

Emilia Aarnio

**Avoin valtimotiehyt (PDA), siihen vaikuttavat tekijät sekä seurannassa ja hoidossa tapahtuneet muutokset täysiaikaisina syntyneillä lapsilla**

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2024

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Emilia Aarnio

**Avoin valtimotiehyt (PDA), siihen vaikuttavat tekijät sekä seurannassa ja hoidossa tapahtuneet muutokset täysiaikaisina syntyneillä lapsilla**

Kliininen laitos (TYKS lasten ja nuorten klinikka)

Kevätlukukausi 2024

Vastuhenkilö: EL Anita Arola

# TURUN YLIOPISTO

## Lääketieteellinen tiedekunta

**Oppiaine:** Lasten kardiologia

**Tekijä:** Emilia Aarnio

**Otsikko:** Avoin valtimotiehyt (PDA), siihen vaikuttavat tekijät sekä seurannassa ja hoidossa tapahtuneet muutokset täysiaikaisina syntyneillä lapsilla

**Sivumäärä:** 21 sivua

**Päivämäärä:** Helmikuu 2024

---

Valtimotiehyt on sikiöaikana välttämätön rakenne, jonka sulkeutumiseen syntymän jälkeen vaikuttavat monet tekijät, mm. veren happiosapainen nousu. Tiehyt sulkeutuu normaalisti muutaman ensimmäisen elinpäivän aikana, mutta se voi kuitenkin jäädä avoimeksi ja aiheuttaa oikovirtausvian vastasyntyneelle. Tällöin potilaan diagnoosi on avoin valtimotiehyt (PDA).

Tässä syventävien opintojen kirjallisessa työssä tutkittiin täysiaikaisesta raskaudesta syntyneiden lasten avoimia valtimotiehyitä (PDA), jotka on diagnosoitu TYKS:n Lasten ja nuorten klinikalla vuosina 2000–2022. Tutkimuksen tavoitteena oli saada tietoa PDA:n spontaanista sulkeutumistaipumuksesta ja spontaaniin sulkeutumiseen mahdollisesti vaikuttavista tekijöistä. Tutkimuksessa selvitettiin myös avoimiin valtimotiehyisiin liittyvien oireiden esiintyvyys, mahdolliset riskitekijät, käytetty diureettilääkitys, tarvittavat sulkutoimenpiteet ja toimenpiteisiin mahdollisesti liittyvät komplikaatiot ja jäännösoikovirtaukset.

Tutkimusaineisto koostui retrospektiivisestä potilasaineistosta, joka kerättiin potilasrekisteristä diagnoosikoodin Q25.0 avulla etsityistä potilaskertomusteksteistä kesän ja syksyn 2022 aikana. Aineistoon kuului 243 potilasta.

Seurannassa 47,3 % avoimista valtimotiehyistä sulkeutui spontaanisti. Spontaanista sulkeutumista tapahtui eniten kolmen kuukauden ikään mennessä, mutta PDA saattoi sulkeutua spontaanisti vielä jopa potilaan kymmenennenkin ikävuoden jälkeen. Spontaanisti sulkeutumiseen tilastollisesti merkittävästi vaikuttavia tekijöitä olivat valtimotiehyen läpimitta, muu rakenteellinen sydänvika ja PDA:han liittyvä sukurasite. Kliinisesti tärkeimpiä spontaanisti sulkeutumiseen vaikuttavia tekijöitä olivat lisäksi pulmonaalihypertensio eli keuhkoverenpainetauti ja kromosomipoikkeavuuksista erityisesti Downin syndrooma. Yleisin PDA:han liittyvä löydös oli sydämen sivuääni, seuraavaksi yleisimpiä olivat kongestiivinen sydämen vajaatoiminta ja pulmonaalihypertensio. Oireista yleisimmät olivat tihentynyt hengitys (takypnea) ja heikentynyt painonnousu. Valtimotiehyistä 32,9 % tarvitsi sulkutoimenpidettä, joista 61,3 % tehtiin katetriteitse ja 38,7 % kirurgisesti. Toimenpiteistä aiheutuvia komplikaatioita esiintyi 7,6 %:lla ja ne olivat yleisempiä kirurgisissa suluissa.

**Avainsanat:** avoin valtimotiehyt, synnynnäinen rakenteellinen sydänvika, lapsipotilas, riskitekijät, ennuste

# SISÄLLYS

<b>1 JOHDANTO</b>	<b>5</b>
1.1 Avoin valtimotiehyt (PDA)	5
1.2 Oireet ja löydökset	6
1.3 Avoimen valtimotiehyen hoitovaihtoehdot	7
1.4 PDA:n riskitekijöistä	8
1.4.1 Kromosomipoikkeavuudet ja synnynnäiset rakenteelliset sydänviat	9
1.4.2 Muut synnynnäiset rakenteelliset sydänviat ja PDA	10
<b>2 TUTKIMUKSEN TARKOITUS</b>	<b>11</b>
<b>3 AINEISTO JA MENETELMÄT</b>	<b>12</b>
3.1 Aineisto	12
3.2 Potilaiden esitiedot	12
3.3 PDA:n oireet ja löydökset, spontaani sulkeutumistaipumus ja hoito	12
3.4 Tilastolliset menetelmät	13
<b>4 TULOKSET</b>	<b>15</b>
4.1 Sukupuoli- ja ikäjakauma	15
4.2 Oireet ja löydökset	15
4.3 Spontaani sulkeutumistaipumus	15
4.4 Spontaaniin sulkeutumistaipumukseen vaikuttavat tekijät	15
4.4.1 PDA:n läpimitta	16
4.4.2 Muut synnynnäiset rakenteelliset sydänviat	16
4.4.3 PDA:n riskitekijät	17
4.5 Hoito ja hoitoihin liittyvät komplikaatiot	19
<b>5 PÄÄTELMÄT</b>	<b>21</b>
<b>6 YHTEENVETO</b>	<b>25</b>
<b>LÄHTEET</b>	<b>26</b>

# 1 Johdanto

## 1.1 Avoin valtimotiehyt (PDA)

Valtimotiehyt (ductus arteriosus, DA) on sikiöaikana normaali ja systeemiperfuusiolle välttämätön verisuonirakenne. Se kulkee proksimaalisen aortan ja keuhkovaltimorungon välillä ja mahdollistaa veren kulun vielä kehittymässä olevien keuhkojen ohi suoraan laskevaan aorttaan ja kohti istukkaa. Vain pieni, keuhkojen kehittymiseen tarvittava verimäärä (5–15 % koko verimäärästä) kulkee keuhkojen kautta ja loppu menee laskevan aortan kautta systeemikiertoon. (1). Sikiönkehityksen aikana sydämen oikea kammio vastaa noin 65 %:sta sydämen minuuttitulavuudesta. Lisäksi keuhkoverenkierron vastus on sikiöaikana suuri. (4). Ilman valtimotiehyttä oikeaan kammioon kohdistuisi voimakas jälkikuorma (afterload), jonka seurauksena sikiön selviäminen olisi uhattuna. Ennenaikainen valtimotiehyen sulkeutuminen tai merkittävä kaventuminen sikiöaikana voi johtaa pahimmillaan sydämen oikean kammion vajaatoimintaan ja sikiön hydropsiin (1).

Sikiöaikana valtimotiehyttä pitävät auki monet tekijät. Näistä tärkeimpiä ovat veren matala happiosapaine ja syklo-oksigenaasivälitteiset arakidonihapon metaboliatuotteet prostaglandiini PGE2 ja prostasykliini PGI2 (2). PGE2:n ja PGI2:n pitoisuudet ovat sikiöllä suuret, sillä niitä muodostetaan istukassa ja niiden metabolia keuhkoissa on vähäistä. PGE2 ja PGI2 laajentavat valtimotiehyttä sen seinämässä olevien prostaglandiinireseptorien välityksellä. Myös nitraatti laajentaa tiehyttä. (2). Syntymän jälkeen vastasyntyneen verisuoniston sisäinen ympäristö muuttuu radikaalisti hengityksen käynnistyessä, keuhkojen avautuessa ja istukan poistuttua verenkiertojärjestelmästä. Veren happiosapaine kasvaa ja prostaglandiinien pitoisuus verenkierrossa pienenee keuhkoissa tapahtuvan metabolian lisääntymisen ansiosta (2,3). Tämän seurauksena valtimotiehyen seinämän sileä lihas supistuu ja luumen kutistuu. Valtimotiehyen sulkeutumista syntymän jälkeen edistävät happiosapaineen nousun sekä prostaglandiinin ja prostasykliinin pitoisuuksien vähenemisen lisäksi prostaglandiinireseptorien määrän väheneminen ja keuhkoverenkierron vastuksen noususta aiheutuva valtimotiehyen seinämän verenpaineen lasku. Lisäksi valtimotiehyt menettää sensitiivisyytensä PGE2:n vasodilatoivalle vaikutukselle (2).

