

Postnatal 38. Günde Oral Parasetamol Tedavisiyle Kapanan Hemodinamik Anlamlı Patent Duktus Arteriosus Olgusu

A Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus Case which was Closed at 38th Day with Oral Paracetamol Therapy

Selahattin AKAR ¹, Veysi ALMAZ ¹, Mehmet TURGUT ²

1. Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Adıyaman, Türkiye

2. Özel Gözde Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Adıyaman, Türkiye

3. Adıyaman Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Adıyaman, Türkiye

ÖZET

Patent duktus arteriosus özellikle küçük prematürelere önemli sorunlarından biridir. 25 gebelik haftasında 515 gr ağırlığında doğan prematüre bebek yenidoğan servisine yatırıldı. Respiratuvar distres sendromu (RDS) nedeniyle iki kez surfaktan tedavisi uygulanan hastanın postnatal 25. günde hemodinamik anlamlı patent duktus arteriosus (PDA) saptanması nedeniyle hastaya 2 kür oral ibuprofen tedavisi verildi. Ibuprofen sonrası duktusu kapanan hastanın postnatal 38. günde klinik ve laboratuvar olarak sepsis gelişen hastanın ekokardiyografisinde (EKO) duktusunun açıldığı ve hemodinamik anlamlı olduğu saptandı. Trombositopenisi olması nedeniyle hastaya medikal kapatma tedavisi olarak oral parasetamol başlandı. Oral parasetamol tedavisi sonrası kontrol EKO'sunda PDA'nın kapandığı görüldü. Klinik izleminde hastanın genel durumu iyi seyretti. Postnatal 110. günde 2120 grama ulaşan hasta yenidoğan polikliniğine kontrole gelmek üzere taburcu edildi. Sonuç olarak ibuprofen tedavisine yanıt vermeyen ya da ibuprofen tedavisinin kontrendike olduğu durumlarda geç dönemde de parasetamol tedavisi alternatif seçeneğe olabilir.

Anahtar Kelimeler: prematüre, oral parasetamol, patent duktus arteriosus

ABSTRACT

Patent ductus arteriosus is one of the important problem in premature infants. A premature infant weighed 515 g at 25th week of gestation was admitted in the neonatal intensive care unit. The patient administered surfactant therapy two times for respiratory distress syndrome (RDS) was given 2 cure of oral ibuprofen therapy due to hemodynamically significant patent ductus arteriosus (PDA) detected. Echocardiography of the patient whom ductus was closed after ibuprofen therapy and who clinically and laboratorially developed sepsis at the 38th postnatal day revealed that the ductus was hemodynamically significantly open. Upon the patient had thrombocytopenia, oral paracetamol therapy was initiated as medical closure treatment. After the treatment, control ECHO showed a closed PDA. General status of the patient was normal during the follow-up. The patient reached to 2,120 g at the 110th postnatal day, and was discharged to home with outpatient clinic control plan. In conclusion, paracetamol treatment may be an alternative option also in late periods in the cases of unresponsiveness to ibuprofen or a contraindication for this agent.

Keywords: premature, oral paracetamol, patent duktus arteriosus

İletişim

Sorumlu Yazar: Selahattin AKAR

Adres: Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Adıyaman, Türkiye

Tel: +90 (506) 367 24 53

E-Posta: selahattinakar2001@yahoo.com

Makale Geliş: 25.07.2018

Makale Kabul: 24.04.2019

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.447404

GİRİŞ

Miadında doğan bebeklerin çoğunda duktus arteriosus hayatın ilk 3-4 gününde spontan olarak kapanır. Prematüre bebeklerde ise gebelik haftasına bağlı olmakta beraber kapanma gerçekleşmeyebilir (1). Hemodinamik anlamlı PDA'ya bağlı soldan sağa şantın kalp, akciğer, gastrointestinal sistem ve böbrekler üzerindeki yan etkiler bilindiğinden, bu sistemler üzerindeki etkiler çıkmadan PDA'nın erken dönemde kapatılması gerektiğini bildiren çalışmalar vardır (1, 2).

