde parasetamolün ibuprofen kadar etkili olduğunu gözlemledik. Ayrıca PDA'nın kapanma, yeniden açılma ve cerrahi ligasyon ihtiyacı açısından her iki ilacın benzer olduğunu, komplikasyon ve yan etkileri açısından fark olmadığını gözlemledik.

Anahtar Kelimeler: Prematüre, patent duktus arteriyoz, kapatma tedavisi, parasetamol, ibuprofen

Comparison of the Efficacy of Paracetamol and Ibuprofen in the Medical Closure of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants

Patent Ductus Arteriosus (PDA) is the most common congenital heart disease in premature infants. In this study, we aimed to compare the efficacy and safety of paracetamol and ibuprofen used for medical closure of PDA.

In this study, we investigated the responses of premature infants hospitalized in the neonatal ward between January 1, 2014 and June 30, 2017 who received paracetamol or ibuprofen treatment for medical closure of PDA, the side effects of the treatment, and the possible relationship between closure of PDA and biochemistry and whole blood parameters.

A total of 63 premature infants, 31 girls and 32 boys, with large PDA on echocardiography before treatment were included in the study. Clinical response was obtained in 81.2% of patients treated with paracetamol. Clinical response was obtained in 77.4% of the patients treated with ibuprofen. There was no statistically significant difference in the diagnosis of retinopathy of prematurity, bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis, intraventricular hemorrhage, sepsis, hyperbilirubinemia and renal pathology according to the treatment ($p>0.05$). There was no significant difference between the two treatment protocols in terms of side effects such as oliguria, elevated blood urea and creatinine values, elevated liver enzymes and thrombocytopenia.

In our study, we observed that paracetamol was as effective as ibuprofen in the medical closure of PDA. We also observed that both drugs were similar in terms of closure, reopening and the need for surgical ligation of PDA, with no difference in complications and side effects.

Key Words: Prematurity, patent ductus arteriosus, closure therapy, paracetamol, ibuprofen

Giriş

Doğumsal kalp hastalıkları, konjenital malformasyonlar arasında en sık görülenler olup perinatal mortaliteye en çok neden olan doğumsal defekterdir (1). Türkiye de Sağlık Bakanlığı Bebek Ölüm Oranı 2012-2018 raporuna göre, konjenital anomaliler tüm bebek ölüm nedenleri arasında %25 ile ikinci sırada yer almaktadır ve konjenital kalp hastalığı en yaygın anomali olarak bildirilmiştir (2). Doğumsal kalp arasında özellikle preterm bebeklerde soldan sağa önemli şanta neden olan patent duktus arteriozus (PDA)'nın, artmış neonatal morbidite ve mortalite ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir (3).

Patent duktus arteriozusun klinik özellikleri, sol-sağ şantın derecesine ve hastadaki kardiyak ve pulmoner dirençlere bağlı olup geniş PDA varlığında pulmoner vasküler direnç sistemik vasküler dirençten düşük ise sistemik kan akımı pulmoner damarlara yönelir. Patent duktus arteriozuslu bebeklerde nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi, beslenme intoleransı, konjestif kalp yetersizliği, uzamış ventilatör bağımlılığı ve ventrikül içi kanama riskleri artmıştır. Hastanın tedavi edilmeden kaldığı süre ne kadar uzarsa, komplikasyonların gelişme olasılığı da o kadar artar. Preterm bebeklerde PDA'nın görülme sıklığı %20 ile %60 arasında değişmekte olup bu insidans gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır (4-6). Hemodinamik olarak anlamlı PDA saptanan term ve prematüre bebeklerde PDA'nın öncelikle medikal tedavi ile aksi takdirde transkateter veya cerrahi girişim ile kapatılması gerekmektedir. Bir PDA'nın klinik olarak anlamlı olması M-Mod Ekokardiyografi ile değerlendirilir. Eğer sol atriyum çapının (LA) aort kökü çapına (Ao) oranı 1.4'ten fazla ise hemodinamik olarak anlamlı PDA (HsPDA) anlamına gelir. Yine abdominal aortada diyastolde kan akışının tersine dönmesi ile ortaya çıkan önemli şant kanıtı da HsPDA'ya işaret etmektedir (7).

Patent duktus arteriozusun tıbbi tedasında iki siklooksijenaz inhibitörü (indometazin ve ibuprofen) PDA'nın medikal tedavisinde tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır (8, 9). Son yıllarda prostoglandin sentaz inhibitörü olan parasetamol özellikle geleneksel nonsteroidal antiinflatuar ilaçların kontrendike olduğu olgularda veya bu ilaçların PDA kapanmasını sağlamada başarısız olması gibi durumlarda PDA kapanmasında etkili olduğu gösterilmiştir (10, 11). Halen PDA'nın medikal tedavisi için etkin yol tartışılırken 2025 yılında Pakistan da prematüre yenidoğanlarda patent duktus arteriozusun kapatılmasında parasetamol ve ibuprofenin etkinliğini karşılaştırmak amacıyla çalışma yapılmıştır. Oral parasetamol ve oral ibuprofen tedavilerin etkinliği tedavi süresinin sonunda değerlendirilmiş ve neticede parasetamolün patent duktus arteriozus'u kapatmada ibuprofen'den daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (12).