Normaalisti valtimotiehyt sulkeutuu täysiaikaisella vastasyntyneellä kolmen ensimmäisen elinpäivän aikana funktionaalisesti, mutta sen täydelliseen, anatomiseen sulkeutumiseen menee yleensä kahdesta kolmeen viikkoa (1). Lopulta tiehyt korvautuu sidekudoksella, jolloin

valtimotiehyen paikalle muodostuu ligamentum arteriosum. Valtimotiehyen sulkeutuminen voi syntyvän jälkeen viivästyä tai tiehyt voi jäädä kokonaan sulkeutumatta. Fysiologista spontaania sulkeutumista tapahtuu vauvan kolmen ensimmäisen elinvuorokauden aikana, ja jos tiehyt todetaan vielä kolmannen vuorokauden kohdalla ultraäänitutkimuksessa avoimeksi, vastasyntynyt saa diagnoosin avoin (tai avoimeksi jäänyt) valtimotiehyt (patent ductus arteriosus, PDA). Spontaania sulkeutumista voi tapahtua vielä kolmannen elinvuorokauden jälkeenkin, mutta silloin sulkeutumista pidetään viivästyneenä. Tällöin tiehyeen on vaikuttanut tekijöitä, joiden takia spontaani sulkeutuminen ei ole päässyt tapahtumaan fysiologisesti.

Avoin valtimotiehyt on oikovirtausvika, jossa keuhkoverenkierron vastuksen ja keuhkovaltimopaineen laskiessa kehittyy oikovirtaus vasemmalta aortasta oikealle keuhkovaltimoon. Oikovirtausviat ovat yleisimpiä synnynnäisiä sydänvikoja, ja PDA kuuluu kammioväliseinäaukon (VSD), eteisväliseinäaukon (ASD) ja eteis-kammioväliseinäaukon (AVSD) kanssa niistä yleisimpiin (1). PDA voi olla pieni ja verenkierrollisesti merkityksetön tai kookas ja oireita aiheuttava. Sen koko ja rakenne vaihtelevat paljon, mutta yleensä tiehyt on aortanpuoleisesta päästään leveämpi kuin keuhkovaltimon puoleisesta päästään (4). Avoimeksi jääneen valtimotiehyen verenkierrollinen merkitys määräytyy pääosin sen mukaan, millainen vastus valtimotiehyen läpi kulkevalle verelle muodostuu. Vastukseen vaikuttavat tiehyen pituus, poikkipinta-ala ja muoto. Virtaukseen PDA:n läpi vaikuttaa lisäksi paine-ero aortan ja keuhkovaltimorungon välillä. Keuhkoverenkierron vastuksen merkitys korostuu suurissa valtimotiehyissä, sillä silloin tiehyt ei itsessään rajoita sen läpi kulkevaa virtausta. (1).

PDA on yleisempi keskosilla; ennenaikainen syntymä on yksittäisistä riskitekijöistä merkittävin valtimotiehyen auki jäämiselle (3). Tiehyt saattaa jäädä avoimeksi myös täysiaikaisilla vauvoilla. Verenkierrollisesti merkittävän PDA:n esiintyvyys täysiaikaisilla vauvoilla on 0,05–0,08 % (1).

## 1.2 Oireet ja löydökset

Pieni PDA on yleensä oireeton, ja se löytyy yleensä sattumalta sydämen sivuäänien tai muun syyn takia tehdyn sydämen ultraäänitutkimuksen yhteydessä (1,4). Kookkaasta PDA:sta seuraa systolis-diastolinen vasemmalta oikealle suuntautuva oikovirtaus, joka johtaa

keuhkoverenkierron lisääntymiseen ja systeemiseen hypoperfuusioon sekä vähitellen sydämen vasemman puolen tilavuuskuormitukseen ja keuhkoödeemaan. Pitkittyessään tilanne johtaa sydämen kongestiiviseen vajaatoimintaan. (1). Tyypillisiä oireita vauvalla ovat tihentynyt hengitys, väsyminen ja hikoilu syödessä sekä painonnousun heikentyminen. Statuslöydöksiä voidaan todeta parhaiten pulmonaalialueelta kuultava, tyypillinen jatkuva systolis-diastolinen sivuääni (ns. koneääni). Jos sivuääntä ei kuulu, PDA on hiljainen, verenkierrolle merkityksetön ns. silent duct (1). Muita mahdollisia statuslöydöksiä PDA-potilailla ovat takykardia, iskevät nivuspulssit, matala diastolinen verenpaine (ja leveä pulssipaine) sekä suurentunut maksa. Diagnoosi varmistuu sydämen ultraäänitutkimuksella, jossa määritetään tiehyen koko, muoto sekä oikovirtauksen suunta ja määrä (1).

Pitkäaikaisseurannassa hoitamaton, verenkierrollisesti merkittävä PDA voi aiheuttaa komplikaatioita. Kookas avoin valtimotiehyt voi estää keuhkoverenpaineen laskun, ja tästä voi aiheutua vuosien kuluessa peruuttamattomia keuhkoverisuonien muutoksia, keuhkoverenpainetautia eli pulmonaalihypertensiota ja lopulta oikovirtauksen kääntyminen oikealta vasemmalle (4). Nykyisin Suomessa ja muissa kehittyneissä maissa ultraäänitutkimusten helppo saatavuus mahdollistaa PDA:n varhaisen diagnostiikan, joten merkittäviä komplikaatioita ei synny. Lapset, joilla on verenkierrollisesti merkittävä avoin valtimotiehyt, pääsevät toimivan terveydenhuoltojärjestelmän ansiosta ajoissa hoitoon. Hoidettuna avoimen valtimotiehyen ennuste on hyvä.

### **1.3 Avoimen valtimotiehyen hoitovaihtoehdot**

PDA:n sulkua ei aina ole aiheellinen, sillä spontaania sulkeutumista voi tapahtua kuukausien ja jopa vuosienkin kuluttua. Pieni tai keskisuuri valtimotiehyt oireettomalla imeväisellä ei edellytä sulkua, mutta seuranta on aiheellista. Oireista vauvaa voidaan hoitaa nesteenpoistolääkkeillä (yleensä furosemiidi) ennen sulkutoimenpidettä vauvan tilaa tiheästi seuraten. Jos imeväisellä todetaan avoimen valtimotiehyen lisäksi muita rakenteellisia sydänvikoja, on otettava huomioon, että tietyissä vaikeissa rakenteellisissa sydänvioissa keuhko- tai systeemiverenkierron ylläpitäminen voi olla ns. duktus-riippuvaista (1). Tällöin potilaan hengissä pysymiseksi valtimotiehyt on pidettävä lääkkeellisesti avoimena.

Täysiaikaisen lapsen PDA voidaan sulkea katetriteitse tai kirurgisesti. Katetrisulku voidaan suorittaa pienemmille valtimotiehyille suunnatulla koililla tai hieman suuremmille

valtimotiehyille kehitetyillä sulkulaitteilla. Kirurginen sulku tapahtuu torakotomiateitse, ja se on aina toissijainen vaihtoehto katetrisulkuun verrattuna suuremman komplikaatoriskin vuoksi. Kirurginen sulku on aiheellinen imeväisillä, joilla on kooltaan suuri tai keskisuuri valtimotiehyt, sydämen vasemman puolen tilavuuskuormitus, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, hidastunut kasvu tai pulmonaalihypertensio (4). Leikkaus suositellaan tehtäväksi ennen kuuden kuukauden ikää, jotta pysyvät keuhkoverenkierron muutokset voitaisiin välttää. PDA, johon liittyy jatkuva systolis-diastolinen sivuääni tai vasemman sydänpuoliskon tilavuuskuormitus, on aihe katetrisululle, vaikka lapsi olisi oireeton. PDA:n sulun vasta-aiheita ovat duktus-riippuvainen sydänvika, aortan koarktaatio ja irreversiibeli pulmonaalihypertensio. Sattumalöydöksenä todettua, hemodynaamisesti merkityksetöntä PDA:ta, johon ei liity lainkaan sivuääntä (silent duct), ei tarvitse sulkea eikä edes seurata (4).

#### 1.4 PDA:n riskitekijöistä

PDA:n riskiä täysiaikaisella vastasyntyneellä lisäävät mm. sepsis tai muu vastasyntyneen infektio, pulmonaalihypertensio, mekoniumaspiraatio, syntymäasfyksia, rakenteelliset sydänviat ja syntymän jälkeinen adaptaatiohäiriö (kuten hengitysvaikeus, takypnea ilman infektiota ja ohimenevä desaturaatio, jolle ei löydy selittävää elimellistä syytä) (4). Myös raskaudenaikaisten infektioiden (mm. vihurirokko– tai zikavirustartunta) sekä teratogeenien on ajateltu voivan olla PDA:n kehittymisen taustalla (8). Lisäksi valtimotiehyen auki jäämisen riskiä lisää valtimotiehyen suuri läpimitta: mitä leveämpi tiehyt, sitä harvemmin se sulkeutuu spontaanisti.