PDA medikal veya cerrahi olarak kapatılabilir. PDA'nın medikal kapatılmasında en sık indometazin ve ibuprofen kullanılmaktadır. Her iki ilacın PDA kapatmada etkinliği aynıdır ve %70-80 başarı oranı sağlar. Her iki ilacın da gastrointestinal sistem ve renal sistem üzerinde yan etkileri olabilmektedir (3-6). İntravenöz ibuprofen pahalı olması ve çoğu yerde bulunamaması nedeniyle oral ibuprofen tercih edilmektedir (7, 8). Son yıllarda intravenöz veya oral parasetamolun de PDA'nın medikal kapatma tedavisinde etkin olduğunu bildiren çalışmalar bildirilmiştir (9-11).

Bu yazıda prematüre bebekte hemodinamik anlamlı PDA saptanan ve ibuprofen tedavisinin kontrendike olması nedeniyle geç dönemde parasetamol tedavisine yanıt veren olgu sunuldu.

OLGU

25 gebelik haftasında 515 gr ağırlığında sezeryan ile doğan ve postnatal solunum sıkıntısı görülen erkek hasta yenidoğan yoğun bakım ünitemize interne edildi. Solunumu dispneik, takipnek ve belirgin interkostal çekilmeleri olan hasta entübe edilerek mekanik ventilator desteği sağlandı. Klinik ve radyolojik olarak respiratuvar distres sendromu düşünülen hastaya 2 kez surfaktan tedavisi uygulandı. Yenidoğan servisine yatışında kardiyovasküler sistem ve batin muayenesi normal olarak değerlendirildi. Steril şartlarda umbilikal venöz ve arter kateteri taktıldı. Minimal enteral beslenme başlanan hastaya umbilikal venden ilk gün TPN desteği başlandı. Enteral alımı kademeli olarak artırıldı. Kranial ultrasonografisinde kanama saptanmadı. Postnatal 3., 5., 9. günlerde ekokardiyografisinde patoloji saptanmadı. Entübe olarak izlenen hastaya postnatal 10. ve 15. günlerde ekstübasyon denendi ancak kısa sürede desatüre olması, subkostal ve interkostal çekilmele-

rinin olması nedeniyle reentübe oldu. Postnatal 18. günde bronkopulmoner displazi kliniği düşünülerek 3 günlük steroid tedavisi başlandı. Postnatal 25. günde 2/6 üfürümü saptanan hastanın ekokardiyografisinde hemodinamik anlamlı PDA (duktus çapı>1,5 mm ve sol atrium/aorta oranı>1,5) saptanması üzerine hastaya 1. gün 10 mg/kg, 2. gün 5 mg/kg, 3. gün 5 mg/kg olacak şekilde oral ibuprofen tedavisi başlandı. Oral ibuprofen sonrası ekokardiyografisinde PDA'nın hala açık ve geniş olması nedeniyle 2. kür oral ibuprofen tedavisi verildi. Hastanın 2. kür ibuprofen tedavisi sonrası PDA'sının kapandığı saptandı. İbuprofen tedavisi öncesi ve sonrası kan biyokimyası normal idi. Entübe olarak takip edilen hastada postnatal 38. günde klinik ve laboratuvar olarak sepsis gelişmesi nedeniyle hastaya vankomisin+meropenem antibiyotik tedavisi başlandı. Fizik muayenesinde 2/6 üfürümü saptanan hastanın ekokardiyografisinde hemodinamik anlamlı PDA saptandı (Resim 1). Tetkiklerinde trombositopenisi (<50. 000) olması nedeniyle hastaya medikal kapatma tedavisi olarak oral parasetamol 60 mg/kg/gün 4 doz, 3 gün olarak başlandı. Oral parasetamol tedavisi sonrası kontrol EKO'sunda PDA'nın kapandığı görüldü. Parasetamol tedavisi süresince parasetamole bağlı herhangi bir yan etki saptanmadı. Klinik izleminde hastanın genel durumu iyi seyretti. Postnatal 110. günde 2120 grama ulaşan hasta yenidoğan polikliniğine kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