Biz de bu çalışmada PDA tanılı prematüre bebeklerde hem IV hem oral verilen ibuprofen ve parasetamolün etkinliğinin yanı sıra yan etkisi ve bu hastaların laboratuvar değerleri ile klinik değişkenler arasındaki ilişkiyi inceledik.

Gereç ve Yöntem

Araştırma ve Yayın Etiği:

Bu çalışmada, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Servisi'nde 1 Ocak 2014 ve 30 Haziran 2017 tarihleri arasında yatırılarak izlenen PDA tanısı almış hastalar incelendi. Medikal tedavi verilmesi uygun görülen doğum haftası 37 hafta altında olan 63 bebeğin oral ibuprofen, oral parasetamol ve intravenöz parasetamol uygulanma sıklığı ve etkinliği retrospektif olarak incelendi.

Çalışmada 37 hafta ve üstünde doğan bebekler, tedavi sonrası kontrol EKG bakılmamış olan hastalar, eksik tedavi alan, kompleks kalp hastalığı olan, PDA kapatma tedavisinden önce herhangi bir nedenle parasetamol, ibuprofen veya herhangi bir COX inhibitörü uygulanan hastalar dahil edilmedi.

Klinik olarak üfürüm, hipotansiyon, solunum bozuklukları, sıçrayıcı nabız, hiperaktif prekordium varlığı; EKG'de sol atriyum/ aort kökü oranı >1.5 veya renkli doppler EKG'de duktal alanın en dar yerindeki çapının >1.5 mm olması durumunda PDA'nın hemodinamik olarak önemli olduğu kabul edildi. İbuprofenin ilk dozu 10 mg/kg oral olarak uygulanmıştır. Daha sonra 24 saat ara ile 5 mg/kg olmak üzere en az 3, en fazla 5 gün uygulanmıştır. Parasetamol ise 15 mg/kg/doz olarak 6 saatte bir olmak üzere en az 3, en fazla 5 gün uygulanmıştır. Medikal kapatma uygulanan hastanın klinik bulgularının düzelmesi ve EKO' da PDA'ya ait akımın kaybolduğu veya şantın minimal olduğu vakalarda tedavinin başarılı olduğu, klinik ve ekokardiyografide hemodinamik olarak önemli PDA bulgularının devam ettiği vakalarda tedavinin başarısız olduğu kabul edildi. İbuprofen veya parasetamol verilen hastalar hematolojik, renal, gastrointestinal ve serebral yan etkiler yönünden değerlendirildi. Serum BUN, kreatinin, sodyum düzeyleri ile trombosit sayıları tedavi öncesi ve sırasında yapılan tetkikler incelenerek değerlendirildi. Tedavi sürecinde serum kreatinin düzeyinin 1,6 mg/dl üzerinde olması, idrar çıkışının 0,5 ml/kg/saatten az olması, serum sodyum düzeyinin 125 mEq/L'den düşük ve trombosit sayısının 60,000 /mL³ altında olması yan etki olarak kabul edildi. Tüm bebeklerin tedavi öncesi ve sonrası IVK ve 29 periventriküler lökomalazi açısından çekilmiş olan kranial ultrasonografileri incelendi.

İstatistiksel Analiz: Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) yanı sıra normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov-Smirnov dağılım testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Exact test kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki grup durumunda, normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında bağımsız örnekler (independent samples) t-testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde ve $p < 0.01$ $p < 0.001$ ileri anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Patent duktus arteriozus nedeniyle medikal kapatma tedavisi uygulanan prematüre bebekler incelendiğinde; bebeklerin 31'inin kız (%49.2), 32'sinin erkek (%50.8) olduğu görüldü. Medikal kapatma tedavisi uygulanan bebeklerin 10'u (%15.9) çoğul gebelik sonrasında doğmuştur. Araştırmamızda yer alan yenidoğan bebeklerin klinik özellikleri Tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hemodinamik anlamlı PDA'yı değerlendirmede kullanılan eko kardiyografik parametreler

Parametre	Değişken	HAPDA'nın etkisi	Eşik değer
PDA' nın direkt değerlendirilmesi			
Büyüklik	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 hız oranı	Azalı	<0.5
Şant hacminin indirekt göstergeleri			
	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
Artmış pulmoner kan akımı	Sol ventrikül izovolumetrik gevşeme zamanı (msn)	Azalı	<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	Azalı	Küçük: Antegrad diastolik akım Orta: Diastolik akım yokluğu Büyük: Retrograd diastolik akım
	Sol ventrikül debisi: Superior vena kava akımı oranı	Artar	>4

(HAPDA: Hemodinamik Anlamlı PDA, SPA: Sol pulmoner arter)

Tablo 2. Medikal PDA kapatma tedavisi uygulanan prematüre bebeklerin özellikleri

		n	%
Cinsiyet	Kız	31	49.2
	Erkek	32	50.8
Çoğul Gebelik Durumu	Hayır	53	84.1
	Evet	10	15.9
Annede Uzamış EMR	Yok	55	87.3
	Var	8	12.7
Annede Preeklemsi	Yok	58	92.1
	Var	5	7.9
Annede Koryoamniyonit	Yok	59	93.7
	Var	4	6.3
Annede Diyabet	Yok	62	98.4
	Var	1	1.6
Doğum Salonunda Canlandırma	Yok	19	30.2
	Var	44	69.8
Doğum Salonunda Canlandırma Yöntemi	PBV	21	47.7
	Entübasyon	23	52.3
RDS Tanısı	Yok	2	3.2
	Var	61	96.8
Sürfaktan	Verilmemiş	8	12.7
	Verilmiş	55	87.3