Happiosapaineen nousu verenkierrossa syntymän jälkeen on tärkeä tekijä valtimotiehyen funktionaalisessa sulkeutumisessa (2,4). Kun happiosapaine ei nousekaan syntymän jälkeen niin kuin pitäisi, valtimotiehyen sulkeutuminen voi häiriintyä. Hengitysvaikeus ja siihen liittyvä desaturaatio vaikuttavat valtimotiehyeen tällä mekanismilla. Sepsiksessä mahdollinen gram-negatiivisten bakteerien hajotessa syntyvä endotoksemia aiheuttaa hiilimonoksidin lisääntyneen tuoton valtimotiehyen seinämän soluissa, minkä seurauksena tiehyt relaxoituu ja pysyy avoimena (2). Pulmonaalihypertensio taas vaikuttaa aortan ja keuhkovaltimorungon väliseen paine-eroon, ja voi aiheuttaa valtimotiehyen läpi kulkevan oikovirtauksen suunnan vaihtumisen oikealta vasemmalle tai molempiin suuntiin kulkevaksi. Oikovirtaus oikealta vasemmalle johtaa veren happiosapaineen laskuun ja syanoosiin ja näin valtimotiehyen avoinna pysymiseen. (4). Mekoniumaspiraatioissa mekanismina on mm. keuhkojen



vaurioituminen ja veren happiosapaineen lasku, syntymäasfyksiassa primaaristi veren happiosapaineen lasku.

#### 1.4.1 Kromosomipoikkeavuudet ja synnynnäiset rakenteelliset sydänviat

Moniin kromosomipoikkeavuuksiin ja syndroomiin liittyy suurentunut synnynnäisen rakenteellisen sydänvian riski. PDA:n riskiä lisäävät mm. Downin, Holt-Oramin ja Wolf-Hirschhornin oireyhtymät. Myös muut geneettiset tekijät voivat lisätä riskiä valtimotiehyen auki jäämiselle. Suurin osa (> 55 %) synnynnäisten sydänvikojen geneettisestä taustasta on vielä epäselvää, mutta noin 13 %:n on ajateltu liittyvän aneuploidioihin, noin 10 %:n geenien toistojaksoihin liittyviin muutoksiin ja noin 10 %:n yhden nukleotidin muutoksiin (6). Myös ympäristötekijät vaikuttavat synnynnäisten sydänvikojen ilmaantumiseen. Downin oireyhtymän taustalla on yleisin aneuploidia eli yhden kromosomin määrän poikkeavuus, ja myös yleisin kromosomipoikkeavuus, jolla on yhteys rakenteellisiin sydänvikoihin. PDA kuuluu yleisimpiin Down-lapsilla diagnosoitaviin synnynnäisiin sydänvikoihin. Vauvoilla, joilla on Downin syndrooma, on myös suurempi riski mm. pulmonaalihypertensioon, joka puolestaan lisää edelleen valtimotiehyen riskiä jäädä avoimeksi. (5,6).

Aneuploidioiden lisäksi muita kromosomipoikkeavuuksia, joihin PDA assosioituu, ovat toistojaksojen muutoksista mm. 1p36-deleetio, 1q21.1-deleetio ja 5p-deleetio (Cri-du chat - oireyhtymä). Yhden geenin mutaatioista PDA:han on liitetty mm. Holt-Oramin syndrooma, Char-syndrooma, CHARGE-syndrooma, sekä Noonanin, Carpenter-, Coffin-Siris-, Cornelia de Lange -, Goldenhar-, Mowat-Wilson-, Rubinstein-Taybi- ja Smith-Lemli-Opitz- oireyhtymät. Edellä mainituissa kromosomipoikkeavuuksissa 30–90 %:lla potilaista on synnynnäisiä sydänvikoja, joiden joukossa on myös avoimia valtimotiehyitä. Joskus synnynnäisiä sydänvikoja, myös PDA:ta, on liitetty myös Nance-Horanin ja Sotosin oireyhtymiin sekä Simpson-Golabi-Behmelin ja Townes-Brocksin syndroomiin. (5).

Downin syndrooman lisäksi erityisesti Charin syndrooma ja CHARGE-syndrooma on liitetty PDA:n lisääntyneeseen esiintyvyyteen (5). CHARGE-syndroomassa kolmella neljästä esiintyy jokin synnynnäinen sydänvika, joiden joukossa on myös PDA (5). Charin syndrooma on autosomaalinen dominantti familiaalinen oireyhtymä, johon on sydänlöydöksenä liitetty primaaristi valtimotiehyen avoimeksi jääminen.

### 1.4.2 Muut synnynnäiset rakenteelliset sydänviat ja PDA

Synnynnäiset sydänviat voidaan jakaa kriittisiin sydänvikoihin, jotka oireilevat pian syntymän jälkeen ja johtavat hoitamattomina lapsen varhaiseen menehtymiseen, ja muihin merkittäviin sydänvikoihin, joiden oireet ilmaantuvat myöhemmin vastasyntyneen 28 ensimmäisen elinvuorokauden aikana. Toisaalta osa synnynnäisistä sydänvioista on verenkierrollisesti vähämerkityksisiä tai merkityksettömiä; ne löytyvät usein sattumalta ja saattavat korjaantua spontaanisti eivätkä vaadi toimenpiteitä. Kriittisiä synnynnäisiä sydänvikoja ovat systeemiverenkiertoa rajoittavat sydänviat (mm. aortankaaren kaventuma eli aortan koarktaatio ja sydämen vasemman puolen vajaakehitys) sekä keuhkoverenkiertoa rajoittavat eli syanoottiset sydänviat (mm. vaikea Fallot'n tetralogia ja valtasuonten transpositio). Näissä synnynnäisissä sydänvioissa verenkierto on tavallisimmin riippuvainen avoimesta valtimotiehyestä, joten PDA:ta esiintyy usein niiden kanssa samanaikaisesti. Tällöin valtimotiehyttä pidetään tarvittaessa lääkkein auki, jotta vauvan systeeminen perfuusio tai keuhkoihin menevän veren määrä säilyy riittävänä. Muita merkittäviä synnynnäisiä sydänvikoja ovat merkittävää vasemmalta oikealle suuntautuvaa oikovirtausta aiheuttavat viat, kuten AVSD ja kookas VSD. (1).

Tilanteissa, joissa potilaalla ei ole duktus-riippuvaista sydänvikaa, etenkin synnynnäiset oikovirtausviat aiheuttavat PDA:n kanssa keuhkoverenkierron lisääntymisen ja siten suurentuneen pulmonaalihypertensioriskin (1). Pulmonaalihypertension pitkittyessä keuhkoverenkierron vastus nousee, mikä lisää riskiä valtimotiehyen auki jäämiselle.

## 2 Tutkimuksen tarkoitus

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, kuinka suuri osa täysiaikaisina syntyneillä vauvoilla aikaisintaan kolmen vuorokauden iässä todetuista valtimotiehyistä sulkeutuu spontaanisti ja mitkä tekijät voisivat vaikuttaa spontaaniin sulkeutumistaipumukseen. Tässä tutkimuksessa PDA:n spontaanilla sulkeutumisella tarkoitetaan niitä duktuksia, jotka todettiin avoimiksi vähintään kolmen vuorokauden iässä ja jotka sulkeutuivat myöhemmin seurannassa. Lisäksi selvitettiin avoimiksi jääneisiin valtimotiehyisiin liittyvät oireet, käytetty nesteenoisto- eli diureettilääkitys, kirurgisten ja katetrisulkujen määrä ja ajankohta sekä mahdolliset jäännösoikovirtaukset ja toimenpiteisiin liittyvät komplikaatiot. Tutkimus tuo tietoa PDA:n spontaanin sulkeutumisen yleisyydestä ja siihen vaikuttavista tekijöistä. Lisäksi tutkimuksemme tuo uutta tietoa mm. PDA:han liittyvistä riskitekijöistä sekä kirurgisen ja katetrisulun yleisyydestä ja toimenpiteisiin liittyvistä komplikaatioista suomalaislapsilla viimeisten 23 vuoden aikana.

### **3 Aineisto ja menetelmät**

#### **3.1 Aineisto**

Tutkimus koostuu retrospektiivisestä potilasaineistosta, joka on kerätty TYKS:n Lasten ja nuorten klinikalla hoidetuista potilaista. Potilasrekisteristä etsittiin kansainvälisen tautiluokituksen (ICD-10) diagnoosinumeron (Q25.0) avulla kaikki täysiaikaisesta raskaudesta syntyneet alle 18-vuotiaat lapset ja nuoret, joilla oli todettu avoin valtimotiehyt (PDA) vuosina 2000-2022. Diagnoosihetkellä potilaat olivat vähintään kolmen vuorokauden ikäisiä.

#### **3.2 Potilaiden esitiedot**

Potilaskertomuksista kerättiin tiedot potilaiden sukupuolesta, diagnoosiajankohdasta, valtimotiehyen läpimitasta (numeerisena mittana tai kliinisenä kuvailuna) ja PDA:han liittyvistä riskitekijöistä. Valtimotiehyistä oli rekisteröity numeerinen läpimitta (mm) 130 potilaalla, ja 113 potilaan kohdalla läpimittaa oli arvioitu kliinisesti asteikolla minimaalinen – pieni – kohtalainen – laaja – erittäin laaja.

