

Prematüre Bebeklerde Patent Duktus Arteriozusun Kapatılmasında Parasetamol

Tedavisi İlk Seçenek Olabilir mi?

Özet

Amaç:Patent duktus arteriozusun(PDA) medikal kapatılmasında parasetamol tedavisinin güvenilirliğini ve etkinliğini değerlendirmek.

Materyal ve Metod:Çalışmaya hemodinamik anlamlı PDA saptanan ve ilk tedavi seçeneği olarak oral veya intravenöz parasetamol tedavisi alan 11 preterm bebek retrospektif olarak değerlendirildi.Bir kür parasetamol tedavisi 60 mg/kg/gün (4 doz,3 gün) şeklinde uygulanmıştı.Tedavi sonrası olguların ekokardiyografik ve laboratuvar bulguları değerlendirildi.

Bulgular:Çalışmaya gebelik haftası 24-29 hafta arası olan 11 preterm bebek alındı.İlk kür tedavi sonrası oral parasetamol tedavisi alan 3 olgunun 2'sinde,intravenöz parasetamol tedavisi alan 8 olgunun 5'inde duktus kapanmıştı.İki kür parasetamol tedavisi sonrası oral parasetamol veya intravenöz parasetamol alan olguların tamamında duktus kapanmıştı.Tekrar açılma her iki grupta da saptanmadı. Tedavi süresince parasetamol tedavisine bağlı herhangi bir yan etki gelişmemişti.

Sonuç: Oral veya intravenöz parasetamol tedavisi ucuz,kolay ulaşılabilir,etkin ve yan etkisinin az olması nedeniyle PDA'nın medikal kapatılmasında ilk seçenek olarak kullanılabilir.Ancak sonuçların genellenmesi için randomize,kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler:patent duktus arteriozus,oral parasetamol,intravenöz parasetamol

Can Paracetamol Be Used As The First-line Treatment For Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants?

Abstract

Objective: To evaluate reliability and effectiveness of paracetamol therapy in medical closure of patent ductus arteriosus (PDA).

Material and Methods: A total of 11 preterm infants with hemodynamically significant PDA detected who received oral or intravenous paracetamol therapy as the first line treatment were retrospectively evaluated in this study. One cure of paracetamol therapy was administered as 60 mg/kg/day (4 doses, 3 days). Post-treatment echocardiographic and laboratory findings of the subjects were assessed.

Results: The study included 11 preterm infants with a gestational age of 24-29 weeks. The closure of ductus was achieved following the first cure of treatment in 2 of 3 infants administered oral paracetamol therapy and in 5 of 8 infants given intravenous paracetamol therapy. After two cures of paracetamol therapy, ductus was closed in all infants who received oral or intravenous paracetamol therapy. Re-opening was not detected in either group. No side effect was noted due to paracetamol therapy during the treatment.

Conclusion: Oral or intravenous paracetamol therapy which is an inexpensive, easily accessible and effective treatment method with less side effects can be used for medical closure of PDA as the drug of first choice. In order to generalize the conclusions further randomized, controlled trials are warranted.

Keywords: Patent ductus arteriosus, oral paracetamol, intravenous paracetamol

Giriş

Prematüre bebeklerin sık görülen sorunlarından biri olan hemodinamik anlamlı PDA önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Soldan sağa olan şantın akciğer, kalp, böbrek ve gastrointestinal sistem üzerine ciddi yan etkileri olabilmektedir(1). Hemodinamik anlamlı PDA'ya bağlı yan etkiler bilindiğinden, bu sistemler üzerindeki etkiler çıkmadan PDA'nın erken dönemde kapatılması gerektiğini bildiren çalışmalar vardır(2,3). Duktal kapatma için tedavi seçenekleri arasında medikal tedavi ve cerrahi ligasyon yer almaktadır.

