

## بروز و سیر بالینی کانال بین شریانی در نوزادان نارس بستری شده در بخش مراقبتهای ویژه نوزادان در بیمارستان نمازی

دکتر شهناز پورآرین<sup>۱</sup>

**Title:** *Incidence and clinical course of patent ductus arteriosus in premature neonates admitted in Neonatal ICU ward, Nemazee hospital.*

**Author:** *Pourarian S,(MD).*

**Introduction:** *The advance in survival of premature neonates has significantly increased the incidence of patent ductus arteriosus (PDA). The pharmacological closure of the duct by antiprostoglandins has changed the clinical course of PDA. Early diagnosis and management of PDA can prevent many foreseeable complications. The objectives of this study were to determine the incidence, clinical profile and outcome of PDA in premature infants.*

**Methods:** *In this study, seventeen neonates admitted over a one year period from September 2000 to November 2001 to the NICU at Nemazee hospital of Shiraz University of Medical Sciences, were diagnosed as cases with PDA. The epidemiologic and clinical profile, management and outcome of PDA were investigated by a cross-sectional design. Echocardiography was used to confirm the clinically suspected PDA and repeated to demonstrate the closure of PDA.*

**Results:** *PDA occurred in 14.9% of the total 114 premature infants who were admitted to NICU. The analysis revealed that respiratory distress syndrome (RDS) and pneumonia were the most determinant factors in 12 cases (70.6%) and sepsis in 3 (17.6%). More than three-fourth of the neonates had an onset of PDA in the first week of life accompanied by an inverse relation to birth weight and gestational age. The major presenting features were systolic murmur (100%), bounding pulses (30%) and tachycardia (47%). About 82.3% of the neonates responded to oral ibuprofen with no complications.*

**Conclusion:** *Detection of abnormal heart sounds can be the best guide for early diagnosis of PDA especially in premature infants with RDS. Using echocardiography for confirmation of diagnosis and initiation of antiprostaglandins is crucial in preventing any complications in these patients.*

**Keywords:** *Patent ductus arteriosus- premature infant.*

۱- گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

**چکیده:**

**مقدمه:** میزان شیوع باز بودن کانال شریانی<sup>۱</sup> PDA با افزایش زنده ماندن نوزادان با توجه به افزایش امکانات ICU بیشتر شده است و سیر بالینی با استفاده از داروهای ضد پرستاگلندینها تغییر کرده است. با توجه به اینکه تشخیص به موقع و درمان زودرس، بخصوص در نوزادان نارس از اهمیت ویژه‌ای برخوردار و می‌تواند از عوارض این بیماری جلوگیری کند، لذا بر آن شدیم که مطالعه‌ای جهت بررسی میزان بروز، سیر بالینی و در صورت درمان، پاسخ به درمان در نوزادان مبتلا به PDA انجام دهیم. روش کار: این مطالعه به صورت مقطعی و توصیفی و با رجوع به پرونده‌های نوزادان نارس (کمتر از ۳۷ هفته) از نظر بازماندن کانال بین شریانی (PDA) بستری در بخش مراقبتهای ویژه نوزادان در بیمارستان نمازی به مدت یک سال، از تاریخ ۷۹/۶/۱ تا ۸۰/۶/۳۰ انجام گرفت. در این بررسی اطلاعات شامل مشخصات اپیدمیولوژیک بیماران مانند وزن تولد، سن حاملگی، سن بروز یافته‌ها و سیر بالینی، بیماریهای زمینه‌ای هم چنین نوع درمان، پاسخ به درمان و پیش آگهی آنها استخراج گردید. اکوکاردیوگرافی برای تأیید تشخیص و هم‌چنین ارزیابی جواب به درمان استفاده شده بود.