Riskitekijöihin luettiin mukaan potilaan mahdolliset muut rakenteelliset sydänviat, jotka kirjattiin aineistoon seuraavasti: eteisväliseinäaukko (ASD), kammioväliseinäaukko (VSD), aortan koarktaatio (CoA) tai muu rakennevika. Riskitekijöihin luettiin mukaan myös vastasyntyneenä sairastettu sepsis, pulmonaalihypertensio, sukurasite (suvussa duktusia), suvun muut mahdolliset rakenteelliset sydänviat, kromosomipoikkeavuuksista aiheutuvat syndroomat, mekoniumaspiraatio ja syntymäasfyksia. Loput oireet ja löydökset, jotka olisivat voineet olla mahdollisia riskitekijöitä, kirjattiin aineistoon nimikkeellä muu riskitekijä. Näihin kuuluivat vastasyntyneenä sairastetut infektiot (mm. pneumonia), syntymän jälkeinen adaptaatiohäiriö (hengitysvaikeus, ohimenevä takypnea tai desaturaatio) ja hypovolemia.

#### **3.3 PDA:n oireet ja löydökset, spontaani sulkeutumistaipumus ja hoito**

Potilaskertomuksista kerättiin esitietojen lisäksi tiedot PDA:han liittyvistä oireista, spontaanista sulkeutumistaipumuksesta sekä lääkkeellisestä ja kirurgisesta hoidosta ja

katetriloimenpiteistä sekä niihin liittyvistä komplikaatioista jäännösoikovirtaukset ja mahdolliset uusintatoimenpiteet mukaan lukien.

Oireista ja löydöksistä kirjattiin aineistoon kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (tai selvä vasemman puolen volyymikuormitus), pulmonaalihypertensio, heikentynyt painonnousu, takykardia, sivuääni, matala diastolinen verenpaine, suurentunut maksa, iskevät nivuspulssit ja tihentynyt hengitys. Sivuuäänistä aineistoon on otettu mukaan kaikki pulmonaalialueelta kuuluneet sivuäänit, joita potilaan hoitava lääkäri ei ollut tulkinnut selkeästi jostain muusta kuin PDA:sta aiheutuneiksi.

PDA:n sulkeutumistaipumus ja hoidon tarve kirjattiin aineistoon seuraavasti: spontaanisti sulkeutunut, alun perin pieni tai spontaanisti seurannassa pienentynyt (niin, että PDA oli tai siitä tuli silent duct -tyyppinen, eikä aihetta hoitoon tai seurantaan ollut) ja hoitoa edellyttävä PDA. Muutaman potilaan kohdalla PDA ei näyttäisi olevan kuormittava, mutta seuranta on vielä kesken. Tällöin kirjattiin PDA:n olevan seurannassa. Spontaanisti sulkeutuneista valtimotiehyistä kirjattiin sulkeutumisaikakohdaksi sen kontrollikäynnin päivämäärä, jolloin PDA ei enää visualisoitunut sydämen ultraäänitutkimuksessa. PDA:n hoidosta kirjattiin ylös sulkumenetelmä: katetriteitse (sulkulaitteella tai koililla) vai kirurgisesti. Sulkumenetelmän lisäksi kerättiin tiedot käytetystä diureettilääkityksestä, sulkutoimenpiteen ajankohdasta ja mahdollisista komplikaatioista ja jäännösoikovirtauksista.

### **3.4 Tilastolliset menetelmät**

Jatkuvia muuttujia kuvailtiin mediaanilla sekä 25 % ja 75 % kvantiileilla, sillä mikään muuttujista ei noudattanut normaalijakaumaa. Kategorisia muuttujia kuvattiin lukumäärillä ja prosenttiosuuksilla.

Arvioitaessa valtimotiehyen läpimittaa aineisto jaettiin kahteen osaan: erikseen arvioitiin tarkan millimetreinä ilmoitetun mitan vaikutusta ja toisaalta kliinisesti (minimaalinen – pieni – kohtalainen – laaja – erittäin laaja) kuvaillun läpimitan vaikutusta spontaaniin sulkeutumistaipumukseen. PDA:n tarkan, millimetreinä mitatun läpimitan vaikutusta spontaaniin sulkeutumistaipumukseen arvioitiin Wilcoxonin rank sum -testillä, sillä jakaumat eivät noudattaneet normaalijakaumaa. Kliinisesti kuvaillun PDA:n läpimitan vaikutusta spontaaniin sulkeutumiseen arvioitiin Fisherin eksaktilla testillä.

Muiden synnynnäisten rakenteellisten sydänvikojen ja PDA:n spontaanin sulkeutumistaipumuksen välistä yhteyttä analysoitiin Chi-Square-testillä. Rakennevikojen ja valtimotiehyen spontaanin sulkeutumistaipumuksen yhteyksiä testattiin yleisesti ja erikseen yksittäisten rakennevikojen kannalta. Myös useamman kuin yhden samanaikaisen rakennevian merkitystä PDA:n spontaaniin sulkeutumiseen analysoitiin.

Riskitekijöiden ja PDA:n spontaanin sulkeutumistaipumuksen yhteyttä analysoitiin Chi-Square-testillä. Riskitekijöiden ja valtimotiehyen spontaanin sulkeutumistaipumuksen yhteyttä analysoitiin yleisesti sekä yksittäisten riskitekijöiden kannalta.

Downin syndrooman ja pulmonaalihypertension välistä yhteyttä arvioitiin Chi-Square-testillä samoin kuin Downin syndrooman ja PDA:n välistä yhteyttä. Muiden syndroomien kohdalla ei voitu analysoida spontaania sulkeutumistaipumista, sillä muita syndroomia oli tämän tutkimuksen aineistossa vain yhdellä tai kahdella potilaalla.

Kirurgisiin ja katetritoimenpiteisiin liittyneiden komplikaatioiden ja jäännösoikovirtausten välisiä eroja arvioitiin käyttämällä Chi-Square-testiä.

Muuttujien jakaumaa arvioitiin silmämääräisesti käyttäen vinokkuutta ja huipukkuutta sekä laskennallisesti käyttäen Shapiro-Wilks-testiä. Näillä menetelmillä analysoitiin, noudattavatko jakaumat normaalijakaumaa vai eivät.

Päätösrjana p-arvolle käytettiin arvoa 0,05. Tilastollisessa analysoinnissa käytettiin ohjelmistoa JMP<sup>®</sup>, Version 16.2. SAS Institute Inc., Cary, NC, 989–2023.

## 4 Tulokset

### 4.1 Sukupuoli- ja ikäjakauma

Tutkimusaineisto koostui 243 potilaasta, joista tyttöjä oli 135 (55,6 %) ja poikia 108 (44,4 %). Potilaskertomuksista kerättiin potilaiden iät PDA:n diagnoosihetkellä. Ikäjakauman minimi oli 3 vrk ja maksimi 5765 vrk (15,8 v). Mediaani-ikä oli 6 vrk (95 % CI 5-31 vrk), 25 % kvantiili 3 vrk ja 75 % kvantiili 315 vrk (10,5 kk).

### 4.2 Oireet ja löydökset

Avoimiin valtimotiehyisiin liittyviä oireita ja/tai löydöksiä esiintyi 176 potilaalla (72,4 %). Löydöksiä esiintyi 172 potilaalla (70,8 %): sydämen sivuääni 165:lla (67,9 %), kongestiivinen sydämen vajaatoiminta 36:lla (14,8 %), pulmonaalihypertensio 27:lla (11,1 %), suurentunut maksa 27:llä (11,1 %), iskevät nivuspulssit 19:lla (7,8 %), matala diastolinen verenpaine 6:lla (2,5 %) ja takykardia 5:llä (2,1 %). Oireita esiintyi 36 potilaalla (14,8 %): takypneaa 27:lla (11,1 %) ja heikentyntä painonnousua 14:lla (5,8 %).

### 4.3 Spontaani sulkeutumistaipumus

PDA-diagnoosin saaneiden potilaiden valtimotiehyistä 115 (47,3 %) sulkeutui seurannassa spontaanisti ja 128 (52,7 %) jäi avoimiksi (tarvitsi sulkua tai ei kuormittanut verenkiertoa ja sai jäädä avoimeksi). PDA:t olivat kontrolloituna sulkeutuneet potilaiden ollessa 4–5533 vrk (15,2 v) ikäisiä. Niiden kontrolliajankohtien, joissa PDA nähtiin sulkeutuneena, mediaani oli 93 vrk (95 % CI 69-215 vrk) ja kvantiilit 34 vrk ja 772 vrk. Spontaanisti sulkeutuneiden ja avoimiksi jääneiden valtimotiehyiden osuudet sekä tarvittavien jatkotoimien erittely on esitetty kuviossa 1.