Tablo 3. Medikal PDA kapatma tedavisi uygulanan prematüre bebeklere ilişkin doğum ve tedavi anı özellikleri

	Min.	Mak.	Ort±SS
Doğum Haftası	23	36	27.8±3.1
Doğum Kilosu (gr)	600	2.940	1178.4±499.1
PDA Tanısı Alındığındaki Ağırlığı (gr)	545	2750	1139.5±470.9
PDA Tanısı Alındığındaki Postnatal Yaşı (gün)	3	25	7.9±4.0

Medikal PDA kapatma tedavisi uygulanan yenidoğan bebeklerin doğum haftası ortalama 27.8±3.1 hafta, doğum kilosu ortalama 1178.4±499.1 gr olarak hesaplandı. İbuprofen ve parasetamol alan hastaların doğum haftası ve doğum kilosunun benzer olduğu görüldü ($p>0.05$) (Tablo 2).

Medikal PDA kapatma tedavisi uygulanan tüm bebeklerde tedaviden önce EKO ile geniş PDA saptanmıştır. Hastaların tamamında tedavi öncesi EKO'da LV fonksiyonu normal olarak saptanmıştır. Hastaların %12.6'sının tanı anında ek kardiak patolojisi (ASD, VSD) olduğu saptandı. Hastaların 5'inde PDA'ya ek olarak sadece ASD görülürken 3 hastada ASD ve VSD birlikte görüldü. Medikal PDA kapatma tedavisi uygulanan yenidoğan bebeklerin tanı anındaki EKO bulguları verilmiştir. Buna göre yenidoğan bebeklere EKO yapıma günü ortalama 6.5 gün olarak tespit edilmiştir. Yenidoğan bebeklerin tanı anı ortalama PDA çapı 2.4 mm; gradiyenti 29.7 mmHg; LA/Ao oranı 1.4 olarak hesaplanmıştır.

Medikal kapatma uygulanan bebeklerin 8'ine oral, 24'üne IV olmak üzere toplam 32 hastaya (%50.8) parasetamol uygulanmıştır, diğer 31 hastaya (%49.2) ise oral ibuprofen uygulandığı görülmüştür. Oral parasetamol uygulanan bebeklerin tamamında klinik yanıt alınmıştır. İntravenöz ve oral parasetamol uygulanan bebekler birlikte değerlendirildiğinde parasetamol uygulanan hastaların %81.2'sinde, ibuprofen uygulanan hastaların ise %77.4'ünde klinik yanıt alınmıştır. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak benzerdi. Diğer tüm değişkenler uygulanan tedavi yöntemine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak benzerdi ($p>0.05$). Hastaların tedavi sonrası LA/Ao oranı belirgin olarak düzelmiştir ($p<0.05$). İlk kürde verilen tedavi süresi oral-IV parasetamol tedavi yöntemi uygulanan hastalarda daha yüksektir. Diğer yandan tedavi sonrası LA/Ao oranı oral ibuprofen tedavi yöntemi uygulanan hastalarda daha yüksek saptanmıştır (Tablo 3).

IV parasetamol tedavisi ve oral ibuprofen tedavisi uygulanan bebeklerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik, laboratuvar ve EKO bulguları karşılaştırılmıştır. Bakılan parametrelerden her iki tedavi için tedavi öncesi LA/Ao oranı ($p=0.039$) ve tedavi sonrası LA/Ao oranı ($p=0.024$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Her iki parametrenin de IV parasetamol uygulanan bebeklerde daha düşük olduğu gözlenmiştir. İntravenöz parasetamol tedavisi ile oral ibuprofen tedavisinin etkinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı

bir fark saptanmadı ($p>0.05$). İntravenöz parasetamol uygulanan hastaların %75'inde, ibuprofen uygulanan hastaların ise %77.4'ünde tedaviye yanıt alındığı görüldü. Hastaların tanı anı hemoglobini, hemotokrit, AST, ALT, üre ve kreatinin değerlerinde uygulanan tedavi yöntemine göre anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$). (Tablo 4)

Hastaların tedavi öncesi trombosit ortalaması 245.0 103 / μ l, tedavi sonrası trombosit ortalaması 338.8 103 / μ l olarak saptandı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası trombosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p<0.05$).

Medikal kapatma tedavisi verilen yenidoğan bebeklerin %47.6'sında PDA kapanmıştır, %31.8'inde PDA küçülmüştür ve %20.6'sında geniş PDA saptanmıştır. Hastaların %73'ü taburcu olurken, %27'si exitus olmuştur. Taburcu olan 46 hastanın 30'unda PDA kapanmıştır, 11 hastada ince PDA, 5 hastada geniş PDA görülmüştür.