**یافته‌ها:** از ۱۱۴ نوزاد نارس بستری شده ۱۷ نوزاد (۱۴/۹٪) به عنوان PDA تشخیص داده شده بودند. شایعترین بیماری زمینه‌ای سندرم دیسترس تنفسی و پنومونی (۱۲) ۷۰/۶٪ و به دنبال آن سپتسمی (۳) ۱۷/۶٪ موارد را تشکیل می‌داد. میزان بروز PDA در هفته اول زندگی ۷۶/۵٪ بود که رابطه معکوسی را با سن حاملگی و وزن تولد نشان داد. از نظر علائم کلینیکی: سوفل قلبی ۱۰۰٪، تاکی کاردی ۴۷٪ و نبض پرفشار در ۳۰٪ موارد مشاهده شد. کلیه نوزادان با ایوپروفن درمان شده که از آن میان ۱۴ نفر (۸۲/۳٪) به درمان پاسخ داده بودند. تشخیص و پاسخ به درمان با اکوکاردیوگرافی ارزیابی شده بود.

**نتیجه‌گیری:** معاینه فیزیکی قلب، می‌تواند به عنوان راهنمای خوبی برای تشخیص زودرس PDA به کار رود و استفاده از اکوکاردیوگرافی، می‌تواند به عنوان یک روش مطمئن جهت تشخیص و ارزیابی پاسخ به درمان به شمار رود. با توجه به میزان بروز PDA در نوزادان نارس، غربالگری کلیه نوزادان نارس و درمان به موقع با داروهای ضد پروستاگلاندین می‌تواند تاثیر به سزائی در سیر این بیماری داشته باشد.

**کل واژگان:** مجرای شریانی باز، نوزاد نارس.

**روش کار:**

این مطالعه گذشته‌نگر و به صورت توصیفی، با رجوع به پرونده‌های پزشکی نوزادان نارس (کمتر از ۳۷ هفته حاملگی) بستری شده در بخش مراقبتهای ویژه نوزادان بیمارستان نمازی شیراز از تاریخ ۷۹/۶/۱ لغایت ۸۰/۶/۳۰ انجام شده است. در این بررسی میزان بروز PDA (بازماندن مجرای شریانی) و مشخصات اپیدمیولوژیک بیماران از قبیل: وزن تولد، سن حاملگی، سن بروز یافته‌ها، سیر بالینی، نوع درمان و همچنین پاسخ به درمان در آنها مورد مطالعه قرار گرفته است. تشخیص PDA بر اساس علائم کلینیکی مانند سوفل سیستولیک، تاکی کاردی، نبض پرفشار و بالاخره اکوکاردیوگرافی بوده است. کلیه نوزادان از نظر درمان،

**مقدمه:**

بازبودن کانال بین شریانی (PDA) که در دوران جنینی لازمه حیات جنین می باشد بعد از تولد، غیر طبیعی بوده و باعث ایجاد شانت چپ به راست می شود که در صورت زیاد بودن مقدار شانت، ایجاد نارسائی قلبی در نوزادان می‌نماید (۱). شیوع PDA حدوداً یک در (۵۰۰-۲۵۰۰) تولد زنده گزارش شده است (۲) که شایعترین شانت خارج قلبی است و بخصوص در نوزادان نارس که دچار سندرم دیسترس تنفسی می‌شدند منجر به مشکلات تنفس بیشتری می‌شود. به همین دلیل تشخیص این ضایعه و درمان آن در کوتاه کردن دوره بحران تنفسی بسیار اهمیت دارد. با توجه به اهمیت و شیوع این بیماری در نوزادان نارس بر آن شدیم که تحقیقی در مورد میزان بروز و سیر بالینی آن در این نوزادان انجام دهیم.

<sup>1</sup> - patent ductus arteriosus

انتروکولیت نکروزان و نارسائی کلیوی فوت کرده بودند.