Hemodinamik anlamlı PDA'nın medikal kapatılmasında en sık kullanılan ilaçlar araziidonik asitten prostoglandin sentezini inhibe eden nonsteroid antiinflamator ilaçlar olan indometazin ve ibuprofen'dir(4,5). Bu ilaçlarla duktal kapanma oranı %75-93 olarak bildirilmiştir(6). Ancak her iki ilacın da gastrointestinal kanama, böbrek yetmezliği, intestinal perforasyon, trombosit agregasyonunu bozma, hiperbilirubinemi, periferik vazokonstriksiyon gibi yan etkileri görülebilmektedir(7-10). Öte yandan intraventriküler kanama (IVK), nekrotizan enterokolit (NEK), trombositopeni ve akut böbrek yetmezliği bu ilaçların kullanımını için kontrendikasyon oluşturur.

Intrauterin dönemde duktal açıklığı sağlayan prostoglandinler; siklooksijenaz (COX1) ve peroksidaz olmak üzere iki kısımdan oluşan Prostoglandin H₂ Sentetaz (PGHS) tarafından üretilir(K). Parasetamol PGHS enziminin peroksidaz kısmına etki ederek duktus kapanmasında rol oynar(L,M). Parasetamolun duktus kapanmasındaki etkinliğini ve güvenilirliğini bildiren çalışmalar son yıllarda giderek artmaktadır. Bu çalışmada hemodinamik anlamlı PDA saptanan ve medikal kapatma tedavisinde ilk seçenek olarak oral veya intravenöz parasetamol tedavisi başlanan 11 olgu içeren bir çalışma sunduk.

Materyal ve Metod:

Çalışmaya 30 Eylül 2016 ile 31 Mart 2017 tarihleri arasında hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılarak izlenen, hemodinamik anlamlı PDA saptanan ve medikal kapatma tedavisinde ilk seçenek olarak oral veya intravenöz parasetamol tedavisi başlanan 11 preterm bebek retrospektif olarak değerlendirildi.Çalışmaya verileri eksik olan hastalar ile pulmoner hipertansiyon,konjenital kalp hastalığı ve sendrom tanısı alan hastalar alınmadı.Ekokardiyografide duktus çapı $\geq 1,5$ mm ve/veya sol atrium aorta oranı(LA/Ao) $\geq 1,5$ saptanan hastalar hemodinamik anlamlı PDA olarak değerlendirildi.Bir kür parasetamol tedavisi tüm olgulara 60 mg/kg/gün (4 doz,3 gün) şeklinde uygulanmıştı.Bir kür parasetamol tedavisi sonrası duktusu hala açık olan olgulara aynı dozdan ikinci kür tedavi uygulanmıştı.Olguların tedavi öncesi ve sonrası parasetamol tedavisine bağlı hepatotoksisiteyi değerlendirmek amacıyla karaciğer enzimleri(AST,ALT) ve total bilirubin değerleri bakılmıştı.

Çalışmaya alınan tüm olgularımızın bilgileri hastane kayıt sisteminden retrospektif olarak elde edildi.Çalışma için etik kurul onayı alındı.

Bulgular:

Hemodinamik anlamlı PDA için ilk tedavi seçeneği olarak oral veya intravenöz parasetamol tedavisi başlanan toplam 11 hasta alındı.3 olgu oral parasetamol tedavisi almışken,8 olguya ise intravenöz parasetamol tedavisi başlanmıştı.Olguların postnatal klinik özellikleri ve ekokardiyografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.Olguların ilk kür parasetamol tedavisi öncesi ve sonrası AST,ALT ve total bilirubin değerlerinde anlamlı artış yoktu(Tablo 2).Tedavi süresince parasetamol tedavisine bağlı herhangi bir yan etki saptanmamıştı.

İlk kür tedavi sonrası oral parasetamol tedavisi alan 3 olgunun 2'sinde, intravenöz parasetamol tedavisi alan 8 olgunun 5'inde duktus kapanmıştı. İki kür parasetamol tedavisi sonrası oral parasetamol veya intravenöz parasetamol alan olguların tamamında duktusun kapanmıştı. Tekrar açılma her iki grupta da yoktu.