Yenidoğan bebeklerin tedavi öncesi gradiyent, PDA çapı ve LA/Ao oranı değerlerinin tedaviden sonra nasıl değişiklik gösterdiği araştırılmıştır. Buna göre tedavi öncesi gradiyent, PDA çapı ve LA/Ao oranı ortalama değerleri ile tedaviden sonraki ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). Uygulanan tedaviler hastalar üzerinde etkili olmuş, tedaviden sonra tüm değişkenlerde düzelme saptanmıştır. Tedavi yönteminin yenidoğan bebek hastaların tedavi sonrası ROP, BPD, NEK, İVK, kardiak dışı ek patoloji (sepsis, hiperbilirubinemi, renal patoloji vb.) tanısı almasında etkili olup olmadığı ki kare testi ile araştırılmıştır. Yapılan test sonucuna göre tedavi sonrası bu komplikasyonlar ile verilen tedavi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$).

Tablo 5'de yenidoğan bebek hastaların taburcu ve exitus olmasında etkili olabilecek tedavi öncesi, tedavi anı ve tedavi sonrasına ilişkin değişkenler araştırılmıştır. Bunun için ilgili değişkenler için bağımsız t testi yapılmıştır. Yapılan analiz sonucuna göre hastaların tanı anında hemoglobini, hemotokrit, üre ve kreatin değeri hastanın son durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0.05$). Exitus olan 17 hastadan 12'sine 1 kür tedavi uygulanmış, diğer 5 hastaya 2 kür tedavi uygulanmıştır. Exitus olan hastaların 11'inde 1.kür veya 2.kür sonrasında medikal kapanma sağlanmıştır. Medikal kapanma olmayan 6 hastaya bir sonraki kür veya girişimsel işlem uygulanmadan hastalar exitus olmuştur.

Tablo 4. Tüm parametrelerin hastalara uygulanan tedaviye göre değerlendirilmesi

		n	Ort	SS	t	p
Doğum Haftası	İbuprofen	31	27.74	3.15	-.322	0.748
	Parasetamol	32	28.00	3.20		
Doğum Kilosu (gr)	İbuprofen	31	1181.13	481.59	0.042	0.967
	Parasetamol	32	1175.78	523.35		
EKO Yapılma Günü	İbuprofen	31	6.97	2.70	1.148	0.256
	Parasetamol	32	6.19	2.69		
Tanı Anı Gradiyent (mmHg)	İbuprofen	31	30.35	9.45	0.459	0.648
	Parasetamol	32	29.09	12.15		
Tanı Anı PDA Çapı (mm)	İbuprofen	31	2.43	0.51	-0.498	0.620
	Parasetamol	32	2.50	0.71		
Tanın Anı LA/Ao Oranı	İbuprofen	31	1.52	0.31	1.624	0.110
	Parasetamol	32	1.38	0.37		
Tanı Anı Hemoglobin Değeri (g/dl)	İbuprofen	31	13.71	3.14	0.745	0.459
	Parasetamol	32	14.28	2.94		
Tanı Anı Hemotokrit Değeri (%)	İbuprofen	31	42.52	10.47	-0.585	0.561
	Parasetamol	32	44.00	9.66		
Tanı Anı Üre Değeri (mg/dl)	İbuprofen	31	51.23	30.23	-1.376	0.174
	Parasetamol	32	64.50	44.71		
Tanı Anı Kreatinin Değeri (mg/dl)	İbuprofen	31	0.79	0.25	-1.063	0.292
	Parasetamol	32	0.88	0.40		
Tanı Anı AST Değeri (U/L)	İbuprofen	31	58.52	88.73	0.439	0.662
	Parasetamol	32	50.25	57.81		
Tanı Anı ALT Değeri(U/L)	İbuprofen	31	15.65	20.43	0.158	0.875
	Parasetamol	32	14.56	32.52		
1. Kürde Verilen Tedavi Süresi (gün)	İbuprofen	31	4.45	0.85	-2.223	0.030
	Parasetamol	32	4.84	0.51		
T.Son. EKO Kontrolü Postnatal Kaçınıcı Günde Yapıldı	İbuprofen	31	15.84	5.42	-0.108	0.915
	Parasetamol	32	16.00	6.40		
T.Son. EKO Kontrolü Hangi Saatte Yapıldı	İbuprofen	31	37.94	20.34	-1.133	0.262
	Parasetamol	32	44.25	23.70		
T.Son. EKO Gradiyent (mmHg)	İbuprofen	28	13.68	18.64	0.020	0.984
	Parasetamol	29	13.59	16.52		
T.Son. EKO PDA Çapı (mm)	İbuprofen	31	1.03	1.20	1.033	0.306
	Parasetamol	32	0.75	0.96		
T.Son. EKO LA/Ao Oranı	İbuprofen	31	1.22	0.33	2.032	0.046
	Parasetamol	32	1.06	0.31		
Tedavi Sonrası MV'de Kalma Süresi (Gün)	İbuprofen	31	4.52	8.43	0.538	0.593
	Parasetamol	32	3.44	7.48		
Tedavi Sonrası CPAP'ta Kalma Süresi (Gün)	İbuprofen	31	2.48	3.85	-0.531	0.598
	Parasetamol	32	3.09	5.16		
Tekrar Açılma Postnatal Günü	İbuprofen	2	23.50	4.95	-0.698	0.536
	Parasetamol	3	31.67	15.31		
Toplam Solunum Destek Süresi (Gün)	İbuprofen	31	12.58	12.33	0.390	0.698
	Parasetamol	32	11.41	11.59		