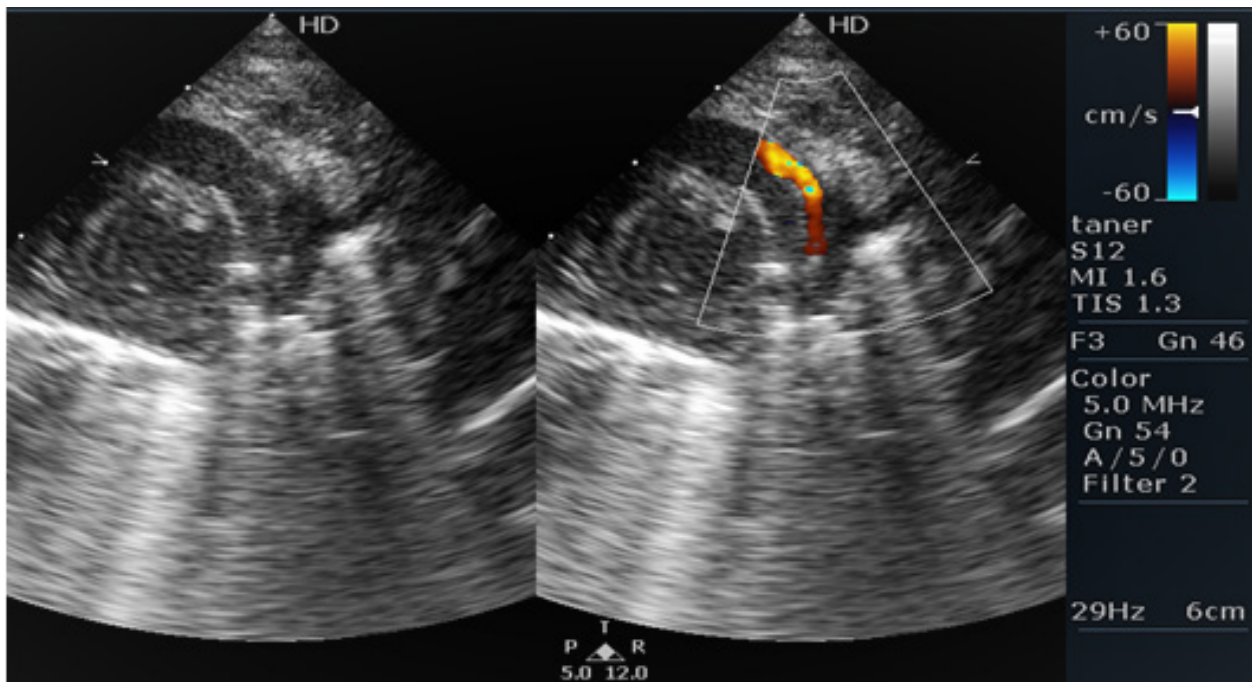
Duktus kapatılmasında en sık nonselektif siklooksijenaz (COX 1) enzim inhibitörleri olan indometazin ve ibuprofen kullanılmaktadır. Ancak her iki ilacın da gastrointestinal kanama, böbrek yetmezliği, intestinal perforasyon, trombosit agregasyonunu bozma, hiperbilirubinemi, periferik vazokonstriksiyon gibi yan etkileri görülebilmektedir (82-85). Öte yandan intraventriküler kanama (IVK),

nekrotizan enterokolit (NEK), trombositopeni ve akut böbrek yetmezliği bu ilaçların kullanımı için kontrendikasyon oluşturmaktadır (12, 13).

Günümüzde PDA'nın medikal kapatılmasında ibuprofen tedavisine yanıt vermeyen veya ibuprofen tedavisinin kontrendike olduğu durumlarda parasetamol tedavisi kullanılabilir. Parasetamolun duktus kapanmasındaki rolü ilk kez Hammerman ve arkadaşları tarafından olgu serisi şeklinde bildirilmiştir. İbuprofen tedavisinin kontrendike olduğu veya ibuprofen tedavisine yanıt alınamayan gebelik haftası 26-32 olan 5 preterm bebeğe oral parasetamol tedavisi başlanmış ve tedavi sonrası tamamında duktusun kapandığı bildirilmiştir (11). Ülkemizden Memişoğlu ve arkadaşlarının bildirdiği çalışmada intravenöz parasetamol başlanan 11 olgunun 10'unda (%90,9) PDA'nın kapandığı bildirilmiştir (14). Yine ülkemizden Öncel ve arkadaşlarının bildirdiği çalışmada ibuprofene yanıt vermeyen ya da ibuprofen tedavisinin kontrendike olduğu olgularda kapanma oranı %87,5 olarak bildirilmiştir (15).