Tartışma

Çalışmamızda hemodinamik anlamlı PDA'nın medikal kapatılmasında ilk seçenek olarak parasetamol tedavisi başlanan 11 olguda parasetamolun güvenilirliğini ve etkinliğini değerlendirdik. Parasetamolun duktus kapanmasındaki etkinliğini ilk kez olgu serisi şeklinde Hammerman ve arkadaşları tarafından 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(14). Öncel ve arkadaşlarının bildirdiği çalışmada ibuprofene yanıt vermeyen ya da ibuprofen tedavisinin kontrendike olduğu olgularda kapanma oranı %87.5 olarak bildirilmiştir(15). Yurttutan ve arkadaşlarının bildirdiği çalışmada birinci tedavi olarak oral parasetamol başlanan 6 preterm olgunun 5'nin parasetamol tedavisine yanıt verdiği bildirilmiştir(16). Yine Öncel ve arkadaşlarının enteral beslenmenin kontrendike olduğu veya beslenme intoleransı görülen 10 preterm bebeğe intravenöz parasetamol tedavisi başlanmış ve tüm olgularda duktusun kapandığı bildirilmiştir(17). Bizim çalışmamızda bir kür tedavi sonrası oral parasetamol başlanan 3 olgunun 2'sinde intravenöz parasetamol başlanan 8 olgunun 5'inde duktusun kapandığı saptandı. İki kür sonrası oral parasetamol ve intravenöz parasetamol grubundaki tüm olgularda duktusun kapandığı saptandı.

Bildirilen çalışmaların çoğunda parasetamol 60 mg/kg/gün dozunda kullanılmıştır. Ancak 30-45 mg/kg/gün şeklinde kullanımlar da bildirilmiştir. Düşük doz kullanılan olgularda

parasetamol etkinliğinde azalma olmadığı bildirilmiştir (18).Çalışmamızda bir parasetamol tedavi kürü tüm olgularımıza 60 mg/kg/gün 4 doz ,3 gün şeklinde uygulanmıştır.

İntrauterin hayatta duktal açıklık dolaşımdaki prostoglandinler tarafından sağlanmaktadır.Dolaşımdaki bu prostoglandinler siklooksijenaz(COX1) ve peroksidaz komponentlerinden oluşan prostoglandin H2 sentetaz tarafından üretilmektedir.Parasetamolun peroksidaz kısmına etki ederek prostoglandin sentezi inhibe ettiği bildirilmektedir(19,20). Duktusun kapanmasında trombositlerin rolü olduğu bilinmektedir.Parasetamolun anti-trombosit etkisi diğer nonsteroidler antiinflamatuvar ilaçlardan daha az olduğundan duktus kapanmasında bu mekanizmayla da etki edebileceği düşünülmektedir(20-22).

Tekgündüz KŞ ve arkadaşlarının bildirdiği çalışmada intravenöz parasetamol tedavisi sonrası karaciğer enzimlerinde yükselme olduğunu ve bundan dolayı düşük doz parasetamol tedavisiyle devam ettiklerini bildirmişlerdir(18).Bizim çalışmamızda oral parasetamol ve intravenöz parasetamol grubunda 60 mg/kg/gün olarak kullanılan parasetamole bağlı herhangi bir yan etki saptamadık.Her iki grupta da tedavi öncesi ve sonrası AST,ALT ve total bilirubin değerinde anlamlı artış yoktu.

Duktus kapanmasında aynı preparatın hem intravenöz hem de oral formunu karşılaştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.Gokmen ve arkadaşları yaptığı çalışmada oral ibuprofenin intravenöz ibuprofene göre daha etkin olduğunu bildirmişlerdir(23). Sancak ve arkadaşları tarafından bildirilen;10 intravenöz ve 8 oral parasetamol tedavisi alan çalışmada iki kür parasetamol tedavisi sonrası oral parasetamol grubunda kapanma oranı %88 iken intravenöz parasetamol grubunda kapanma oranı %70 olarak bildirilmiştir.Her iki grupta da parasetamole bağlı hepatotoksisite olmadığı bildirilmiştir(24).Yakın zamanda bildirilen metaanaliz çalışmasında parasetamol etkinliğinin ve güvenilirliğinin ibuprofen kadar olabileceği bildirilmiştir(25).

Sonuç olarak oral veya intravenöz parasetamol tedavisi ucuz,kolay ulaşılabilir,etkin ve yan etkisinin az olması nedeniyle PDA'nın medikal kapatılmasında ibuprofen tedavisine yanıt vermeyen veya ibuprofen tedavisinin kontrendike olduğu durumlarda ligasyon öncesi kullanılabilir.