### 4.4 Spontaanisiin sulkeutumistaipumukseen vaikuttavat tekijät

Spontaanisiin sulkeutumiseen vaikuttavien tekijöiden tilastollinen merkitsevyys on esitetty taulukossa sivulla 18.

#### 4.4.1 PDA:n läpimitta

Valtimotiehyiden kvantitatiivisesti arvioitujen läpimittojen jakauman maksimi oli 7 mm ja minimi 1 mm. Läpimitan mediaani oli 2 mm (95 % CI 2,0–2,2 mm), 25 % kvantiili 2 mm ja 75 % kvantiili 3 mm. Spontaanisti sulkeutuneiden valtimotiehyiden läpimitan jakauman maksimi oli 4 mm ja minimi 1 mm, mediaani 2 mm (95 % CI 1,8-2,1 mm), 25 % kvantiili 2 mm ja 75 % kvantiili 2 mm. Auki jääneiden valtimotiehyiden jakauman maksimi oli 7 mm, minimi 1 mm, mediaani 3 mm (95 % CI 2,2- 3,0 mm). Spontaanisti sulkeutuneiden ja avoimiksi jääneiden valtimotiehyiden mitatussa läpimitassa oli tilastollisesti merkitsevä ero ( $p < 0,0001$ ). Odotetusti spontaanisti sulkeutuneiden valtimotiehyiden läpimitat olivat pienempiä kuin auki jääneiden.

Kliinisesti arvioituista valtimotiehyiden läpimitoista 44 (38,9 %) oli minimaalisia, 46 (40,7 %) pieniä, 8 (7,1 %) kohtalaisia, 12 (10,6 %) laajoja ja 3 (2,7 %) erittäin laajoja. Spontaanisti sulkeutuneista kliinisesti arvioituista valtimotiehyistä 27 (42,9 %) oli minimaalisia, 30 (47,6 %) pieniä, 3 (4,8 %) kohtalaisia, 3 (4,8 %) laajoja ja 0 (0 %) erittäin laajoja. Auki jääneistä kliinisesti arvioituista 17 (34,0 %) oli minimaalisia, 16 (32,0 %) pieniä, 5 (10,0 %) kohtalaisia, 9 (18,0 %) laajoja ja 3 (6,0 %) erittäin laajoja. Kliinisesti arvioidussa läpimitassa oli tilastollisesti merkitsevä ero spontaanisti sulkeutuneiden ja avoimiksi jääneiden välillä ( $p = 0,017$ ). Kliinisen arvioinnin skaalalla minimaalinen – pieni – kohtalainen – laaja – erittäin laaja spontaanin sulkeutumisen todennäköisyys pieneni mentäessä läpimitaltaan suurempiin valtimotiehyisiin.

#### 4.4.2 Muut synnynnäiset rakenteelliset sydänvial

Muita synnynnäisiä rakenteellisia sydänvikoja esiintyi 75:lla (30,9 %). 15:lla (6,2 %) potilaista oli kaksi tai useampia muita rakennevikoja. Eteisväliseinäaukko (ASD) oli 20:lla (8,2 %), kammioväliseinäaukko/-aukkoja (VSD) 39:lla (16,1 %), aortan koarktaatio 7:lla (2,9 %) ja muu rakennevika tai poikkeava löydös 27:lla (11,1 %). Muihin vikoihin ja löydöksiin sisältyi mitraaliläpän vuoto ( $n=9$ ), bikuspinen aorttaläppä ( $n=5$ ), aorttastenoosi ( $n=5$ ), pulmonaalistenoosi ( $n=4$ ), hypoplastinen aortankaari ( $n=3$ ), aorttaläppävuoto ( $n=3$ ), hypoplastinen/kapea vasen keuhkovaltimopäähaara ( $n=2$ ) sekä destruktiivinen ( $n=1$ ). Auki jääneiden valtimotiehyiden ryhmässä 43:lla (33,6 %) oli ainakin yksi tai useampi muu sydämen rakennevika, spontaanisti sulkeutuneiden valtimotiehyiden ryhmässä muita



rakennevikoja esiintyi 32:lla (27,8 %). Kun ei kiinnitetty huomiota muiden rakennevikojen lukumäärään, spontaanisti sulkeutuneiden ja avoimeksi jääneiden valtimotiehyiden ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ( $p=0,33$ ).

Useampia ( $>1$ ) samanaikaisia synnynnäisiä rakenteellisia sydänvikoja PDA:n kanssa samanaikaisesti esiintyi koko aineistossa 15 potilaalla (6,2 %). Avoimeksi jääneiden valtimotiehyiden ryhmässä useampia samanaikaisia rakennevikoja esiintyi 12:lla (10,4 %), joka on merkitsevästi enemmän kuin spontaanisti sulkeutuneiden ryhmässä, jossa niitä oli kolmella (2,3 %) ( $p=0,008$ ). Lisäksi niiden potilaiden PDA, joilla oli lisäksi useampia kuin yksi samanaikainen rakenteellinen sydänvika, edellytti toimenpidettä merkitsevästi useammin kuin niiden, joilla PDA:han liittyi enintään yksi muu rakennevika ( $p=0,0061$ ). Verrattaessa yksittäisiä rakennevikoja (lukuun ottamatta aortan koarktaatiota) ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa spontaanissa sulkeutumisessa ( $p>0,05$ ).

#### 4.4.3 PDA:n riskitekijät

PDA:han liittyviä riskitekijöitä oli 91 potilaalla (37,4 %). Kromosomi- tai muusta geneettisestä poikkeavuudesta johtuva oireyhtymä oli 29:lla (11,9 %), pulmonaalihypertensio 26:lla (10,7 %), suvussa esiintyvä PDA seitsemällä (2,9 %), vastasyntyneisyysajan sepsis kuudella (2,5 %), mekoniumaspiraatio kahdella (0,8 %), syntymäasfyksia kahdella (0,8 %) ja suvun muu sydänsairaus kahdella (0,8 %). Muita mahdollisiksi riskitekijöiksi sopivia löydöksiä oli 44 potilaalla (18,1 %), joista voidaan mainita syntymän jälkeiset adaptaatiohäiriöt ( $n=24$ ), vastasyntyneen infektiot (mm. pneumonia;  $n=16$ ) ja hypovolemia ( $n=2$ ). Spontaanisti sulkeutuneiden valtimotiehyiden ryhmässä riskitekijöitä oli 42:lla (36,5 %) ja avoimeksi jääneiden ryhmässä 49:lla (38,3 %) potilaalla. Suvuttaista PDA:ta esiintyi vain auki jääneiden duktusten ryhmässä.

Adaptaatiohäiriöihin sisältyi 12 potilaalla takypnea ilman infektiota, seitsemällä hengitysvaikeus sekä neljällä potilaalla desaturaatio ilman elimellistä syytä. Oireyhtymistä yleisin oli Downin oireyhtymä, jota esiintyi 14 potilaalla (5,8 %). Sekä Turnerin syndrooma että CHARGE-syndrooma todettiin kahdella potilaalla. Lisäksi Iton hypomelanoosi, Holt-Oramin, Klinefelterin, Prader-Willin, Wolff-Hirschornin, Loeys-Dietzin, Sotosin, 22q11.2-mikrodeletio- ja Cri du chat -syndroomat sekä KAT6A-geenin patogeeninen variantti

todettiin kukin yhdellä potilaalla. Muita kromosomien deleetioita, duplikaatioita tai muita poikkeavuuksia esiintyi neljällä potilaalla. WPW-syndrooma todettiin yhdellä potilaalla.

Edellä mainitut riskitekijät eivät tässä tutkimuksessa näyttäneet vaikuttavan duktuksen spontaaniin sulkeutumistaipumukseen ( $p=0,44$ ). Sen sijaan suvussa esiintynyt PDA osoittautui merkittäväksi riskitekijäksi ( $p=0,002$ ). Kaikki tämän tutkimuksen potilaat, joiden suvussa oli esiintynyt PDA:ta, tarvitsivat sulkutoimenpiteen.

Niistä potilaista, joilla oli Downin syndrooma, kolmella (21,4 %) oli myös pulmonaalihypertensio. Pulmonaalihypertension esiintymisessä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa, kun verrattiin Down-lapsia muihin potilaisiin ( $p=0,18$ ). Downin syndrooman esiintymisessä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ( $p=0,45$ ), kun vertailtiin spontaanisti sulkeutuneiden ja avoimiksi jääneiden valtimotiehyiden ryhmiä (syndroomaa esiintyi molemmissa ryhmissä seitsemällä lapsella).