İntrauterin dönemde duktal açıklığı sağlayan prostoglandinler; siklooksijenaz (COX) ve peroksidadaz komponentlerinden oluşan Prostoglandin H2 Sentetaz (PGH2S) tarafından sentezlenir (16). Parasetamolun peroksidadaz komponentine etki ettiği bildirilmektedir (17, 18). Duktusun kapanmasında trombositlerin rolü olduğu bilinmektedir. Parasetamolun anti-trombosit etkisi diğer nonsteroidler anti-inflamatuar ilaçlardan daha az olduğundan duktus kapanmasında bu mekanizmayla da etki edebileceği düşünülmektedir (19-21).

Sepsis gelişen yenidoğanlarda dolaşımda artan prostoglandinler ve sitokinler nedeniyle kapalı PDA tekrar açılabilir ve tedaviye yanıt alınamayabilir (22). Olgumuzda postnatal 25. günde hemodinamik anlamlı PDA nedeniyle oral ibuprofen tedavisi başlanmış ve iki kür tedavi sonrası duktusun kapandığı saptanmıştı ancak postnatal 38. günde klinik ve laboratuvar olarak sepsis tablosu geliştiğinden duktusta tekrar açılma saptandı. Trombositopenisi ne-



Resim 1: Postnatal 38. günde olgumuzun Ekokardiyografisinde hemodinamik anlamlı geniş duktus görüntüsü.

deniyle ibuprofen tedavisi kontrendike olduğundan hastamıza oral parasetamol tedavisi, 60 mg/kg/gün 4 doz,3 gün şeklinde başladık.

Bildirilen olgu serisi çalışmalarının bir kısmında oral parasetamol bir kısmında ise intravenöz parasetamol kullanılmıştır (11, 14, 23, 24). Bizim olgumuzda da kusma, gastrik rezidü artışı gibi beslenme intoleransı olmadığı için oral parasetamol tedavisi başladık.

Tekgündüz KŞ ve arkadaşlarının bildirdiği çalışmada intravenöz parasetamol tedavisi sonrası karaciğer enzimlerinde yükselme olduğunu ve bundan dolayı düşük doz parasetamol tedavisiyle devam ettiklerini bildirmişlerdir (25). Bizim olgumuzda tedavi süresince parasetamole bağlı herhangi bir hepatotoksisite bulgusu saptanmadı.

Roofthoof ve arkadaşları çalışmalarında ibuprofen tedavisine yanıt vermeyen olgularda parasetamol tedavisinin etkili olmadığını bildirmişler. Yine aynı çalışmada erken dönemde parasetamol tedavisinin etkili olabileceği ancak postnatal 2 haftadan sonra parasetamol tedavisinin etkili olmadığını bildirmişlerdir (26).

Sonuç olarak son yıllarda PDA kapatmasında parasetamolun popülerliği giderek artmaktadır. Her ne kadar günümüzde PDA'nın medikal kapatılmasında ilk seçenek olarak oturmamışsa da ibuprofene yanıt vermeyen veya ibuprofen tedavisinin kontrendike olduğu olgularda alternatif seçenek olarak tercih edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Gregoire N, Gualano V, Geneteau A, et al. Population pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers in very premature neonates. *J Clin Pharmacol* 2004; 44:1114-1124.
2. 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.
3. Bagnoli F, Rossetti A, Messina G, Mori A, Casucci M, Tomasini B. Treatment of patent ductus arteriosus (PDA) using ibuprofen: renal side-effects in VLBW and ELBW newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(4):423-429.
4. Akima S, Kent A, Reynolds GJ, Gallagher M, Falk MC. Indomethacin and renal impairment in neonates. *Pediatr Nephrol* 2004;19(5):490-493.
5. Kanmaz G, Erdeve O, Canpolat FE, Oğuz SS, Uras N, Altug N, Grejdanus B, Dilmen U. Serum ibuprofen levels of extremely preterm infants treated prophylactically with oral ibuprofen to prevent patent ductus arteriosus. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69(5):1075-1081.
6. Fujii AM, Brown E, Mirochnick M, O'Brien S, Kaufman G. Neonatal necrotizing enterocolitis with intestinal perforation in extremely premature infants receiving early indomethacin treatment for patent ductus arteriosus. *J Perinatol* 2002;22(7):535-540.
7. Olukman O, Calkavur S, Ercan G, Atlihan F, Oner T, Tavli V, Kultursay N. Comparison of oral and intravenous ibuprofen for medical closure of patent ductus arteriosus: which one is better? *Congenit Heart Dis*.2012;7(6):534-43.
8. Erdeve O, Yurttutan S, Altug N, Ozdemir R, Gokmen T, Dilmen U, Oguz SS, Uras N. 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(4):F279-83.