Tablo 1:Olguların klinik ve ekokardiyografik bulguları

Olgu No	Doğum ağırlığı	Gebelik haftası	Parasetamol başlama günü	Duktus çapı (mm)	LA/Ao oranı	Uygulama yolu	Bir kür parasetamol sonrası duktus durumu	Toplama aldığı parasetamol kürü
1	700	27	6	2.1	1.8	Oral	Kapalı	Bir
2	1050	26 ^{6/7}	4	1.8	1.8	Oral	Açık	İki
3	515	25 ^{3/7}	38	1.5	2.2	Oral	Kapalı	Bir
4	855	28 ^{5/7}	4	1.9	2.3	IV	Açık	İki
5	452	25	3	1.6	1.6	IV	Kapalı	Bir
6	965	27 ^{1/7}	3	2.1	1.8	IV	Kapalı	Bir
7	600	23 ^{4/7}	3	1.9	2.0	IV	Kapalı	Bir
8	890	26 ^{3/7}	14	1.8	1.6	IV	Kapalı	Bir
9	490	25 ^{1/7}	6	1.6	1.5	IV	Kapalı	Bir
10	745	26 ^{2/7}	15	2.3	1.6	IV	Açık	İki
11	720	24 ^{4/7}	6	2.4	1.8	IV	Açık	İki

IVH;İntraventriküler Hemoraji,ABY:Akut Böbrek Yetmezliği,IV:İntravenöz, LA/Ao;Sol Atrium Aort kökü oranı

Tablo 2. Birinci kür parasetamol tedavisi sonrası karaciğer enzimleri ve total serum bilirubin değerlerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p*
AST (U/L)	31(4,78-58)	27(21-42)	0,373
ALT (U/L)	9(5-29)	10(5-19)	0,717
Total Serum bilirubin (mg/dl)	4,78(0,28-6,2)	5,5(0,29-5,5)	0,789

AST: Aspartat aminotransferaz; ALT:Alanin aminotransferaz

p* :Tedavi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılması

KAYNAKLAR

1. Thomas RL, Parker GC, Van Overmeire B, Aranda JV. A metaanalysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr* 2005;164:135-140.
2. Gregoire N, Gualano V, Geneteau A, et al. Population pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers in very premature neonates. *J Clin Pharmacol* 2004;44:1114-1124.
3. 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.
4. Noori S. Patent ductus arteriosus in the preterm infant: to treat or not to treat? *J Perinatol*. 2010;31-37.
5. Demirel G, Erdeve O, Dilmen U. Pharmacological Management of PDA: oral versus intravenous medications. *Curr Clin Pharmacol*. 2012:263-270.
6. Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of a patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD003481.
7. Ohlsson A, Walia R, Shah SS: Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane database Syst Rev* 2013;30(4):CD003481.
8. Shorter NA, Liu JY, Mooney DP, Harmon BJ: Indomethacin-associated bowel perforations: a study of possible risk factors. *J Pediatr Surg* 1999;34:442-444.
9. Erdeve O, Sarici SU, Sari E, Gok F: Oral-ibuprofen-induced acute renal failure in a preterm infant. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1565-1567.
10. 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;69:1075-1081.
11. Clyman RI. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. *Biol Neonate* 2006;89:330-335.
12. 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.
13. 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;164:510-514.
14. 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:e1618-1621.

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:F94–95.
16. 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.
17. 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.
18. 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;25:1060-1064.
19. 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;164:510–514.
20. 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;21:201–232.
21. 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;16:75–82.
22. Clyman R, Chemtob S: Vessel remodeling in the newborn: platelets fill the gap. *Nat Med* 2010;16:33–35.
23. Gokmen T, Erdeve O, Altug N, et al. Efficacy and safety of oral versus intravenous ibuprofen in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 2011;158:549–554.
24. 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*. 2016;29:135-139.
25. Terrin G, Conte F, Oncel MY, Scipione A, McNamara PJ, Simons S, Sinha R, Erdeve O, Tekgunduz KS, Dogan M, Kessel I, Hammerman C, Nadir E, Yurttutan S, Jasani B, Alan S, Manguso F, De Curtis M. Paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016;101:F127-136.