Tablo 5. Prematüre yenidoğan bebeklerin PDA tedavisine ilişkin özellikler

		n	%
PDA Tedavi Şekli	Konservatif	0	0
	İlaç	63	100
1. Kürde Verilen Tedavi	Oral İbuprofen	31	49.2
	Oral - IV Parasetamol	32	50.8
2. Kürde Verilen Tedavi	Tedavi Verilmedi	45	71.4
	Oral İbuprofen	9	14.3
	Oral Parasetamol	2	3.2
	Intravenöz Parasetamol	7	11.1
Herhangi Bir Nedenle Tedavi Kesilme Durumu	Hayır	63	100
	Evet	0	0
Dekonjestif Tedavi Uygulama Durumu	Hayır	38	60.3
	Evet	25	39.7
Verilen Dekonjestif Tedavi	Ek Tedavi verilmedi	38	60.3
	Sadece Furosemid	16	25.4
	Furosemid ve Kaptoril	9	14.3

Tablo 6. Tüm parametrelerin hastanın taburcu ve exitus durumuna etkisi

		n	Ort	S.S.	t	p
Tanı Anı Gradyent (mmHg)	Taburcu	46	30.04	10.82	0.394	0.695
	Exitus	17	28.82	11.16		
Tanı Anı PDA Çapı (mm)	Taburcu	46	2.42	0.53	-1.017	0.311
	Exitus	17	2.59	0.80		
Tanı Anı LA/Ao Oranı	Taburcu	46	1.42	0.28	-0.843	0.402
	Exitus	17	1.51	0.48		
Tanı Anı Hemoglobin Değeri (g/dl)	Taburcu	46	14.93	2.69	4.646	0.001
	Exitus	17	11.47	2.43		
Tanı Anı Hemotokrit Değeri (%)	Taburcu	46	46.20	9.25	4.325	0.001
	Exitus	17	35.35	7.54		
Tanı Anı Üre Değeri (mg/dl)	Taburcu	46	50.67	32.71	-2.581	0.012
	Exitus	17	77.71	46.73		
Tanı Anı Kreatinin Değeri (mg/dl)	Taburcu	46	0.74	0.22	-4.467	0.001
	Exitus	17	1.11	0.43		
Tanı Anı AST Değeri (U/L)	Taburcu	46	50.22	59.22	-0.719	0.475
	Exitus	17	65.41	106.12		
Tanı Anı ALT Değeri (U/L)	Taburcu	46	16.33	30.90	0.591	0.557
	Exitus	17	11.76	11.43		
T. Son EKO Gradyent (mmHg)	Taburcu	42	13.26	18.55	-0.266	0.791
	Exitus	15	14.67	14.35		
T. Son. EKO PDA Çapı (mm)	Taburcu	46	0.70	0.89	-2.355	0.022
	Exitus	17	1.40	1.39		
T. Son. EKO LA/Ao Oranı	Taburcu	46	1.09	0.24	-1.937	0.057
	Exitus	17	1.26	0.47		

T. Son: Tedavi Sonrası**Tartışma**

Araştırmaya alınan hastalarımız arasında ibuprofen (%49.2) ve parasetamol (%50.8) için PDA kapanma oranının benzer olduğunu gözlemledik. İbuprofen uygulanan 31 hastada %77.4 klinik yanıt alınmıştır. Oral parasetamol uygulanan 8 hastanın tamamında, intravenöz parasetamol uygulanan 24 hastada ise %75 klinik yanıt alınmıştır. Oral ve IV parasetamol alanlar birlikte değerlendirildiğinde parasetamol alanların

%81.2'sinde klinik yanıt alınmıştır. Uygulanan tedavi yöntemine göre bronkovasküler displazi, nekrotizan enterokolit, kardiak dışı ek patoloji (sepsis, hiperbilirubinemi, renal patoloji vb.) gibi komplikasyonların gelişmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Medikal PDA kapatma işlemi sonrası bebek hastaların %7.9'unda tekrar açılma görülmüş ve %6.3'üne PDA ligasyonu uygulanmıştır. Tüm bu bulgular doğrultusunda PDA'nın medikal kapatma tedavisinde parasetamolün ibuprofen kadar

etkili olduğunu gözlemledik. Ayrıca PDA'nın kapanma, yeniden açılma ve cerrahi ligasyon ihtiyacı açısından her iki ilacın benzer olduğunu, komplikasyon ve yan etkileri açısından fark olmadığı şeklinde değerlendirdik.