### بحث:

پیشرفتی که در مراقبت‌های ویژه نوزادان نارس حاصل شده، منجر به بهبود قابل ملاحظه‌ای در بقای این نوزادان گردیده است. شیوع بالای بازبودن کانال شریانی (PDA) در بین نوزادان نارس (۸۰-۱۸٪) (۳) باعث شد که متخصصین نوزادان و کاردیولوژیست‌ها، بیشتر به این بیماری توجه و تحقیقات زیادی در مورد علل، علائم کلینیکی، سیر بالینی و در نهایت درمان این بیماری انجام دهند. میزان بروز PDA در مطالعه ما ۱۴/۹٪ بود. این می‌تواند به دلیل آن باشد که تشخیص‌ها بیشتر بر اساس علائم کلینیکی و اکوکاردیوگرافی در نوزادان علامتدار انجام شد. در مطالعه‌ای (۴) نیز میزان بروز در نوزادان نارس علامتدار با وزن ۱۰۰۰ و ۱۵۰۰-۱۰۰۰ گرم به ترتیب ۲۰/۹٪ و ۲۰/۴٪ بود.

PDA با شانت بزرگ چپ به راست، باعث ایجاد نارسائی قلبی، انتروکولیت نکروزان و افزایش احتمال ابتلا به برونکوپولموناری دیسپلازی بخصوص در نوزادان نارس مبتلا به بیماری هیالین ممبران و دیسترس تنفسی می‌شود. از طرفی دیگر، همانطور که در مطالعه ما دیده شد، درصد بیماران PDA که سندرم دیسترس تنفسی و پنومونی به عنوان بیماری زمینه‌ای داشتند، ۷۰/۶٪ بود که نشان می‌دهد که این دو بیماری می‌توانند، یک عامل مهمی در ایجاد PDA به شمار روند. وجود PDA را در این بیماری، می‌توان به کاهش عصب دهی کولینرژیک در مجرا، کاهش پاسخ‌دهی نسبی به اکسیژن و وجود گیرنده‌های ناکافی برای آن در عضله میوکارد نسبت داد (۵). جالب توجه این که تشخیص PDA در این بیماران، بیشتر در مرحله بهبودی میسر می‌شود (۶)، هم‌چنان که در مطالعه آقای لی (۴) متوسط سن نوزادان نارس علامت‌دار در زمان تشخیص به طور واضح کمتر از آنهایی که بدون علامت بودند نشان داده شده است ( $P=0/044$ ) در مقابل  $9/6 \pm 1/7$  روز،  $3/6 \pm 2/9$  است.

اما از نظر میزان بروز در مطالعه ما در هفته اول زندگی ۷۶/۵٪ در مقابل ۲۳/۵٪ در هفته دوم زندگی بوده است. لذا به نظر می‌رسد میزان بروز علامت در هفته اول بیشتر است. در این مطالعه در نوزادانی که سن حاملگی کمتر از ۳۲ هفته (۷۰/۶٪) و وزن تولد کمتر از ۱۵۰۰ گرم (۶۴/۸٪) داشته‌اند میزان بروز PDA بیشتر بوده است و رابطه معکوسی را نشان می‌دهد.

در مطالعه‌ای (۶) که روی ۲۰ نفر مبتلا به PDA انجام شده میزان بروز را در ارتباط با سن حاملگی، ۷۰٪ در سنی کمتر از ۳۲ هفته و ۳۰٪ در سنی بیشتر از ۳۲ هفته محاسبه کرده‌اند.

درمان‌های حمایتی شامل محدود کردن مایعات، تجویز اکسیژن و داروی ایبوپروفن خوراکی به میزان ۱۰mg/kg به صورت یک دوز در ابتدا و سپس ۵mg/kg در ۲۴ و ۴۸ ساعت بعد دریافت کرده بودند.

اکوکاردیوگرافی برای همه بیماران علامت‌دار حداقل ۲ بار انجام شده بود. یک بار قبل از تشخیص بیماری و بار دیگر ۷۲ ساعت پس از درمان جهت ارزیابی جواب به درمان صورت گرفته بود.