Taulukko: Avoimeksi jääneen valtimotiehyen spontaaniin sulkeutumiseen vaikuttavat tekijät

	<b>Kaikki n = 243</b>	<b>Spontaanisti sulkeutuneet n = 115</b>	<b>Avoimiksi jääneet n = 128</b>	<b>P-arvo</b>
<b>PDA:n halkaisija (mm), mediaani (95 % CI)</b>	2 (2,0–2,2)	2 (1,8–2,1)	3 (2,2–3,0)	<0,0001*
<b>PDA:n läpimitan kuvailu, n (%)</b>				
minimaalinen	44	27 (61,4)	17 (38,6)	0,017***
pieni	46	30 (65,2)	16 (34,8)	
kohtalainen	8	3 (37,5)	5 (62,5)	
laaja	12	3 (25)	9 (75)	
erittäin laaja	3	0 (0)	3 (100)	
<b>Muut sydämen rakenneviat, n (%)</b>	75	32 (42,7)	43 (57,3)	0,33**
<b>&gt;1 muuta rakennevikaa, n (%)</b>	15	3 (20)	12 (80)	0,008**
<b>PDA:n riskitekijät, n (%)</b>	91	42 (46,2)	49 (53,8)	0,44**
<b>Suvun PDA, n(%)</b>	7	0 (0)	7 (100)	0,002**

\* Wilcoxon rank sum -testi

\*\* Chi-square-testi

\*\*\* Fisherin eksakti testi

#### 4.5 Hoito ja hoitoihin liittyvät komplikaatiot

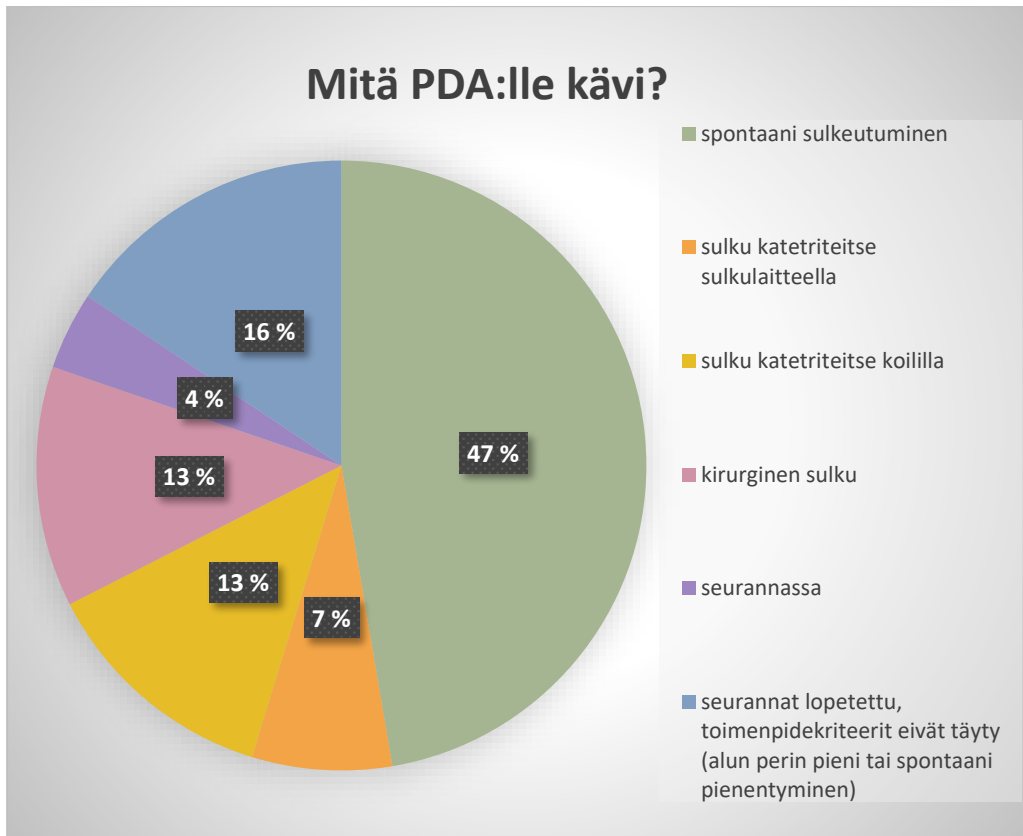
Nesteenpoistolääkitystä eli diureettia (furosemiidi) käytettiin 31 potilaalla (12,8 %).

Sulkutoimenpiteeseen päätyi kaikista PDA-diagnoosin saaneista potilaista yhteensä 80 (32,9 %). Sellaisista valtimotiehyistä, jotka eivät sulkeutuneet spontaanisti, 48 (37,5%) ei tarvinnut sulkutoimenpidettä: niistä 6 (12,5 %) pieneni spontaanisti seurannassa ja 32 (66,7 %) pysyi koko seurannan ajan verenkiertoa kuormittamattomina. Seuranta voitiin lopettaa, jos PDA ei täyttänyt toimenpidekriteerejä eikä kuormittanut verenkiertoa. Sulkutoimenpiteen ajankohdan ikävaihtelu oli 4–5958 vrk (0–16,3 v). Mediaani-ikä sulkutoimenpiteessä oli 673 vrk = 1,8 v (95 % CI 319–1103 vrk (0,9–3,0 v)), kvantiilit 172 vrk (0,5 v) ja 1347 vrk (3,7 v). Kaikista tutkimuksen potilaista 10 (4,1 %) on edelleen seurannassa. Heillä PDA ei vaikuta verenkiertoa kuormittavalta eivätkä nämä potilaat yhtä lukuun ottamatta todennäköisesti myöhemminkään tule tarvitsemaan toimenpidettä.

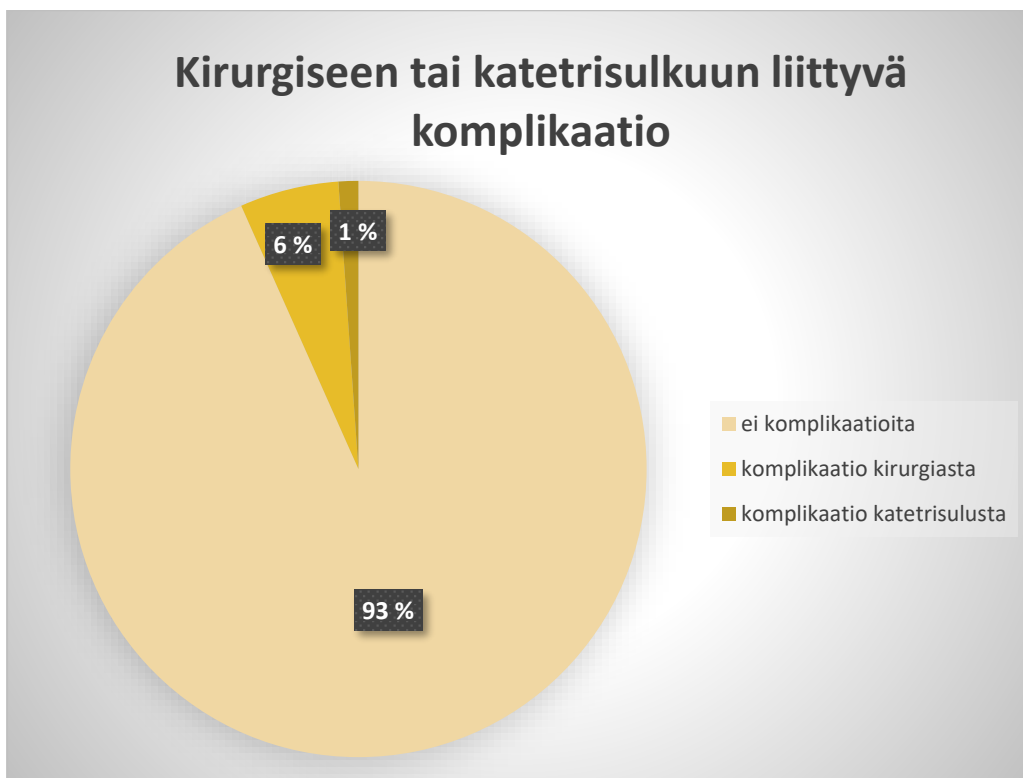
Sulkutoimenpiteen tarvinneista valtimotiehyistä 49 (61,3 %) suljettiin katetriteitse ja 31 (38,7 %) kirurgisesti. Katetriteitse suljetuista 18 (36,7 %) suljettiin sulkulaitteella ja 31 (63,3 %) koililla. Kirurginen sulku suoritettiin muun rakennevian (ASD/VSD/koarktaatio) korjauksen yhteydessä 11 potilaalla (35,5 %). Avoimiksi jääneiden valtimotiehyiden edellyttämät toimenpiteet on esitetty kuviossa 1.

Kirurgista tai katetrisulkua tarvinneista potilaista kahdeksalle (10,0 %) jäi jäännösoikovirtaus. Jäännösoikovirtauksista vajaa puolet (44,4 %) liittyi katetritoimenpiteisiin, loput kirurgisiin sulkuihin. Toimenpiteisiin liittyviä komplikaatioita todettiin kuudella (7,6 %) potilaalla. Niitä olivat katetritoimenpiteeseen liittyvä reisilaskimon pseudoaneurysma/hematooma (n=1) ja PDA:n kirurgiseen sulkuun liittyvät stridor tai äänihuulipareesi sekä perikardium- tai pleuraeffuusiot. Komplikaatiot on esitetty kuviossa 2.