Hemodinamik açıdan anlamlı PDA'nın konjestif kalp yetersizliği, nekrotizan enterokolit, kafa içi kanama oluşumu ile ilişkili olduğu bu sebeplerden dolayı yenidoğan mortalitesi ve morbiditesi açısından önemli olduğu bilinmektedir (13, 14). Hemodinamik açıdan anlamlı PDA'nın erken dönemde kapatılması sayesinde kronik akciğer hastalıklarının gelişmesinde, mekanik solunuma bağlı kalma sürelerinde, beslenme yetersizliği, böbrek yetmezliği ve diğer komplikasyonların ortaya çıkma sıklığında azalma olduğu bildirilmiştir (15, 16). PDA'nın erken kapatılması gerekliliğini savunanlar yanında PDA'nın kapatılmasının klinik sonuçlara etki etmediğini bildiren çalışmalar da vardır (17). Patent duktus arteriozus varlığında öncelikle sıvı kısıtlaması ve medikal tedavi uygulanması, tedavinin başarısız veya kontrendike olduğu durumlarda ise transkateter veya cerrahi olarak kapatılması şeklinde uygulamalar yapılmaktadır (18). Çünkü cerrahi kapatmaya bağlı yineleyen laringeal sinir hasarı, şilotoraks, pnömotoraks, sol ventrikül işlev bozukluğu ve skolyoz gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (19). Duktus arteriozus, miadında doğan bebeklerde damar duvarı düz kaslarının kasılması sonucu doğum sonrası hızlı bir şekilde kapanır. Preterm bebeklerin duktus düz kaslarının kasılması çok değişken olup genellikle de yeterli olmamaktadır (20). Bizim çalışmamızda geniş duktusu olan preterm bebeklerin duktuslarında kendiliğinden kapanma olmadığı gözlemlendi. Hastaların medikal tedaviye veya cerrahi tedaviye ihtiyaç gösterdiği görülmüştür.

Prematürelerde PDA kapanmasını kolaylaştırmaya yönelik olarak kullanılan ilk ilaç siklooksijenazı inhibe eden indometazindir (21). İndometazin, prematürlerde daha çok olmak üzere böbrek kan akımında azalma ile böbrek fonksiyon bozukluğu, bağırsak kan akımında bozulma ile nekrotizan enterokolit riskini artırabilmektedir (22). Medikal ve cerrahi kapatma tedavilerinin de olası komplikasyonları nedeniyle araştırmacılar PDA tedavisinde son zamanlarda yeni arayışlara yönelmişlerdir. Bu maksatla PDA tedavisinde prostoglandin sentaz inhibitörü olan parasetamol kullanılmaya başlanmıştır (23). Bazı kişilerin asetaminofenin PDA kapanması için güvenli ve etkili bir tedavi olduğunu öne sürmüş olsa da hepatoksisite ve pulmoner riskleri büyük ölçüde bilinmemektedir (24). Hammerman ve ark. (25), 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. Bir başka çalışmada ise aynı gerekçelerle sekiz olguya uygulanan parasetamol tedavisiyle %87.5 oranında başarı sağlandığı belirtilmiştir (26). Bizim çalışmamızda duktusu olan 63 hastanın 50'sinde (%79.3) medikal tedaviye yanıt alınmıştır. Bu hastalarda medikal tedavide parasetamol veya ibuprofen kullanılmıştır. Bebek

hastaların %50.8'ine oral veya intravenöz parasetamol tedavisi, %49.2'sine oral ibuprofen tedavisi uygulanmıştır. Parasetamol uygulanan hastaların %81.2'sinde, ibuprofen uygulanan hastaların %77.4'ünde klinik yanıt alınmıştır. Hastaların %39.7'sine dekonjestif tedavi uygulandı. Dekonjestif tedavi olarak furosemid veya furosemid+kaptoril birlikte uygulandığı saptandı. Çalışmamızda ayrıca yenidoğan bebeklere PDA tedavisi için ortalama 1.29 kür uygulanmıştır. Birinci kürde tedavinin ortalama 4, 6 gün sürdüğü, ikinci kürde tedavinin ortalama 4, 8 gün sürdüğü görüldü.

Roofthoof ve ark. (27), ortalama gestasyon yaşı 25 1/7 (23 6/7-26 6/7) olan 10 bebeğe (9'una IV1'ine oral yolla) 60 mg/kg/gün doz ile parasetamol verildiğinde, ortalama yaşı 22 gün olanlarda PDA'nın kapanmadığını ve bu 7 bebeğin hepsinin de ligasyona ihtiyacı olduğunu bildirmiştir. PDA'nın kapanması sadece bir bebekte gerçekleşmiştir. Sancak ve ark. (28) yaptığı çalışmada PDA tanılı 10 preterm bebekten 7'sinin IV parasetamolle tedavisinin başarılı olduğu, oral alan grupta %75, IV alan grupta %60 oranda ikinci kür ihtiyacının olduğu bildirilmiştir. Yakın zamanda hemodinamik anlamlı PDA'sı olan 90 preterm bebekte yapılan, oral parasetamol ve oral ibuprofenin etkinliğinin karşılaştırıldığı randomize prospektif çalışmada, oral parasetamolün oral ibuprofen kadar etkin olduğu saptanmış (29). Bizim çalışmamızda, PDA medikal kapatma tedavisi için ibuprofen ilk gün 10 mg/kg, sonraki günlerde 5 mg/kg günlük tek doz olarak 3 ila 5 gün uygulanmıştır. Parasetamol 15 mg/kg dozunda 6 saat aralıklarla 3 ila 5 gün uygulanmıştır. Tedaviye ortalama postnatal 8. günde başlanmıştır. İlk kontrol EKO tedaviden ortalama 41.1 saat sonra yapılmıştır. İlk aşama tedavinin ardından ibuprofen (n=31) ve parasetamol (n=32) için PDA kapanma oranının benzer olduğunu gözlemledik. İbuprofen uygulanan 31 hastada %77.4 klinik yanıt alınmıştır. Oral parasetamol uygulanan 8 hastanın tamamında, intravenöz parasetamol uygulanan 24 hastada ise %75 klinik yanıt alınmıştır. Oral ve IV parasetamol alanlar birlikte değerlendirildiğinde parasetamol alanların %81.2'sinde klinik yanıt alınmıştır. Gebelik haftası 28 hafta altında olan 40 (%63.4) hastanın verileri incelendiğinde, parasetamol verilen hastalarda, ibuprofen verilenlere kıyasla (istatistiksel olarak anlamlı olmasa da) daha yüksek bir kapanma oranı görülmektedir. Bu bağlamda, parasetamol uygulamasının çok erken gebelik haftasındaki bebeklerde dahi PDA'nın kapanmasına olumlu etki yaptığını söylemek mümkündür.