### یافته‌ها:

از میان ۱۱۴ نوزاد نارس بستری شده در دوران مطالعه ۱۷ نوزاد به عنوان PDA تشخیص داده شدند که در این صورت میزان بروز PDA حدود ۱۴/۹٪ محاسبه شد. میزان ابتلاء در دختران ۶۴/۷٪ (۱۱ نفر) و در پسران ۳۵/۳٪ (۶ نفر) بود. لذا نسبت پسر به دختر ۱:۱/۸ بود. از نظر سنی در زمان تشخیص: ۲۹/۴٪ (۵ نفر) در سه روز اول زندگی تشخیص داده شدند. ۴۷/۱٪ (۸ نفر) در ۳-۷ روزگی ۲۳/۵٪ (۴ نفر) در هفته دوم زندگی بودند. بر اساس این نتایج میزان بروز در هفته اول زندگی ۷۶/۵٪ (۱۳ نفر) بود. بروز PDA را در ارتباط با سن حاملگی و وزن هنگام تولد در جدول شماره (۱) نشان داده شده است.

جدول ۱- ارتباط PDA با وزن هنگام تولد و سن حاملگی در نوزادان نارس بستری شده در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان بیمارستان نمازی سال ۸۰-۱۳۷۹

وزن تولد (گرم)	سن حاملگی (هفته)		کل (%)
	۲۷-۳۱	۳۲-۳۶	
۵۰۰-۹۹۹	۲	۱	۳ (۱۷/۶)
۱۰۰۰-۱۴۹۹	۵	۳	۸ (۴۷)
۱۵۰۰-۲۰۰۰	۳	۱	۴ (۲۳/۵)
> ۲۰۰۰	۲	۲	۴ (۱۱/۷)
جمع کل تعداد (%)	۱۲ (۷۰/۶)	۵ (۲۹/۴)	۱۷ (۱۰۰)

سن متوسط حاملگی: (۳۶-۲۷) ۳۱/۴ هفته و وزن متوسط نوزادان زمان زایمان (۹۴۰±) ۱۴۵۰ گرم بوده است. بیماری‌های زمینه‌ای که با تشخیص اولیه بستری شده‌اند شامل: سندرم دیسترس تنفسی و پنومونی ۷۰/۶٪ (۱۲ مورد)، سپتی سمی ۱۷/۶٪ (۳ مورد)، انتروکولیت نکروزان ۵/۸٪ (۱ مورد)، نارسائی کلیوی ۵/۸٪ (۱ نفر). مهم‌ترین علامت در زمان تشخیص سופل سیستولیک ۱۰۰٪ (۱۷)، تاکی کاردی ۴۷٪ (۸ نفر)، نبض پرفشار ۳۰٪ (۵ مورد) بوده است. از نظر درمان کلیه بیماران با ایبوپروفن درمان شدند، ۸۲/۳٪ (۱۴ نفر) به درمان پاسخ داده بودند. سه تا از بیماران به دلیل عفونت خونی (سپتیمی)،

بیماران از بروفن خوراکی استفاده کرده و به درمان خوب پاسخ داده بودند. مطالعه‌ای (۹) که در همین دانشگاه در سال ۱۳۷۸ انجام شده، درمان با ایوپروفن و ایندومتاسین خوراکی را مقایسه کردند و به این نتیجه رسیدند که پاسخ به درمان با ایوپروفن و ایندومتاسین خوراکی ۸۰٪ و ۷۰٪ به ترتیب، بوده است. از طرفی اگر چه در صورتی که به درمان دارویی پاسخ داده نشود، استفاده از عمل جراحی جهت بستن مجرا نتایج خوبی را به دنبال داشته است. به طوری که در مطالعه نوزادانی با وزن تولد بسیار کم (VLBW)<sup>۳</sup> که به علت PDA دچار نارسائی قلبی شده و به درمانهای اولیه جواب نداده و تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند، نتایج بسیار خوب و مؤثری را به دست آورده بودند. به طوری که از ۱۰۱ نوزاد با وزن میانگین  $969 \pm 231$  گرم و میانگین هفته حاملگی حدود ۲۷ هفته تنها ۳٪ مرگ و میر داشته‌اند (۱۰).