9. Jasani B, Kabra N, Nanavati R. Oral paracetamol in treatment of closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *J Postgrad Med* 2013;59:312-14.
10. Sancak S, Gokmen Yildirim T, Topcuoglu S, Yavuz T, Karatekin G, Ovali F. Oral versus intravenous paracetamol: which is better in closure of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;23:1-5.
11. 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:e1618-21.
12. Bagnoli F, Rossetti A, Messina G, Mori A, Casucci M, Tomasini B. Treatment of patent ductus arteriosus (PDA) using ibuprofen: renal side-effects in VLBW and ELBW newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(4):423-429.
13. Erdeve O, Sarici SU, Sari E, Gok F. Oral-ibuprofen-induced acute renal failure in a preterm infant. *Pediatr Nephrol* 2008;23(9):1565-1567.
14. Memisoglu A, Alp Ünkar Z, Cetiner N, Akalin F, Ozdemir H, Bilgen HS, Ozek E. Ductal closure with intravenous paracetamol: a new approach to patent ductus arteriosus treatment. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(6):987-990.
15. Oncel MY, Yurttutan S, Uras N, et al. An alternative drug (paracetamol) in ibuprofen resistant or contraindicated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98:F94-5.
16. Clyman RI. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. *Biol Neonate* 2006;89:330-5.
17. Dang D, Wang D, Zhang C, et al. Comparison of oral paracetamol versus ibuprofen in premature infants with patent ductus arteriosus: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2013;8:e77888.
18. Oncel MY, Yurttutan S, Erdeve O, et al. Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants. A randomized controlled trial. *J Pediatr* 2014;164:510-14.
19. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacol* 2013;21(3):201-232.
20. Echtler K, Stark K, Lorenz M, Kerstan S, Walch A, Jennen L, Rudelius M, Seidl S, Kremmer E, Emambokus NR, von Bruehl ML, Frampton J, Isermann B, Genzel Boroviczeny O, Schreiber C, Mehilli J, Kastrati A, Schwaiger M, Shivdasani RA, Massberg S. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. *Nat Med* 2010;16(1):75-82.
21. Clyman R, Chemtob S. Vessel remodeling in the newborn: platelets fill the gap. *Nat Med* 2010;16(1):33-35.
22. Gonzalez A, Sosenko IRS, Chandar J, et al. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighting 1000 grams or less. *J Pediatr* 1996;128(4):474-478.
23. Yurttutan S, Oncel MY, Arayıcı S, et al. A different first-choice drug in the management of patent ductus arteriosus: oral paracetamol. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:825-827.
24. 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* 2013;103:166-169.
25. Tekgündüz KŞ, Ceviz N, Caner İ, Olgun H, Demirelli Y, Yolcu C, Şahin İO, Kara M. Intravenous paracetamol with a lower dose is also effective for the treatment of patent ductus arteriosus in pre-term infants. *Cardiol Young* 2015;25(6):1060-1064.
26. Roofthoof DW, van Beynum IM, Helbing WA, Reiss IK, Simons SH. Paracetamol for ductus arteriosus closure: not always a success story. *Neonatology* 2013;104(3):170.