Preterm bebeklerde PDA'nın farmakolojik kapatılmasında parasetamol ve ibuprofenin etkinliğini ve gastrointestinal komplikasyonlarını değerlendirmek üzere tasarlanan bir çalışmada; PDA kapanma oranında fark olmadığı ancak GI kanama oranı ve şiddeti, beslenme intoleransı ve nekrotizan enterokolit gibi komplikasyonlar parasetamol alan bebeklerde anlamlı olarak daha fazlaydı (30). Başka bir çalışmada parasetamolün, ibuprofen kadar etkili olduğu ve özellikle böbrek yan etki riskinin daha az olduğu gösterilmiştir (31). Bu çalışmada hastaların bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterolit, kardiyak dışı ek patolojisi (sepsis,

hiperbilirubinemi, renal patoloji vb.) tanısı almasında uygulanan tedaviye göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu durum bebeklerin doğum haftası ve doğum kilosu arasındaki farklılıktan kaynaklanabileceği gibi ilaçların oral/IV uygulanmasından da kaynaklanıyor olabilir.

Moronta ve ark. 100 hemodinamik olarak anlamlı açık duktus arteriyozuslu prematürenin incelendiği bir çalışmada, trombositopeninin PDA kapatma tedavisine yanıtızlığı etkileyen önemli bir faktör olduğu saptanmıştır (32). Bir metaanalizde PDA yenidoğanlarında trombosit ve plateletcrit azalmış olabilirken, platelet large cell ratio artmış olabileceği ifade edilmiştir. Trombosit endekslerindeki bu değişimlerin klinik uygulamada erken teşhis ve hastalık değerlendirme süreci için önemli göstergeler olabilir. Yine trombosit düşüklüğünün doğum haftası düşük olan ve hipoksi gelişen vakalarda çok fazla görüldüğünü bu hastaların da duktus oluşumu açısından risk altında oldukları belirtilmiştir (33). Çalışmamızda yenidoğan bebeklerin tamamında tedavi öncesi trombosit ortalaması 245.0 ± 103.5 10^3 / μ l, tedavi sonrası trombosit ortalaması 338.8 ± 146.6 10^3 / μ l olarak saptandı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası trombosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü. Ancak PDA'sı tedavi sonrası kapanmayan 13 hastanın tedavi öncesi ortalama trombosit değeri 238.0 10^3 / μ l iken tedavi sonrası $310,6$ 10^3 / μ l olmuştur. Medikal kapatma tedavisi sonrası PDA'sı kapananlar ile kapanmayanların tedavi öncesi ve tedavi sonrası trombosit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

Hemodinamik olarak önemli PDA'sı olan prematüre bebeklerde cerrahi tedavinin zamanlaması konusunda fikir birliği yoktur. Erken cerrahi ligasyonun mortalite ve morbidite oranlarını düşürdüğünü bildiren çalışmalar (34) olmasına karşın PDA'nın kapatılmasının gidişatı anlamlı olarak etkilemediğini bildiren çalışmalar da vardır (35).

Kaynaklar

1. Palma A, Morais S, Silva V, et al. Congenital heart defects and preterm birth: Outcomes from a referral center. *Rev Port Cardiol* 2023; 42(5): 403-410.
2. Tezel B, Kuruluşunun AŞSB. 100. Yılında Türkiye'de Bebek Ölümleri Durum Raporu Ankara: T.C Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. 2021.
3. Gillam-Krakauer M, Mahajan K. Patent ductus arteriosus, 2017.
4. Weinberg JG, Evans FJ, Burns KM, et al. Surgical ligation of patent ductus arteriosus in premature infants: trends and practice variation. *Cardiol Young* 2015; 23: 1-8.
5. Erdevi Ö, Okulu E, Singh Y, et al. An update on patent ductus arteriosus and what is coming next. *Turk Arch Pediatr* 2022; 57(2): 118.
6. Schneider DJ, Moore JW. Patent ductus arteriosus. *Circulation* 2006; 114(17): 1873-1882.
7. de Carvalho Nunes G, Wuthigat P, Simoneau J, et al. Natural evolution of the patent ductus arteriosus in the extremely premature newborn and respiratory outcomes. *J Perinatol* 2022; 42(5): 642-648.
8. Mitra S, de Boode WP, Weisz DE, et al. Interventions for patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants: an overview of Cochrane Systematic Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 4(4): CD013588.
9. Maria Pacifici, G. Clinical pharmacology of ibuprofen and indomethacin in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Curr Pediatr Rev* 2014; 10(3): 216-237.
10. Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, et al. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics* 2011; 128: 1618-1621.
11. Yurttutan S, Onel MY, Arayıcı S, et al. A different first-choice drug in the medical management of patent ductus arteriosus: oral paracetamol. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 825-7.
12. Shah SMA, Khan SA, Sadiq F, et al. Comparison of the Effectiveness of Paracetamol and Ibuprofen in the Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates: A Randomized Controlled Trial. *Molecular and Cellular Pediatrics* 2025; 12(1): 2.