امروزه جدا از درمان‌های دارویی و یا جراحی مطالعاتی هم در مورد پیشگیری از PDA انجام شده است که اثرات خیلی خوبی داشته است. در مطالعه‌ای که در نوزادانی که هفته حاملگی کمتر از ۳۴ هفته داشته‌اند استفاده از بروفن وریدی به صورت پروفیلاکسی در ۲۴ ساعت اول زندگی توانسته است که میزان بروز PDA را تا ۹۲٪ نسبت به گروه کنترل کاهش دهد (۱۱). استفاده از بروفن چه به صورت پیشگیری و چه به صورت درمانی بدون ایجاد هیچگونه عوارضی دیده شده است که می‌تواند کاملاً مؤثر باشد و نیاز به درمان با ایندومتاسین را که معمولاً عوارضی به دنبال دارد نیز کم کند (۱۲).

با توجه به عدم دسترسی کافی به بروفن وریدی در کشور مشخص نیست که استفاده از بروفن خوراکی جهت پیشگیری یا درمان می‌تواند کاملاً مؤثر باشد. به نظر می‌رسد مطالعات بیشتری در این لازم است انجام شود.

### نتیجه:

استفاده از علائم کلینیکی بخصوص معاینه فیزیکی قلب می‌تواند راهنمای خوبی برای تشخیص زودرس PDA در نوزادان نارس باشد. بنابراین به کار بردن اکوکاردیوگرافی، می‌تواند مطمئن‌ترین وسیله هم برای تشخیص و هم برای ارزیابی پاسخ به درمان باشد.

با توجه به اینکه شناس ابتلا به PDA در نوزادان نارس، بدون در نظر گرفتن وزن تولد و سن حاملگی با درصد بالا روبرو

همچنین در همین مطالعه میزان بروز در نوزادانی که وزنی کمتر از ۱۵۰۰ گرم داشتند ۵۵٪ و در آنهایی که وزنی بیشتر از ۱۵۰۰ گرم داشتند میزان بروز ۴۵٪ ذکر کردند و رابطه معکوسی بین میزان بروز از یک طرف و سن حاملگی و وزن هنگام تولد از طرفی دیگر، به دست آمده بود.

در رابطه با تشخیص، مهمترین یافته در معاینه بالینی این بیماران سوفل قلبی بود که در ۱۰۰٪ بیماران دیده شد و سپس با اکوکاردیوگرافی ثابت شده بود. در تحقیقی (۶) که توسط شانتالا<sup>۱</sup> و همکارانش انجام گرفت نشان داده شد که سوفل قلبی در ۱۰۰٪ موارد نبض پرفشار ۴۰٪، نارسائی قلبی ۴۰٪ و تاکی کاردی ۴۲٪ موارد را به خود اختصاص داده بودند. هر چند که این تحقیقات نشان داده بودند که سوفل مشخصی ممکن است در ابتدای تشخیص وجود نداشته باشد. همچنین در مطالعه‌ای که آقای اسکینر<sup>۲</sup> (۷) در سال ۲۰۰۱ انجام داده به نقش اکوکاردیوگرافی در تشخیص همودینامیکی و اندازه قطر مجرا اشاره کرده است. در این مطالعه به این نکته اشاره شده که متخصصین نوزادان و کاردیولوژیستهای اطفال باید توجه داشته باشند که بیماریهای قلبی مادرزادی زیادی در بیماران PDA ممکن است وجود داشته باشد ولی تشخیص داده نشود و یا ممکن است به وجود PDA وابسته باشد و در مورد درمان این نوزادان باید دقت بیشتری کرد. با توجه به مطالعه حاضر به نظر می‌رسد که استفاده از اکوکاردیوگرافی می‌تواند به عنوان یک وسیله مطمئن در نوزادان علامت‌دار برای تشخیص به کار رود.