Jäännösoikovirtauksissa ei todettu tilastollisesti merkitseviä eroja kirurgisesti ja katetriteitse suljettujen duktusten välillä (p=0,37). Sen sijaan komplikaatioita esiintyi tilastollisesti merkitsevästi enemmän PDA:n kirurgisen sulun jälkeen (p=0,03).



Kuvio 1: PDA:n sulkeutuminen, seurannassa tapahtuneet muutokset ja tarvittu toimenpiteet



Kuvio 2: Kirurgiseen tai katetrisulkuun liittyvä komplikaatio

## 5 Päätelmät

Täysiaikaisina syntyneillä vauvoilla todetuista avoimista valtimotiehyistä suurin osa diagnosoitiin 6–31 vrk iässä. Joitain yksittäisiä PDA-diagnooseja asetettiin kuitenkin myös jopa 10–15-vuotiaille. Näissä tapauksissa tiehyt oli oireeton sattumalöydös, tai potilas oli muuttanut Suomeen vastikään. Verenkierrollisesti merkittävät, oireilevat PDA:t diagnosoitiin varhain. Valtimotiehyistä 47,3 % sulkeutui spontaanisti ja sulkuoperaatiota tarvitsi 32,9 %. Noin 20 % lapsista on vielä seurannassa tai seuranta on jo päättynyt, koska PDA:n todettiin pienentyneen niin, ettei sillä enää ollut verenkierrollista merkitystä. Spontaania sulkeutumista tapahtui eniten 2–7 kk iässä, mutta joillain potilailla sitä tapahtui reilusti potilaan viidennen ikävuodenkin jälkeen ja maksimi-ikä spontaanille sulkeutumiselle oli 15 vuotta.

Todellisuudessa PDA:n spontaania sulkeutumista ei kuitenkaan luultavasti tapahdu enää potilaan ollessa 15-vuotias. Datan analysoinnissa on yhdenmukaisuuden vuoksi sovittu PDA:n spontaanin sulkeutumisen ajankohdaksi kontrollikäynti, jonka yhteydessä PDA nähtiin ensimmäisen kerran sulkeutuneena. Tämä todennäköisesti vääristää tulosta, sillä avoimiksi jääneitä valtimotiehyitä oli saatettu leikki-ästä lähtien seurata esim. 5–10 vuoden välein. Vastasyntyneisyyskaudella diagnosoitu PDA oli useammin oireinen ja sulkeutui/suljettiin aikaisemmin.

Tämän retrospektiivisen aineiston pohjalta valtimotiehyen läpimitta oli merkittävin PDA:n spontaaniin sulkeutumistaipumukseen vaikuttava tekijä. Muita merkittäviä PDA:n spontaaniin sulkeutumiseen vaikuttavia tekijöitä olivat sukurasite, muut synnynnäiset rakenteelliset sydänviat, jos niitä oli enemmän kuin yksi, sekä aortan koarktaatio tai muu duktusriippuvainen rakenteellinen sydänvika, jolloin duktus pidettiin lääkkeellisesti avoimena rakennevian kirurgiseen tai katetriteitse tapahtuvaan korjaukseen asti. Tässä tutkimuksessa havaittujen tekijöiden lisäksi kliinisesti merkittäviä tekijöitä, jotka vaikuttavat PDA:n spontaaniin sulkeutumiseen, ovat pulmonaalihypertensio, kromosomipoikkeavuuksista aiheutuvat syndroomat (etenkin Downin syndrooma) ja mahdollisesti myös muut veren happiosapaineen laskua aiheuttaneet tekijät, kuten vastasyntyneenä sairastettu sepsis tai adaptaatiohäiriöt.

Hoitavien lääkärin käyttämä läpimitan kliininen arviointi asteikolla minimaalinen - pieni – kohtalainen – laaja – erittäin laaja, onnistui, sillä tälläkin menetelmällä arvioituna pienemmät tiehyet sulkeutuivat useammin spontaanisti kuin suuremmat. Nykyiset ultraäänilaitteet

mahdollistavat duktuksen läpimitan mittaamisen tarkasti ja luotettavasti, ja siksi PDA:n koon (pienimmän läpimitan) mittaaminen on käytännön kliinisessä työssä nykyisin suositeltavaa.

ASD:lla tai VSD:lla ei tämän tutkimuksen aineiston mukaan olisi tilastollisesti merkitsevää vaikutusta PDA:n spontaaniin sulkeutumistaipumukseen, vaikka ne olivatkin yleisimpiä rakenteellisia sydänvikoja, joita esiintyi PDA:n kanssa samanaikaisesti. Kookas VSD saattaa tarvita kirurgisen sulun jo imeväisiässä, jolloin PDA:kin voidaan sulkea samassa yhteydessä. Tähän retrospektiiviseen aineistoon ei valikoitunut potilaita, joilla on AVSD eli eteiskammioväliseinän yhteinen aukko. AVSD:n vaikutuksesta PDA:n spontaaniin sulkeutumistaipumukseen ei siten voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä. AVSD liittyy yleisesti Downin syndroomaan. Sen myötä AVSD:hen liittyy myös suurentunut pulmonaalihypertensio- ja PDA-riski, joten sillä voisi olla merkittäväkin vaikutus PDA:n spontaaniin sulkeutumistaipumukseen. Tuloksia tarkasteltaessa on otettava huomioon myös se, että AVSD-potilaiden lisäksi myös muita PDA-potilaita on voinut rajautua aineiston ulkopuolelle, jos edellä mainitut diagnoosit ovat olleet ns. sivudiagnooseja eikä niitä siksi ole aina kirjattu potilaskertomuksiin. Aineistoon sisältyi myös kriittisiä sydänvikoja (esim. aortan koarktaatio, aorttastenoosi, pulmonaalistenoosi), joiden kohdalla duktus pidettiin lääkkeellisesti auki kriittisen vian kirurgiseen korjaamiseen tai katetriteitse tehtyyn pallolaajennukseen asti. Näiden potilaiden kohdalla PDA:n spontaania sulkeutumistaipumista ei voitu arvioida.

Ennalta määritellyjä PDA:n riskitekijöitä löytyi vain 37,4 %:lta tämän tutkimuksen potilaista, joten on mahdollista, että PDA:han liittyy muita vielä tuntemattomia riskitekijöitä. Ennalta määrättyistä, mahdollisista riskitekijöistä aineistossa yleisin oli kromosomipoikkeavuudesta johtuva syndrooma, kuten Downin oireyhtymä (11,9 %). Seuraavaksi yleisimpiä olivat pulmonaalihypertensio (10,7 %) ja syntymän jälkeinen adaptaatiohäiriö (9,9 %). PDA:n spontaaniin sulkeutumiseen vaikutti tilastollisesti merkitsevästi vain suvussa esiintynyt PDA, joka todettiin 2,9 %:lla tämän tutkimuksen potilaista. Suvun PDA oli ilmiönä harvinainen, jos otetaan huomioon kaikki lapset, joilla oli diagnosoitu avoin valtimotiehyt. Muita mahdollisia riskitekijöitä, joiden yhteyttä PDA:han on vaikea osoittaa, voisivat olla mm. raskauden aikaiset infektiot ja varsinkin raskauden aikaiset teratogeenit, kuten äidin käyttämät päihteet.

Vaikka kromosomipoikkeavuuksista johtuvat syndroomat olivat yleisiä aineiston potilailla, niiden vaikutusta PDA:n spontaaniin sulkeutumistaipumukseen ei tämän tutkimuksen perusteella pystytty luotettavasti arvioimaan. Downin syndroomaan liittyy suurentunut

pulmonaalihypertensioriski, vaikka tässä tutkimuksessa tilastollisesti merkitsevää eroa sen esiintymisessä Down-potilaiden ja muiden potilaiden välillä ei ollut. Syndroomalla itsessään ei myöskään ollut tämän tutkimuksen mukaan tilastollisesti merkitsevää vaikutusta PDA:n spontaaniin sulkeutumistaipumukseen, vaikka kliinisen kokemuksen pohjalta Down-potilaiden PDA:t sulkeutuvat muita harvemmin spontaanisti. On myös mahdollista, että syndrooma ei itsessään ole se tekijä, joka kliinisesti vaikuttaa PDA:n spontaaniin sulkeutumistaipumukseen. Down-lapsilla esiintyy usein muita synnynnäisiä rakenteellisia sydänvikoja (mukaan lukien AVSD, jota tässä tutkimuksessa ei tarkasteltu), ja tämän tutkimuksen perusteella nimenomaan muut synnynnäiset rakenteelliset sydänvialit vaikuttavat PDA:n spontaaniin sulkeutumistaipumukseen, jos vikoja on PDA:n lisäksi vähintään kaksi. Osa Down-lapsista, joilla on PDA, on todennäköisesti rajautunut tämän tutkimuksen ulkopuolelle mm. keskosuuden ja edellä mainittujen diagnoosien kirjauskäytäntöjen takia.