13. Liu C, Zhu X, Li D, et al. Related factors of patent ductus arteriosus in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr* 2021; 8: 605879.
14. Navikienė J, Liubšys A, Viršilas E, et al. Impact of medical treatment of hemodynamically significant patent ductus arteriosus on cerebral and renal tissue oxygenation measured by near-infrared spectroscopy in very low-birth-weight infants. *Medicina (Kaunas)* 2022; 58(4): 475.
15. Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, et al. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics* 2020;146.
16. Santos J, Soares P, Ferreras C, et al. Patent ductus arteriosus in preterm newborns: A tertiary hospital experience. *Rev Port Cardiol* 2022; 41(2): 109-118.
17. Backes CH, Hill KD, Shelton EL, et al. Patent ductus arteriosus: A contemporary perspective for the pediatric and adult cardiac care provider. *J Am Heart Assoc* 2022; 11(17): 025784.
18. Köstekci, YE, Erdeve Ö. Patent ductus arteriosus (PDA): Recent recommendations for to close or not to close. *Global Pediatrics* 2024; 7: 100128.
19. Kemelbekov K, Musaev Y, Bektenova G, et al. Comparative results of treatment and complications: Peda in open ductus arteriosus in premature infants. *J Cardiovasc Pharmacol* 2021; 78(5): 722-728.
20. Pugnali F, Doni D, Lucente M, et al. Ductus arteriosus in fetal and perinatal life. *J Cardiovasc Dev Dis* 2024; 11(4): 113.
21. Wei YJ, Hsu R, Lin YC, et al. The association of patent ductus arteriosus with inflammation: A narrative review of the role of inflammatory biomarkers and treatment strategy in premature infants. *Int J Mol Sci* 2022;23(22):13877.
22. Hammers AL, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Antenatal exposure to indomethacin increases the risk of severe intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, and periventricular leukomalacia: A systematic review with metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212(4):505.e1-13.
23. Jasani B, Mitra S, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;12(12):CD010061.
24. Wright CJ, McCulley DJ, Mitra S, et al. Acetaminophen for the patent ductus arteriosus: Has safety been adequately demonstrated? *J Perinatol* 2023;43(10):1230-1237.
25. Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, et al. Ductal closure with paracetamol: A surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics* 2011; 128(6): 1618-1621.
26. 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* 2012; 103(3): 165-168.
27. Roofthoof DW, van Beynum IM, Helbing WA, et al. Paracetamol for ductus arteriosus closure. Concerning the article by Oncel et al. intravenous paracetamol treatment in the management of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Neonatology* 2013; 104: 170.
28. Sancak S, Yildirim TG, Topcuoglu S, et al. Oral versus intravenous paracetamol: Which is better in closure of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(1):135-139.
29. Oncel MY, Yurttutan S, Erdeve O, et al. Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus 71 arteriosus in preterm infants: A randomized controlled trial. *Journal of Pediatrics* 2014; 164(3): 510.
30. Shahmirzadi G, Nooripour S, Ziari A, Danaei N. Comparison of gastrointestinal complications of paracetamol and ibuprofen in the management of infants with patent ductus arteriosus: A randomized clinical trial study. *Int J Prev Med* 2021; 26; 12:48.
31. Balachander B, Mondal N, Bhat V, et al. Comparison of efficacy of oral paracetamol versus ibuprofen for PDA closure in preterms - a prospective randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020; 33(9): 1587-1592.
32. Moronta SC, Bischoff AR, Ryckman KK, et al. Clinical and echocardiography predictors of response to first-line acetaminophen treatment in preterm infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus. *J Perinatol* 2024; 44(3): 379-438.
33. An Y, Arigong G, Zhao W, et al. Relationship between patent ductus arteriosus and platelet indices in newborn: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr* 2025; 13: 1455183.
34. Subbian S, Winn M MA et al. Surgical ligation of patent ductus arteriosus in pre-term infants: A narrative review. *Pediatric Medicine* 2024; 7.
35. Dedeoğlu S, Şaşmazel A. Experiences in patent ductus arteriosus closure of preterm infants transported to another center for surgical ligation. *Turk Arch Pediatr* 2023; 58(5): 503.
36. Taylor R, Forbes MJ, Kobayashi D. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus in a tiniest baby – 510 grams. *Prog Pediatr Cardiol* 2020;57:101189.