در این مطالعه از نظر درمان با توجه به اینکه ایندومتاسین، یا ایوپروفن وریدی در دسترس نبوده، از ایوپروفن خوراکی برای درمان این بیماران استفاده شده بود. نسبت جواب به درمان در این مطالعه ۸۲/۲٪ بود. در صورتی که مطالعات دیگر درمان با ایوپروفن (وریدی) این نسبت را حدود ۷۳٪ (۸) و با ایندومتاسین وریدی (۵۶) را حدود ۸۱/۲۵٪ و ۹۷٪ ذکر کرده اند. همچنین در مطالعه‌ای که آقای لی (۴) انجام داده نشان داده که نوزادان مبتلا به PDA به درمان با دیورتیک‌ها و درمان‌های حمایتی جواب خواهند داد اما در صورتی که PDA علامت‌دار به این درمان‌ها جواب ندهند درمان دارویی درمان مناسبی خواهد بود که به نظر می‌رسد در مطالعه ما نیز نوزادان به درمان‌های حمایتی و ایوپروفن خیلی خوب جواب داده بودند.

اخیراً استفاده از بروفن خوراکی به جای وریدی نیز مورد توجه قرار گرفته است، همچنان که در مطالعه ما مشاهده شد کلیه

<sup>۱</sup> - Shanthala

<sup>۲</sup> - Skinner

<sup>۳</sup> - very low birth weight

ایجاد کرده و آنها را از عوارض PDA نجات دهد.

است. لذا به نظر می‌رسد که غربالگری در کلیه نوزادان نارس جهت تشخیص و درمان زودرس می‌تواند تغییری در سیر بیماری

## References:

- 1- Freed MD. Patent Ductus Arteriosus. In : Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, eds. *Hurst's, The Heart*. 10th ed. New York: The Mc Graw-Hill Companies; 2001:1858-61.
- 2- Mullins CE, Pagotto L. Patent Ductus Arteriosus. In : Garso A, Bricker JT, Fisher DJ, eds. *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998: 1181-96.
- 3- Siassi B, Blanco C, Cabal LA, et al. Incidence and clinical features of PDA in LBW infants: prospective analysis of 150 consecutively born infants. *Pediatrics*. 1976; 57(3): 347-51.
- 4- Lee CS, Hwang B, Lu JH, et al. Symptomatic PDA in VLBW infants. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 1998; 61(2): 93-8.
- 5- Heyman MA, Rudolph AM, Silverman NH, et al. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med* 1976; 295: 530-3.
- 6- Shanthala CC, Maiya PP, Wishwanath D, et al. Clinical profile of management of PDA in neonates. *Indian Pediatr*. 1997; 64: 664 – 70.
- 7- Skinner J. Diagnosis of patent ductus arteriosus. *Semin Neonatal*. 2001;6(1):49-61.
- 8- Lago P, Bettiol T, Salvodori S, et al. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for PDA: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2002;161(4):202-7.
- 9- Pourarian S, Pishva N, Madani A, et al. The effect of oral ibuprofen and indomethacin on the closure of PDA in premature infants in Nemazee Hospital. [Thesis for the MD degree], Shiraz Medical Sciences University ; 2000.
- 10- Niinikoski H, Alanen M, Parvonen T, et al. Surgical closure of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Pediatr Surg Int*. 2001; 17 (5-6): 338-41.
- 11- Dani C, Bertini G, Reali MF, et al. Prophylaxis of patent ductus arteriosus with ibuprofen in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2000; 89(11): 1369-74.
- 12- De-Carolis MP, Romagnoli C, Polimeni V, et al. Prophylactic ibuprofen therapy of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2000; 159(5): 364-8.