PDA:han ei liity kaikilla lapsilla oireita tai löydöksiä; tämän tutkimuksen aineistossa niitä esiintyi 72,4 %:lla. Yleisin löydös oli sivuääni ja yleisin oire takypnea. Diureettihoitoa tarvitsi vain 12,8 % vauvoista ja hoidon indikaationa oli kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Diureetit eivät vaikuta PDA:n sulkeutumiseen vaan ovat puhtaasti oireenmukaista hoitoa, ja sydämen vajaatoiminta sinänsä oli valtimotiehyen sulkuindikaatio.

Suurin osa PDA:n suluista tehtiin katetriteitse koililla. Enemmistö toimenpiteistä suoritettiin potilaiden ollessa 10–36 kk ikäisiä. Komplikaatiot olivat harvinaisia: niitä esiintyi yhteensä 7,6 %:lla sulkutoimenpiteeseen päätyneistä potilaista. Jäännösoikovirtausten määrä oli myös pieni. Katetritoimenpide oli turvallisempi ja ensisijainen toimenpide. Katetrisulku oli yhtä tehokas kuin kirurginen, sillä jäännösoikovirtausten määrässä ei ollut eroa eri sulkutoimenpiteiden välillä. Katetritoimenpide on jälkihoidonkin suhteen potilaalle helpompi kuin kirurginen. Torakotomia on traumaattisempi toimenpide kuin reisilaskimon kautta katetrin avulla valtimotiehyeseen viety koili/sulkulaite, ja kirurgisen sulun jälkeen sairaalahoidon kesto on pitempi kuin katetrisulun. Siksi katetritoimenpidettä tulisi suosia. Toisaalta kaikki avoimet valtimotiehyet eivät sovellu katetrisulkuun. Kirurgista sulkua tarvitaan mm. silloin kun PDA on hyvin kookas, lapsi on alle 6–8 kg painoinen ja hänellä on huonosti hallinnassa oleva sydämen vajaatoiminta tai muita kirurgista korjausta edellyttäviä sydämen rakennevikoja.

Tutkimustuloksia tarkasteltaessa on muistettava, että päätelmät perustuvat yksittäiseen, kohtalaisen pienen otoksen tutkimukseen. Tässä tutkimuksessa tärkeimmät PDA:n

spontaaniin sulkeutumistaipumukseen vaikuttavat tekijät, kuten tiehyen läpimitta, ovat kuitenkin myös kliinisesti arvioituna tärkeitä tekijöitä. Mahdollisia virhelähteitä, pienen otoskoon lisäksi, tässä tutkimuksessa ovat satunnaiset virheet esimerkiksi datan keräämisen aikana. Datan keräämistä vaikeuttivat lukuisien hoitavien lääkäreiden yksilölliset kirjaamiskäytännöt. Etenkin vanhemmissa, paperisissa potilaskertomuksissa oireita ja löydöksiä oli kuvailtu vähemmän ja PDA:han vaikuttavia riskitekijöitä oli vaikea arvioida. Tässä retrospektiivisessä tutkimuksessa ei siten saatu kaikista potilaista samoja tietoja; esimerkiksi PDA:n läpimittaa oli osassa tapauksista kuvailtu sanallisesti ja toisissa kvantitatiivisesti. Tulevaisuudessa prospektiivisellä seurantalutkimuksella voitaisiin saada luotettavampaa tietoa PDA:n spontaaniin sulkeutumiseen vaikuttavista riskitekijöistä esimerkiksi potilaan huoltajille ja lääkäreille suunnatuilla strukturoiduilla kyselylomakkeilla. Näin saataisiin - ainakin teoriassa - kaikista potilaista samat tiedot.

Tässä tutkimuksessa potilaat olivat vain TYKS:ssä hoidettuja potilaita, joten tämän tutkimuksen tulokset edustavat vain tiettyä etnistä väestöryhmää. Tulokset eivät siten ole maailmanlaajuisesti tai välttämättä edes kansallisesti yleistettävissä; esimerkiksi kehitysmaissa käytännön olosuhteet ja terveydenhuollon resurssit voivat olla hyvin erilaiset. Tulevaisuudessa PDA:n spontaanista sulkeutumistaipumuksesta tulisi tehdä tutkimusta laajemmalla aineistolla ja myös kansainvälisesti, jotta saataisiin tutkittua myös eri olosuhteiden ja etnisyyksien mahdollista vaikutusta.

Edellä mainituin kriteerein PDA diagnosoitiin 23 vuoden aikana Varsinais-Suomen alueella 243 täysiaikaisena syntyneellä lapsella. PDA:n esiintyvyydessä ei ollut merkittävää eroa tutkimusajanjakson ensimmäisten 11 vuoden aikana verrattuna jälkimmäiseen 12 vuoden ajanjaksoon: vuosina 2000–2010 diagnosoitiin 107 tapausta ja vuosina 2011–2022 yhteensä 136 tapausta. Ensimmäisten 11 vuoden aikana 39,9% duktuksen sulkuun päätyneistä potilaista hoidettiin kirurgisesti ja 60,1% katetriteitse. Jälkimmäisten 12 vuoden aikana kirurgisesti suljettiin 43,2% duktuksista ja katetriteitse 56,8%. Ensimmäisten 11 tutkimusvuoden aikana PDA:n sulkutoimenpiteen tarvitsi 41,4 % potilaista ja jälkimmäisten 12 vuoden aikana 23,3 %. Jälkimmäisen ajanjakson aikana PDA sulkeutui useammin spontaanisti. Tähän on voinut vaikuttaa mm. Down-lasten ja vaikeiden sydänvikojen määrän väheneminen parantuneen sikiödiagnostiikan ja lisääntyneiden raskaudenkeskeytyksien takia. Komplikaatioiden esiintymisessä ei ollut eroa ajanjaksojen välillä.



## 6 Yhteenveto

Seurannassa vajaa puolet (47,3 %) vähintään 3 vuorokauden iässä täysiaikaisilla lapsilla todetuista avoimista valtimotiehyistä sulkeutui spontaanisti. Spontaania sulkeutumista tapahtui eniten 2–7 kk iässä, mutta sulkeutuminen oli mahdollista vielä reilusti potilaan viidennen ikävuoden jälkeenkin. Spontaaniin sulkeutumistaipumukseen vaikuttavat, kliinisesti tärkeimmät riskitekijät tämän tutkimuksen perusteella olivat PDA:n läpimitta ja muut sydämen rakenneviat, kun niitä esiintyi PDA:n kanssa samanaikaisesti vähintään kaksi. Sukurasite on harvinainen, mutta merkittävä riskitekijä. Sulkutoimenpidettä tarvinneista avoimista valtimotiehyistä suurin osa suljettiin katetriteitse koililla.

PDA:n esiintyvyydessä ei tutkimusajanjakson aikana tapahtunut muutosta, mutta diagnostiikan parantumisen myötä löytyy yhä enemmän oireettomiakin avoimia valtimotiehyitä, joita voidaan seurata. Duktuksen sulkutoimenpiteisiin liittyvät komplikaatiot ovat harvinaisia, kuten myös jäännösoikovirtaukset toimenpiteen jälkeen. Prospektiivisia tutkimuksia tarvitaan tulevaisuudessa PDA:n esiintyvyyden, riskitekijöiden, hoidon ja ennusteellisten tekijöiden tarkempaa arviota varten.

## Lähteet

- 1 Ojala T, Happonen J-M, Jokinen E & Pihkala J. Käytännön lastenkardiologiaa. Helsinki, Kustannus Oy Duodecim
- 2 Clyman RI. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. *Biol Neonate*. 2006;89(4):330-335. doi: 10.1159/000092870. Epub 2006 Jun 1. PMID: 16770073
- 3 Conrad C, Newberry D. Understanding the pathophysiology, implications, and treatment options of patent ductus arteriosus in the neonatal population. *Adv Neonatal Care*. 2019 Jun;19(3):179-187. doi: 10.1097/ANC.0000000000000590. PMID: 30720481
- 4 Schneider DJ. The patent ductus arteriosus in term infants, children, and adults. *Semin Perinatol* 2012; 36:146-153
- 5 Pierpont ME, Brueckner M, Chung WK et al.; American Heart Association Council on cardiovascular disease in the young; council on cardiovascular and stroke nursing; and council on genomic and precision medicine. Genetic basis for congenital heart disease: revisited: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018 Nov 20;138(21): e653-e711. doi: 10.1161/CIR.0000000000000606.
- 6 Zaidi S, Brueckner M. Genetics and genomics of congenital heart disease. *Circ Res*. 2017 Mar 17;120(6):923–940. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309140. PMID: 28302740; PMCID: PMC5557504.
- 7 Syntymäasfyksia, Lastentalo (viitattu 26.4.2023) Saatavilla internetissä: <https://www.terveyskyla.fi/lastentalo>
- 8 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 Sep 6;11(17): e025784. doi: 10.1161/JAHA.122.025784. Epub 2022 Sep 3. PMID: 36056734; PMCID: PMC9496432